

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES KYSTES RÉNAUX :

IMPORTANCE DE L'APPROCHE GÉNÉTIQUE

GHUYSEN C (1), NEUVILLE M (1, 2), KRZESINSKI JM (1, 2), JOURET F (1, 2)

RÉSUMÉ : La découverte, souvent fortuite, de kystes rénaux est une situation clinique fréquente vu leur prévalence élevée (~ 50 % dès l'âge de 50 ans) et les progrès de l'imagerie abdominale. Un diagnostic étiologique conditionnera la prise en charge et le pronostic du patient. Lors de la démarche diagnostique, il est important de considérer (i) l'aspect des kystes, (ii) leur nombre et (iii) leur localisation, ainsi que (iv) l'âge du patient et ses antécédents personnels et familiaux, (v) la présence de manifestations extrarénales et (vi) la fonction rénale et le sédiment urinaire. À partir d'un cas clinique inhabituel présentant une insuffisance rénale chronique rapidement progressive associée à des kystes rénaux, nous revoyons la mise au point classique des kystes rénaux. En guise de conclusion, nous proposons un algorithme diagnostique incluant les néphropathies acquises et héréditaires.

MOTS-CLÉS : Kystes rénaux - PRAD - DNAJB11 - Case report - Algorithme diagnostique

INPUT OF GENETIC ANALYSES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF KIDNEY CYSTS

SUMMARY : The incidental finding of renal cysts is a common clinical situation given their high prevalence (~ 50 % after the age of 50) and the continuous improvement of abdomen imaging. Diagnosis is central to appropriately dictate the management of the patient. During the diagnostic work-up, it is important to consider (i) the aspect of the cysts, (ii) their number, (iii) and their location, as well as (iv) the age of the patient and his/her personal and familial medical history, (v) the presence of extra-renal manifestations, (vi) and the renal function (including the urinary sediment). Starting from an atypical clinical case characterized by a rapidly evolving chronic kidney disease associated with bilateral renal cysts, we review the classical diagnostic work-up of kidney cysts. As a conclusion, we propose a diagnostic algorithm including both acquired and hereditary nephropathies.

KEYWORDS : Renal Cysts - ADPKD - DNAJB11 - Case report - Diagnostic algorithm

INTRODUCTION

La découverte, souvent fortuite, de kystes rénaux est une situation clinique fréquente vu leur prévalence élevée (~ 50 % dès l'âge de 50 ans) et les progrès de l'imagerie abdominale. Un diagnostic étiologique conditionnera la prise en charge et le pronostic du patient (1).

CAS CLINIQUE

Un homme de 65 ans est adressé pour dégradation subaiguë de sa fonction rénale. Dans ses antécédents médico-chirurgicaux, on note un diabète de type 2 depuis 15 ans, une sténose aortique, une œsophagite peptique, une hypertension artérielle (HTA), ainsi qu'une hyperlipémie. L'anamnèse familiale initiale relève, chez la mère du patient, une néphropathie hypertensive dialysée. Il n'y a pas de notion d'hématurie, de nycturie ou de mictalgie familiales. Son traitement comprend de l'irbésartan (300 mg/j), de l'acide acétylsalicylique (100 g/j), du bisoprolol

(2,5 mg/j), du fénofibrate (200 mg/j), de la linaagliptine (5 mg/j), de l'ésoméprazole (20 mg/j), de la fluoxétine ainsi que du magnésium. Les traitements par metformine et sitagliptine ont été récemment interrompus vu l'insuffisance rénale rapidement progressive. L'examen clinique décrit un poids de 72 kg pour une taille d'1m73 (indice de masse corporelle : 24 kg/m²), une pression artérielle à 140/80 mmHg et un souffle cardiaque au foyer aortique, sans signe de surcharge hydro-sodée. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. La biologie sanguine montre une discrète anémie normocytaire régénérative non ferriprive (12,7 g/dl d'hémoglobine; normes [13,3-17,2 g/dl]), une carence en vitamine D (12,1 ng/ml; [30-60 ng/ml]), une hypomagnésémie limite (0,64 mmol/l; [0,64-1,03 mmol/l]) et un débit de filtration glomérulaire estimé selon MDRD (eGFR) à 35 ml/min/1,73m². L'analyse d'urine sur 24 heures révèle une protéinurie de 300 mg/g de créatininurie, ainsi qu'une hypomagnésurie à 1,5 mmol/24h. Une résonance magnétique nucléaire (RMN) récente de l'abdomen supérieur révèle l'existence d'une myriade de kystes corticaux de petite taille à hauteur des deux reins, qui sont de volume normal (Figure 1). La réalisation d'une ponction-biopsie rénale (PBR) est discutée, mais exclue vu les risques de complications et le sédiment urinaire pauvre.

Le patient est référé en consultation de néphrogénétique. L'anamnèse familiale établit

(1) Service de Néphrologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Groupe Interdisciplinaire de Génoprotéomique Appliquée, Sciences Cardiovasculaires, ULiège, Belgique.

Figure 1. Résonance magnétique nucléaire des reins (coupe transversale; acquisition en mode T2). Notons la présence d'une myriade de kystes corticaux sous-capsulaires dans les deux reins, qui sont de taille normale.



qu'il a deux enfants sains et qu'il est issu d'une fratrie de 5 enfants, dont une sœur jumelle décédée à l'âge de trois mois d'une infection. La mère du patient a présenté une insuffisance rénale terminale à l'âge de 80 ans, ayant nécessité une hémodialyse chronique. Dans ce contexte, une analyse du gène TCF2 (protéine HNF-1 β), responsable du syndrome «kystes rénaux-diabète», est réalisée, mais se révélera négative.

Un an après la consultation de néphro-génétique, le patient est inclus dans une étude génétique internationale recrutant des sujets présentant des kystes rénaux multiples et bilatéraux, sans élargissement rénal et sans étiologie. Cette étude comprend l'analyse d'un panel d'exons et introns encadrant 65 gènes présélectionnés (candidats et/ou préalablement impliqués dans le développement des kystes). Cette étude génétique mettra en évidence une mutation de type non-sens du gène DNAJB11 (c.230T>C, p.Leu77Pro) (2). A la relecture du dossier maternel, on constate également l'existence d'une néphropathie kystique. Avec l'accord du patient, l'ADN de sa mère décédée sera récupéré à partir d'un fragment de biopsie duodénale, et la même mutation DJNAB11 sera détectée. Ceci suggère une atteinte autosomique dominante. La recherche de cette mutation chez une sœur du patient, indemne de toute néphropathie structurelle ou fonctionnelle, s'avèrera négative. Notons enfin que 6 autres familles, américaines et européennes, présentent un phénotype identique à celui de notre

patient et présentent également une mutation du gène DNAJB11(1).

L'insuffisance rénale chronique (IRC) du patient continue à progresser, avec aggravation d'une protéinurie qui conserve un profil tubulointerstitiel (augmentation de l'alpha1-microglobuline et prédominance de globulines à l'électrophorèse des protéines urinaires).

MISE AU POINT DIAGNOSTIQUE

Lors de la démarche diagnostique, il est important de considérer (i) l'aspect des kystes, (ii) leur nombre et (iii) leur localisation, ainsi que (iv) l'âge du patient et ses antécédents personnels, (v) la présence de manifestations extra-rénales et (vi) la fonction rénale et le sédiment urinaire (3, 4). Il est également crucial d'investiguer les antécédents familiaux en n'oubliant pas qu'une maladie génétique peut être méconnue dès lors que la néphropathie est injustement attribuée à une association fréquente, telle que le diabète ou l'hypertension.

Du point de vue clinique, l'anamnèse recherchera en particulier l'existence d'une consanguinité, d'antécédents familiaux de maladie kystique rénale et/ou d'IRC, l'existence de résultats radiologiques/histologiques antérieurs personnels ou familiaux, la présence de signes dysmorphiques, d'une HTA et/ou de manifestations extra-rénales. Une analyse d'urine, ainsi qu'une évaluation globale de la fonction rénale, doivent impérativement être réalisées. Une ponction-biopsie rénale et/ou une analyse génétique parachèvent la mise au point diagnostique.

Du point de vue radiologique, la classification de Bosniak doit être appliquée en première intention afin d'évaluer la bénignité ou la malignité des lésions kystiques découvertes (3, 5). Bien que développée pour les images acquises par TDM, cette classification a été adaptée à l'échographie et la RMN (5). En cas de kyste d'aspect non formellement bénin, un avis urologique est préconisé. Concernant les kystes d'allure bénigne ou unique, l'échographie est considérée comme l'examen de choix. Cependant, une sémiologie radiologique, idéalement par RMN, est recommandée en cas de multikystose rénale afin d'orienter le diagnostic : taille des reins, nombre des kystes et leur taille, répartition uni- ou bilatérale, localisation corticale/médullaire/diffuse, présence d'hyperéchogénicité du cortex, présence d'une perte de la différenciation cortico-médullaire et, enfin, existence d'une dilatation des cavités excrétrices

(5). Il est également important de distinguer les kystes parenchymateux des kystes extra-parenchymateux, tels que les kystes parapyéliques qui ne nécessitent généralement pas de mise au point complémentaire sauf s'ils deviennent symptomatiques, justifiant alors une consultation en urologie.

PROPOSITION D'UN ALGORITHME DIAGNOSTIQUE FACE À DES KYSTES RÉNAUX

Sur base des informations récoltées par la clinique et les examens radiologiques, une fois la présence de kystes parenchymateux d'allure bénigne confirmée, nous proposons une mise au point systématique reprise en 2 algorithmes (Figures 2 et 3).

La première étape est de déterminer si les kystes sont unilatéraux ou bilatéraux. S'ils sont unilatéraux (Figure 2), l'âge au moment du diagnostic est un élément déterminant dans le diagnostic différentiel. Chez un enfant, il s'agit probablement de kystes congénitaux entrant dans le cadre d'une dysplasie rénale multikys-

tique. Cette malformation embryonnaire touche 1 enfant sur 4.300, n'est pas héréditaire, et s'associe à une hypertrophie compensatrice de l'autre rein, avec involution progressive des kystes et du rein malade (2, 3). Chez un patient

Figure 2. Mise au point de kystes unilatéraux. Les maladies dont le diagnostic se fait dans l'enfance sont en rouge, celles dont le diagnostic se fait à l'âge adulte sont en bleu. DRM, dysplasie rénale multikystique; MKR, maladie kystique rénale.

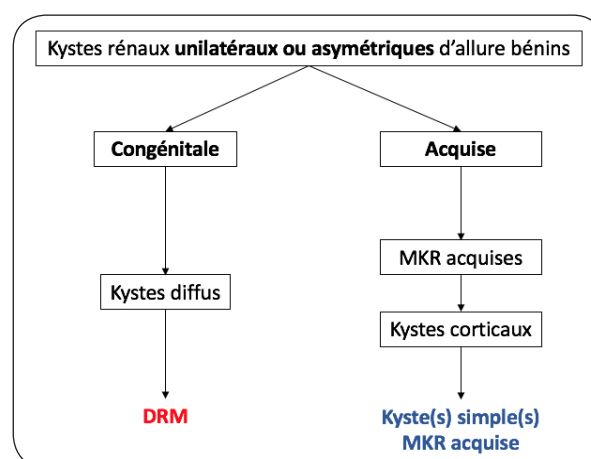
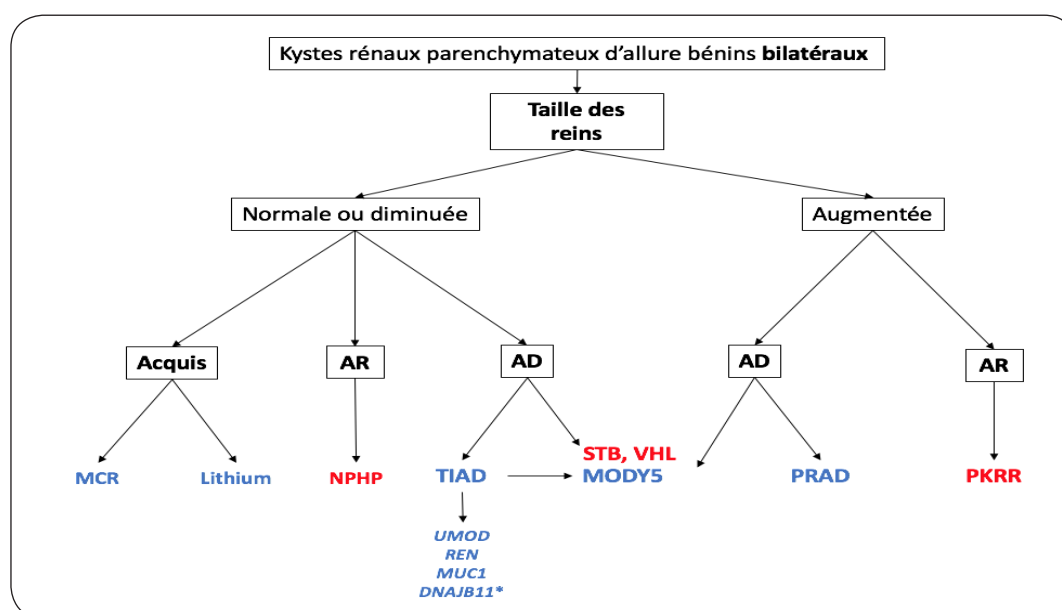


Figure 3. Mise au point kystes rénaux bilatéraux. Les maladies dont le diagnostic se fait principalement dans l'enfance sont en rouge, celles dont le diagnostic se fait à l'âge adulte sont en bleu.



AR, autosomique récessif; AD, autosomique dominant; MCR, maladie Cacchi-Ricci; NPHP, néphronophthie; TIAD, néphropathie tubulo-interstitielle autosomique dominante; STB, sclérose tubéreuse de Bourneville; VHL, Von Hippel Lindeau; MODY5, syndrome kyste rénaux-diabète associé à TCF2; PRAD, polykystose rénale autosomique dominante; PKRR, polykystose rénale récessive; DNAJB11*, par souci de clarté, la pathologie liée à la mutation du gène DNAJB11 a été mise dans les gènes responsables des TIAD. Toutefois, comme discuté dans le texte, cette pathologie est intermédiaire entre les TIAD et la PRAD.

âgé de plus de 50 ans, des kystes rénaux unilatéraux correspondent, le plus souvent, à des kystes simples et, très vraisemblablement, acquis (2, 3). Notons que les patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique (*a fortiori* terminale) développent souvent (dans 40 % des cas après 3 ans de dialyse, et jusqu'à 90 % des patients après 10 ans de dialyse) une maladie kystique rénale acquise sur des reins atrophiés dont le risque de cancérisation élevé justifie un suivi iconographique annuel/régulier par tomodensitométrie après 10 ans de dialyse.

Si les kystes rénaux sont bilatéraux (Figure 2), il faut considérer (i) la taille globale des reins, (ii) le caractère familial et (iii) l'âge du patient au moment du diagnostic (3). Pour mémoire, l'hérédité peut être masquée soit parce que la néphropathie familiale est méconnue, soit parce qu'il s'agit d'une néomutation. Si le volume des reins est augmenté, que le sujet est mineur au moment du diagnostic, avec une insuffisance rénale précoce, et que la transmission apparaît autosomique récessive, il peut s'agir d'une polykystose rénale autosomique récessive (Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease, ARPKD). Cette maladie rare (1/10.000 – 1/40.000 naissances) s'associe à des manifestations extra-rénales (MER), telles qu'une fibrose hépatique précoce et une hypoplasie pulmonaire (6). Ce diagnostic sera confirmé par la mise en évidence de mutations du gène PKHD1 (6). Si le volume des reins est augmenté avec une transmission à caractère autosomique dominante, la néphropathie héréditaire la plus fréquente est la polykystose hépato-rénale autosomique dominante (PRAD; 1/1.000-1/4.000 naissances). Cette maladie, causée par les mutations des gènes PKD1 dans 85 % des cas et PKD2 dans 15 % des cas, est caractérisée par l'apparition de kystes rénaux avec accroissement de la taille des reins bilatéralement et évolution vers une insuffisance rénale terminale entre 50 et 70 ans. Elle est la première cause génétique d'insuffisance rénale terminale (IRT) dans le monde (6-8 % des cas d'incidents d'IRT dans les pays développés) (7, 8). Une histoire familiale existe dans près de 90 % des cas, mais 5 à 10 % des cas s'expliquent par la survenue d'une mutation *de novo* (9). Le diagnostic de la PRAD repose essentiellement sur une histoire familiale positive et la confirmation radiologique, en général échographique, de l'existence de kystes rénaux bilatéraux. Les critères diagnostiques font appel au nombre de kystes en fonction de l'âge du patient chez les patients présentant un antécédent familial (10). Au vu du risque de transmission de la maladie

de 50 % à chaque enfant, un conseil génétique est conseillé en cas de désir de procréation (11).

D'autres maladies autosomiques dominantes plus rares et associées à des MER particulières (permettant généralement d'évoquer un diagnostic particulier), peuvent mimer la présentation rénale de la PRAD (4). Ces maladies ne s'accompagnent, toutefois, généralement pas d'une majoration de volume rénal global et peuvent donc être aisément distinguées de la PRAD. Il s'agit essentiellement de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) (1/11.300-1/25.000), de la maladie de Von Hippel-Lindau (VHL, 1/50.000) et du syndrome kystes rénaux-diabète associé (MODY5, 1-9/1.000.000). La STB est une maladie neuro-cutanée caractérisée par des hamartomes multisystémiques et provoquée par des mutations des gènes TSC1 et TSC2 (12, 13). Elle est associée à des manifestations neuropsychiatriques qui permettent généralement le diagnostic dans l'enfance (14). Sa transmission est autosomique dominante, mais deux tiers des cas résultent de néomutations. Elle se caractérise au niveau rénal par l'apparition progressive d'angiomyolipomes rénaux (retrouvés chez 70-80 % des patients adultes) et de kystes. L'insuffisance rénale terminale est rare. A noter qu'au vu de leur localisation adjacente sur le chromosome 16, des délétions étendues intéressant à la fois TSC2 et PKD1 peuvent survenir. Elles sont responsables d'un syndrome de gènes contigus caractérisé par les manifestations cliniques de la STB et de la PRAD (15). Ce syndrome doit donc être recherché en cas d'insuffisance rénale rapidement progressive avec polykystose rénale chez un patient porteur d'une STB. La VHL est un syndrome familial de prédisposition aux cancers, associé à des néoplasmes malins ou bénins, surtout des hémangioblastomes rétiens (également cérébelleux ou de la moelle épinière), des carcinomes rénaux et des phéochromocytomes. Sa transmission est autosomique dominante, mais 20 % des cas résultent de néomutation (4). Le diagnostic se fait souvent fin de l'adolescence et chez le jeune adulte. Le syndrome kystes rénaux-diabète associé à HNF1B (également appelé MODY5) est plus rare que les autres maladies (16). Il appartient à la famille des néphropathies tubulo-interstitielles autosomiques dominantes (TIAD) (17). Toutefois, ce syndrome, lié à la mutation du gène TCF2, peut se manifester par de multiples kystes rénaux.

Si le volume des reins est normal ou diminué et que la transmission apparaît autosomale dominante, il s'agit soit d'une des 3 maladies précédemment mentionnée (VHL, STB, MODY5), soit d'une TIAD. Les TIAD repré-

sentent un groupe d'affections génétiquement hétérogènes qui se caractérisent par la survenue progressive d'une fibrose tubulo-interstitielle (17). A l'heure actuelle, il n'existe pas de véritables critères diagnostiques et le diagnostic est évoqué en présence d'une histoire familiale d'IRC, sans hématurie ni protéinurie, et une échographie rénale montrant des reins de taille normale, avec parfois quelques kystes de localisation médullaire. Le diagnostic de certitude est obtenu grâce à des tests génétiques généralement réalisés via des «panels» de gènes candidats engendrant un phénotype similaire. La biopsie rénale est peu contributive, ne montrant qu'une fibrose tubulo-interstitielle aspécifique. Certaines TIAD s'accompagnent de MER caractéristiques telles que celles liées à une mutation de l'uromoduline (appelée aussi protéine de Tamm-Horsfall). Elles s'accompagnent d'une hyperuricémie associée à des kystes à la jonction cortico-médullaire (maladie kystique de la médullaire) et à une insuffisance rénale tubulo-interstitielle assez rapidement progressive. L'histoire familiale de crises de goutte avec insuffisance rénale et kystes rénaux chez des jeunes permet d'évoquer le diagnostic. Le traitement de ces pathologies reste symptomatique et un conseil génétique doit être réalisé en cas de désir d'enfant, vu le risque de 50 % de transmission à la descendance.

Si la transmission est autosomale récessive avec des reins de taille normale ou diminuée et que le sujet est jeune au moment du diagnostic, il faut évoquer le diagnostic de néphronophtise (NPHP). Dans la NPHP, les kystes sont localisés exclusivement à la jonction cortico-médullaire. La NPHP est hétérogène tant au niveau clinique qu'au niveau génétique. Cinq gènes responsables ont été identifiés actuellement (18). Typiquement, les patients présentent une polyurie avec polydyspie évoluant vers une IRT précoce (avant l'âge de 18 ans). Des lésions histologiques évocatrices des membranes basales sont retrouvées. Il s'y associe une fibrose interstitielle. Certains enfants présentent des MER, telles que dégénérescence tapéto-rétinienne, déficit intellectuel, ataxie cérébelleuse, anomalies osseuses ou atteinte hépatique.

Si la pathologie kystique bilatérale est acquise, il s'agit le plus souvent d'une néphropathie au lithium (19). C'est l'anamnèse qui permettra d'en faire le diagnostic. Une autre cause rare de pathologie kystique bilatérale acquise est la maladie de Cacchi-Ricci ou «medullary sponge kidney». Elle atteindrait de 3 à 20 % des patients porteurs de lithiases rénales calciques (20). Elle se caractérise par une dilatation kystique congénitale des tubes collecteurs rénaux.

Elle se révèle par des coliques néphrétiques en raison de la maladie lithiasique fréquemment associée (au vu de troubles métaboliques avec hyperoxalurie, hypercalciurie et hypocitraturie, favorisant la lithiase urinaire) ou par des épisodes infectieux urinaires. La lithiase a la particularité d'être localisée au niveau précaliciel puisqu'elle se forme dans les tubes collecteurs dilatés.

DISCUSSION DU PATIENT PRINCEPS : MISE EN ÉVIDENCE D'UNE MUTATION DU GÈNE DNAJB11, À LA CROISÉE ENTRE PRAD ET TIAD

La nouvelle pathologie rénale héréditaire mise en évidence chez notre patient se caractérise par le développement de multiples petits kystes rénaux bilatéraux avec maintien de reins de taille normale, voire amoindrie, en raison de la survenue d'une fibrose tubulo-interstitielle et évoluant vers l'IRC, en général après la 6^{ème} décennie. La mutation du gène DNAJB11 occasionne, entre autres, des anomalies de distribution cellulaire de la polycystine 1 (qui est la protéine mutée dans la PRAD) et l'accumulation intracellulaire de l'uromoduline (qui est la protéine mutée dans certaines formes de TIAD). En conséquence, les patients porteurs d'une mutation DNAJB11 présentent des kystes rénaux et une fibrose tubulo-interstitielle. Seules 6 familles (= 23 patients) avec mutation du gène DNAJB11 ont été identifiées dans le monde (1). Il n'existe pas encore de caractérisation précise du phénotype rénal et extra-rénal de cette nouvelle entité nosologique. L'identification et la caractérisation d'un plus grand nombre de patients représentent une étape essentielle afin de proposer une stratégie diagnostique et une prise en charge thérapeutique, ainsi qu'un conseil génétique adéquat.

CONCLUSION

Une mise au point diagnostique systématique des patients porteurs de kystes rénaux multiples et bilatéraux est indispensable afin de personnaliser leur prise en charge. Les avancées, à la fois thérapeutiques et diagnostiques, permettent un meilleur conseil génétique et ouvrent de nouvelles perspectives dans la prise en charge de patients et de familles atteints de néphropathies kystiques jusqu'ici inconnues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hélénon O, Crosnier A, Verkarre V, et al.— Simple and complex renal cysts in adults: Classification system for renal cystic masses. *Diagn Interv Imaging*, 2018, **99**, 189-218.
2. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, et al.— Monoallelic mutations to DNAJB11 cause atypical autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet*, 2018, **102**, 832-844.
3. Wuerzner G, Taddei S, Meuwly JY, et al.— [Diagnosis of renal cysts]. *Rev Med Suisse*, 2005, **1**, 534-538, 41-42.
4. Muller RU, Benzing T.— Cystic kidney diseases from the adult nephrologist's point of view. *Front Pediatr*, 2018, **6**, 65.
5. Bosniak MA.— The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. *Radiology*, 2012, **262**, 781-785.
6. Sweeney WE, Avner ED.— *Polycystic Kidney disease, autosomal recessive*, in Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. Eds. GeneReviews(R), Seattle, 1993.
7. Bodson A, Meunier P, Krzesinski JM, Jouret F.— La polykystose rénale autosomique dominante : comment et pourquoi identifier les patients «rapidement progressifs» vers l'insuffisance rénale terminale? *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 184-192.
8. Noel N, Rieu P.— [Pathophysiology, epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment options for autosomal dominant polycystic kidney disease]. *Nephrol Ther*, 2015, **11**, 213-225.
9. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC.— Genetic complexity of autosomal dominant polycystic kidney and liver diseases. *J Am Soc Nephrol*, 2018, **29**, 13-23.
10. Pei Y, Hwang YH, Conklin J, et al.— Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2015, **26**, 746-753.
11. De Rechter S, Kringen J, Janssens P, et al.— Clinicians' attitude towards family planning and timing of diagnosis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *PLoS One*, 2017, **12**, e0185779.
12. De Waele L, Lagae L, Mekahli D.— Tuberous sclerosis complex: the past and the future. *Pediatr Nephrol*, 2015, **30**, 1771-1780.
13. Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, et al.— Mosaic and intronic mutations in TSC1/TSC2 explain the majority of TSC Patients with no mutation identified by conventional testing. *PLoS Genet*, 2015, **11**, e1005637.
14. Janssens P, Van Hoeve K, De Waele L, et al.— Renal progression factors in young patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol*, 2018, **33**, 2085-2093.
15. Harris PC.— The TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome. *Contrib Nephrol*, 1997, **122**, 76-82.
16. Faguer S, Chassaing N, Bandin F, et al.— The HNF1B score is a simple tool to select patients for HNF1B gene analysis. *Kidney Int*, 2014, **86**, 1007-1015.
17. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, et al.— Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management—A KDIGO consensus report. *Kidney Int*, 2015, **88**, 676-683.
18. König J, Kranz B, König S, et al.— Phenotypic spectrum of children with nephronophthisis and related ciliopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, **12**, 1974-1983.
19. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, et al.— Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, 1439-1448.
20. Gambaro G, Feltrin GP, Lupo A, et al.— Medullary sponge kidney (Lenarduzzi-Cacchi-Ricci disease): a Padua Medical School discovery in the 1930s. *Kidney Int*, 2006, **69**, 663-670.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr F. Jouret, Service de Néphrologie, CHU Liège, Belgique.
Email : francois.jouret@chuliege.be