

Séminaire SOFFOET
Anomalies du développement rénal
Abbaye des Prémontrés
3 Octobre 2024



CAKUT : définition, diagnostic et causes

Pr Sophie COLLARDEAU-FRACHON
CHU de LYON

Introduction

- **CAKUT = Congenital anomalies of the kidney and urinary tract**
- **Toute anomalie de développement des reins et des voies urinaires**
 - développement étroitement lié
 - interactions réciproques entre bourgeon urétéral (BU) et métanéphros (MM)
- **30%** des anomalies congénitales anténatales
- **1ère cause d'insuffisance rénale chez l'enfant**
 - évolution vers IRC dans 50% des cas
- **Diagnostic : échographie prénatal T2**
- **Pronostic rénal et pulmonaire difficile à déterminer:** pas de facteur prédictif fiable
- **Oligoamnios:**
 - < 20SA : facteur prédictif d'hypoplasie pulmonaire et donc de risque de décès néonatal
 - associé à un risque plus élevé d'IRC
 - peut gêner l'interprétation
- **Indication fréquente d'IMG** du fait de l'oligoamnios et hypoplasie pulmonaire

Causes

- La plupart des CAKUT sont **sporadiques**
- **Causes génétiques:**
 - >150 gènes à l'origine de CAKUT :
 - **50 gènes : CAKUT isolé ou syndromique : CAKUT monogénique:10 à 20 % des cas, avec des manifestations extrarénales dans > 50 % des cas**
 - **plus de 100 syndromes avec composante CAKUT dans <50% des cas**
 - **Aneuploïdies:** monosomie X , trisomies 13, 18, 21
 - **CNVs :** 6–17% des cas : loci qui comportent des gènes impliqués dans les CAKUT
- **Facteurs environnementaux**
- **Facteurs épigénétiques:**
 - méthylation de l'ADN peut affecter l'expression des gènes rénaux
- **Etiologie possiblement multifactorielle** dans de nombreux cas

Connaughton DM, Hildebrandt F. Disease mechanisms of monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract American Journal of Medical Genetics Part C. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2022;190(3):325-343.

Sanna-Cherchi S, Westland R, Ghiggeri GM, Gharavi AG. Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract. J Clin Invest. 2018;128(1):4-15.

Kagan M, Pleniceanu O, Vivante A. The genetic basis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Pediatr Nephrol Berl Ger. 2022;37(10):2231-2243.

Kohl S, et al. Molecular causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). Mol Cell Pediatr. 2021;8(1):2

Causes

CAKUT et facteurs environnementaux

- diabète maternel : prévalence accrue d'agénésie rénale
- carence en vitamine A pendant la grossesse : diminution de l'expression de *RET* chez le fœtus
- insuffisance placentaire
- consommation de cocaïne
- exposition aux corticostéroïdes, thalidomide

Dart AB, Ruth CA, Sellers EA, Au W, Dean HJ. Maternal diabetes mellitus and congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in the child. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(5):684-691.
Goodyer P, Kurpad A, Rekha S, et al. Effects of maternal vitamin A status on kidney development: a pilot study. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(2):209-214.
Battin M, Albersheim S, Newman D. Congenital genitourinary tract abnormalities following cocaine exposure in utero. *Am J Perinatol.* 1995;12(6):425-428. 3
Ortiz LA, Quan A, Weinberg A, Baum M. Effect of prenatal dexamethasone on rat renal development. *Kidney Int.* 2001;59(5):1663-1669

Causes

Mécanisme: mutations, facteurs environnementaux
Perturbation d'une des voies de signalisation
qui induisent ou répriment
GDNF (MM) et son récepteur RET (BU)

- BU → épithélialisation du MM : vésicules rénales, corps en S, néphron
- MM → ramification supplémentaire du BU
- Facteurs de transcription : PAX2, HNF1B, EYA1, SALL1
- Molécules de signalisation: ROBO2
- Composants de la matrice extracellulaire: FRAS1, FREM2, GRIP1
- Autres voies de signalisation: WNT, FGF, BMP
- HNF1B et Notch : TCP et différenciation terminale du néphron

BU: uretère, pyélon, calyces, tubes collecteurs

MM: néphron = glomérule + TCP + anse de Henlé + TCD

Néphrogenèse: 9–10 → 34-36 SA

1ère production d'urines: 11–12 SA

Urines foetales >90% du LA à 16–20 SA

Phénotype

- **Fonction:**
 - **précocité** des anomalies et **pénétrance** des mutations
 - certains CAKUT peuvent se manifester plus tard dans l'enfance ou l'adolescence
 - de nombreux cas ne sont pas diagnostiqués avant l'âge adulte
- **Variabilité phénotypique intra-individuelle et inter-individuelle**
 - 1 même mutation: atteinte rénale isolée → forme syndromique/ plurimalformative
 - expression variable au sein d'une même famille
- **Hétérogénéité génétique importante**
 - 1 même anomalie : plusieurs gènes en cause

Classification

Anomalies:

- de taille, forme, position, nombre
- de fonction
- uni ou bilatérales

Anomalies rénales :

- **migration** : ectopie, malrotation, reins en fer à cheval
- **fonction**: développement insuffisant ou anormal des néphrons: agénésie, hypoplasie, dysplasie rénales et dysgenèse rénale tubulaire

Anomalies des voies excrétrices:

- obstructions hautes
- obstructions basses

Anomalies des voies excrétrices

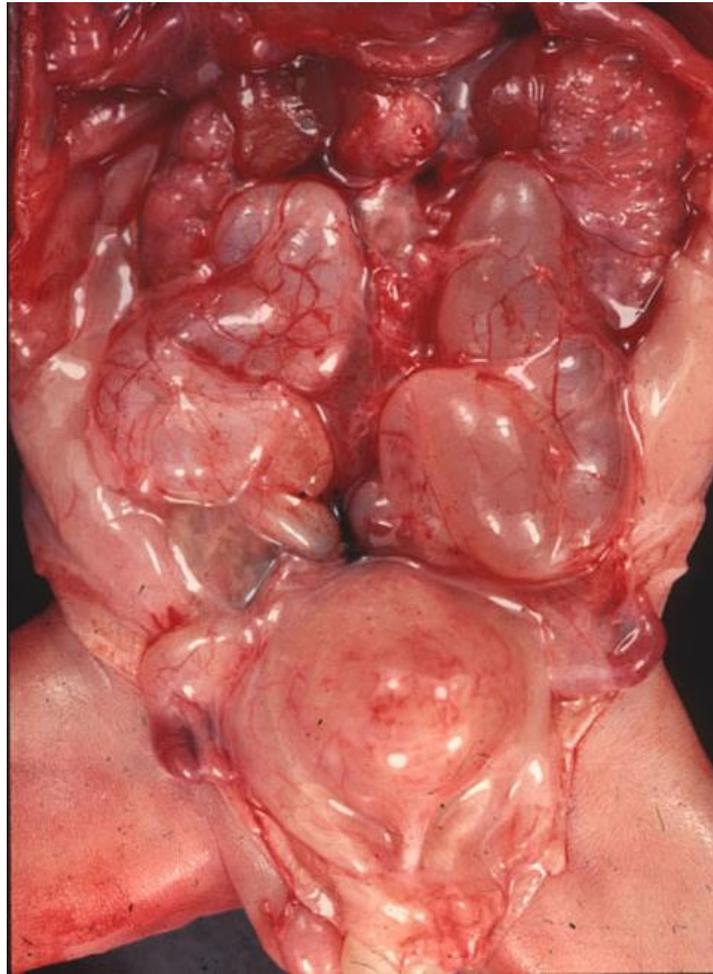
- **obstructions hautes**
 - **obstructions basses: LUTO (low urinary tract obstruction)**
-
- **Anomalies de structure:** duplication, valves
 - **Anomalies de fonction :** mutations de gènes impliqués dans l'innervation et la contraction de la vessie

Obstructions hautes

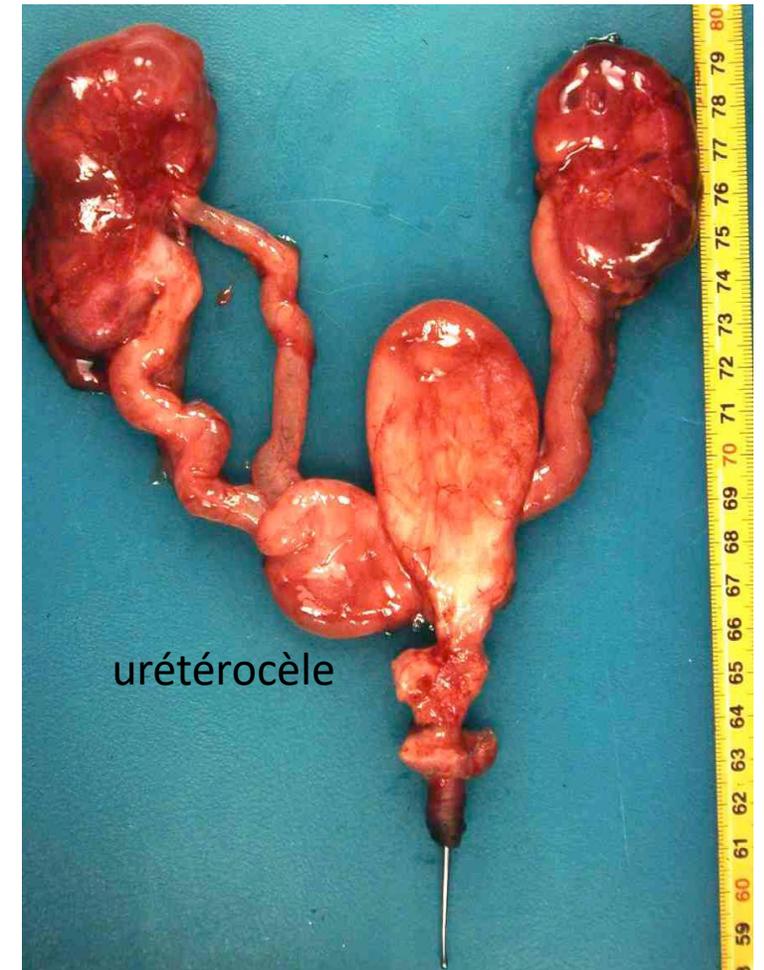
Jonction pyélo-urétérale JPU



Reflux vésico urétéral (RVU)
Mégauretère



Duplication urétérale



Obstructions hautes

- **Jonction pyélo-urétérale: JPU**
 - obstacle fonctionnel
 - compression par vaisseau polaire
- **Reflux vésico urétéral: RVU**
 - brièveté trajet sous muqueux
 - ectopie méat
 - déficience fibres musculaires uretère terminal
- **Mégauretère**
 - trajet rétro cave
 - persistance d'une valve ou d'une membrane urétérale
- **Duplication urétérale**
 - complète ou partielle
 - abouchement ectopique des uretères

Isolées:

- JPU, RVU: amélioration avec le temps possible
- chirurgie: JPU, RVU, duplication
- la plupart sporadiques, mais des cas familiaux avec mutations
 - gènes dans les voies de signalisation WNT- β -caténine et SHH-FOXF1-HNF1B
 - JPU : *TBX18* et *BMP4*
 - RVU: *ROBO2*, *SOX17*, *BNC2*, *Uroplakin 2 et 3a*, *TNBX*, *LAMC1*, *KIF26B* et *LIFR*

Associées avec autres anomalies rénales ou extra-rénales: syndromes

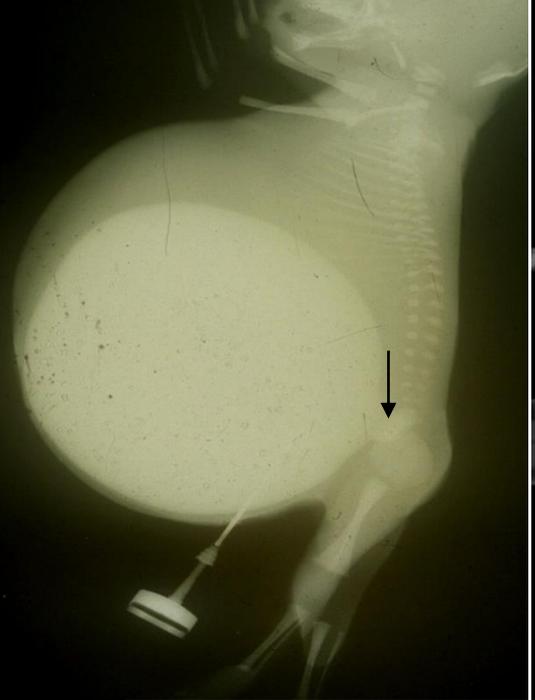
Obstructions basses : LUTO

mégavessie avec distension abdominale

- **Anomalies urétrales:**
 - Valves
 - Sténose
 - Atrésie
 - Torsion
 - Méga-urètre
- **Causes fonctionnelles**
 - Prune Belly
 - Syndrome urofacial
 - Syndrome megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsisme
- **Anomalies chromosomiques** (trisomie 13, 18, et 21)
- **Syndrome de Beckwith-Wiedemann**
- **Malformations anorectales ou cloacales**

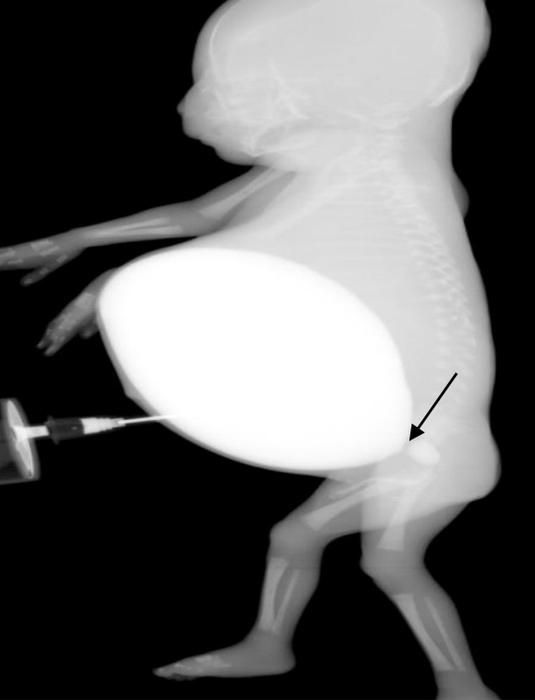


Aspect en queue de radis



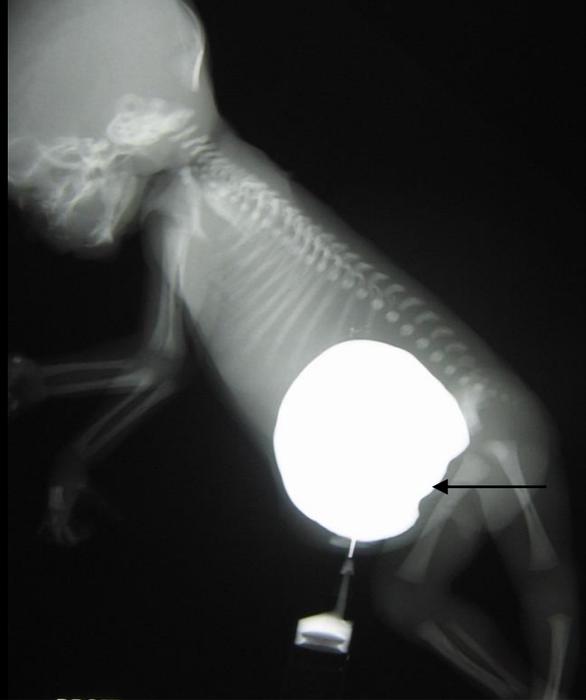
VUP

aspect filiforme

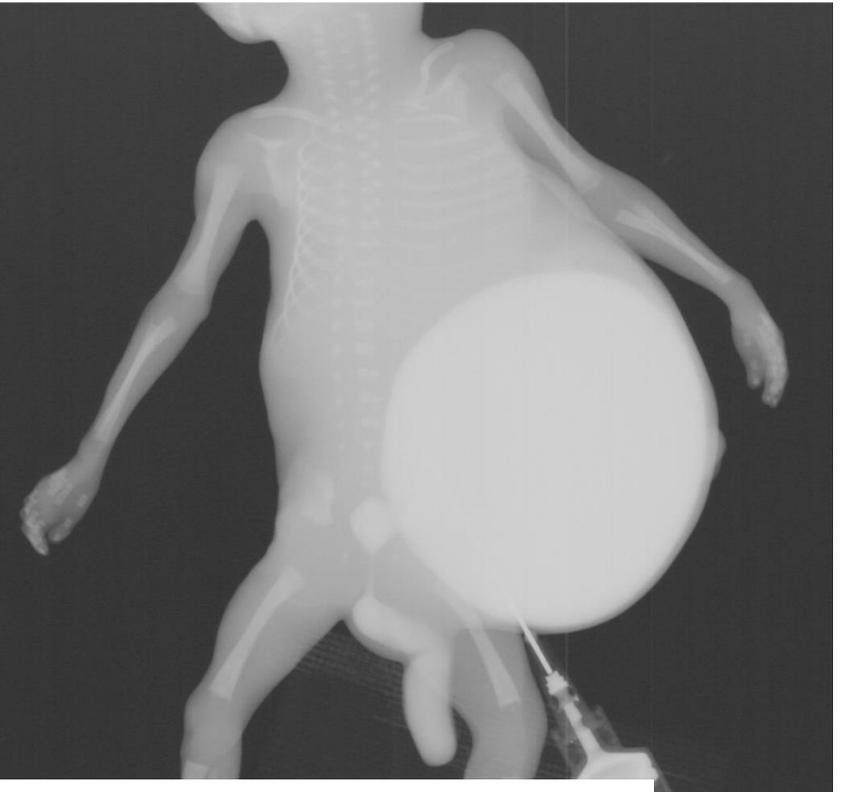


sténose

arrêt net

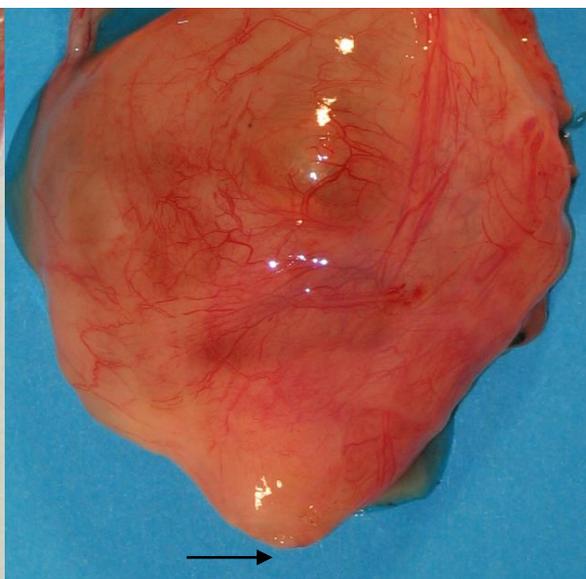
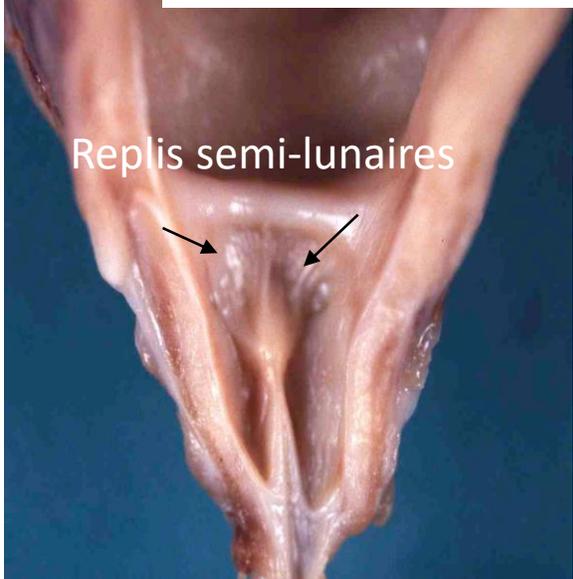


atrésie



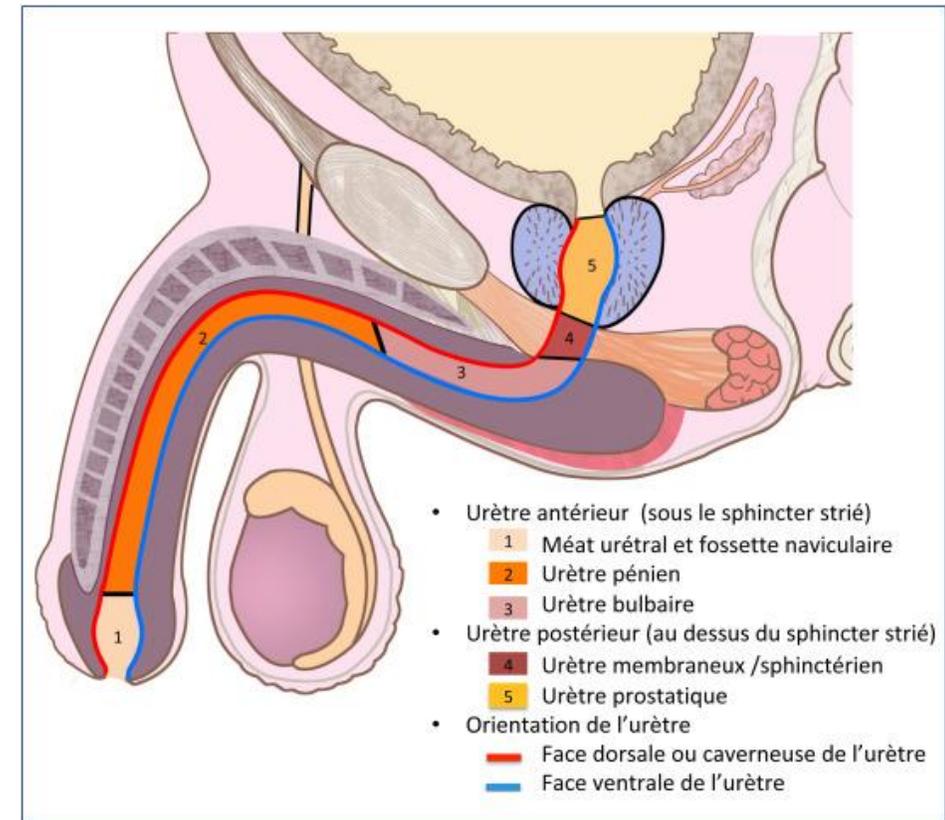
méga-urètre

Replis semi-lunaires



Anomalies urétrales

- **Valves urétrales postérieures (VUP)**
 - cause la plus fréquente de LUTO chez les fœtus mâles
 - 3 sous-types selon les critères de Young
 - 1: sous montanales
 - 2: sus-montanales
 - **3: diaphragme complet sous montanal**
 - terme et classification contestés : **causes artéfactuelles**
 - rupture in utero d'un diaphragme
 - dissection: cathétérisme ou ouverture à l'autopsie
 - **terme COPUM: congenital obstructive posterior urethral membrane**
- **Valves de urètre antérieur** → dissection le plus loin possible (section symphyse pubienne)
- **Sténose urétrale** possiblement 2ndaire à disruption vasculaire avec fibrose cicatricielle
- **Mégaurètre souvent associé à d'autres anomalies:** imperforation ou atrésie anale, AOU, membres, vertèbres, hypoplasie cœur G, atrésie œsophage/ fistule TE



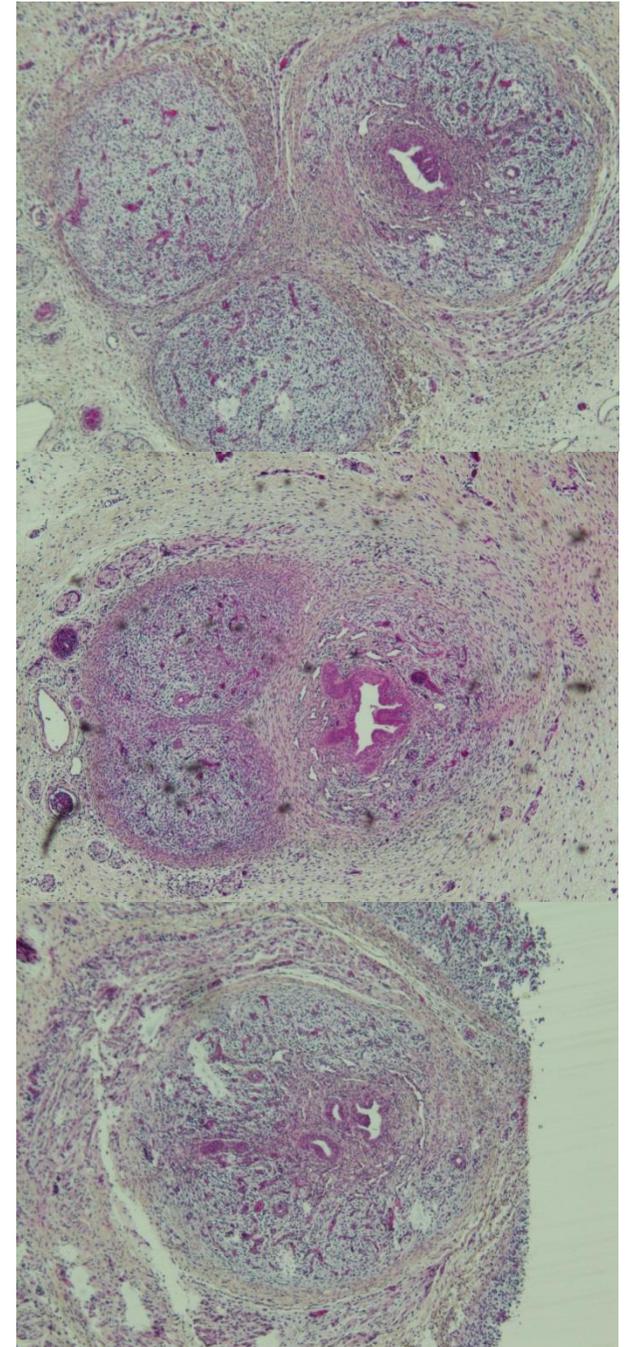
Anomalies urétrales

Anomalies urétrales:

- **Préférer des coupes transversales étagées au cathétérisme et rechercher remaniements ischémiques/hémorragiques**
- variants de *BNC2* : sténose et VUP dans certaines familles
- certains CNVs

Intervention in utero

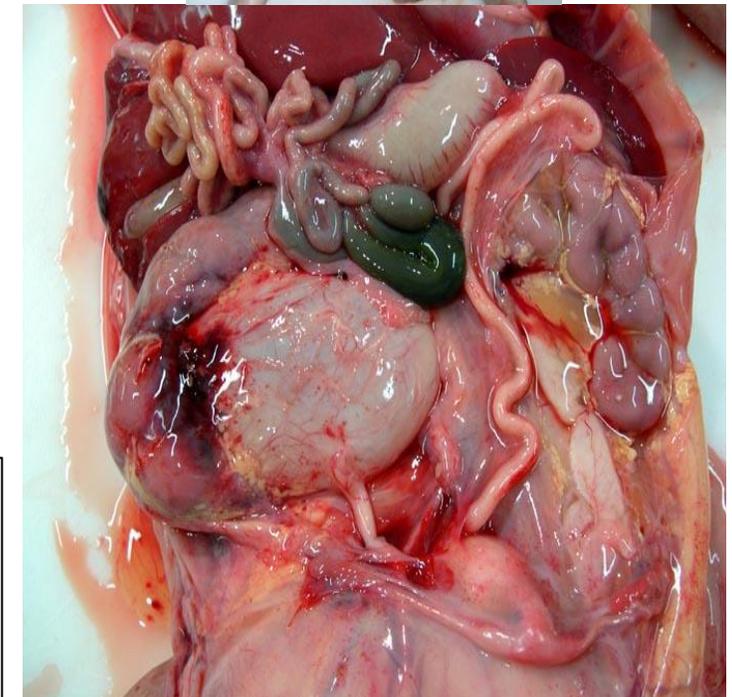
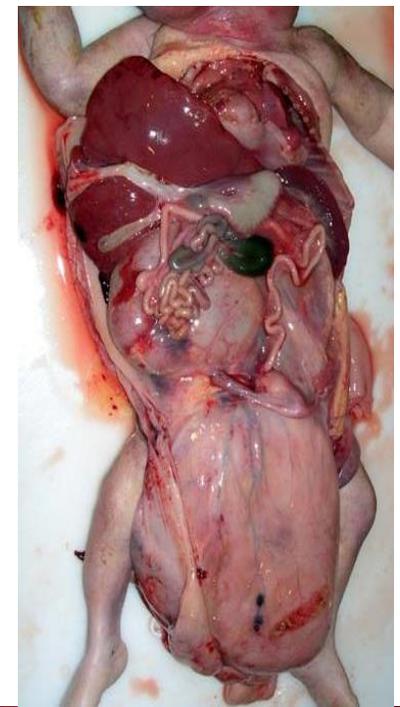
- cystoscopie foetale avec ablation des VUP
- shunt vésico-amniotique
- amnio-infusion : étude multicentrique en cours pour évaluer l'innocuité et l'efficacité



Mégavessie fonctionnelle

Déficience musculaire

- **syndrome urofacial ou Ochoa**
 - mutations des gènes *HPSE2* ou *LRIG2*
 - contraction anormale du détrusor: dysfonctionnement de la miction
 - suspecté après la naissance par une grimace faciale particulière lorsque l'enfant rit ou pleure
- **syndrome megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsisme (MMIHS)**
 - mutations dans les protéines contractiles des muscles lisses : *ACTA2*, *ACTG2*, *MYH11*, et *MYLK*
- **Prune Belly**



Osorio S, Rivillas ND, Martinez JA. Urofacial (ochoa) syndrome: a literature review. *J Pediatr Urol.* 2021;17(2): 246-254

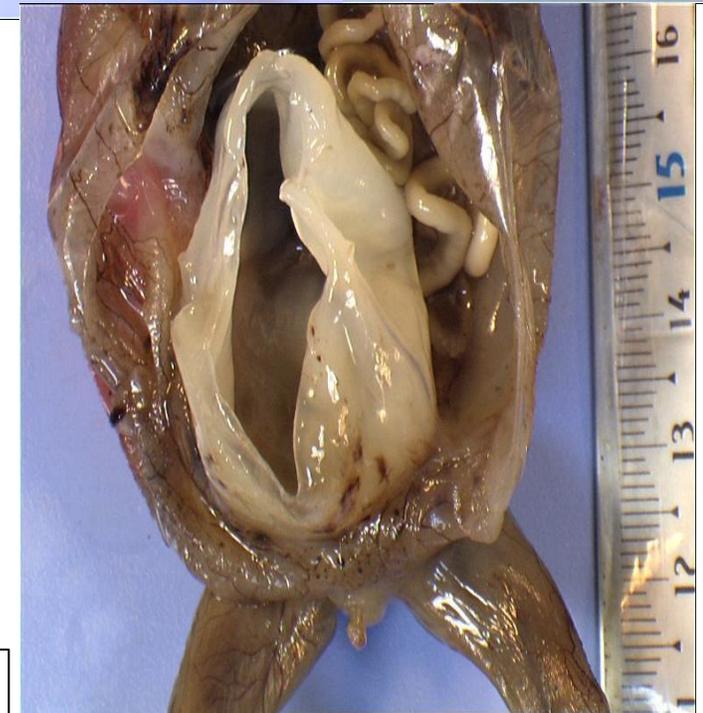
Halim D, et al. Loss of LMOD1 impairs smooth muscle cytocontractility and causes megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome in humans and mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(13):E2739- E2747.

Gauthier J, et al. A homozygous loss-of-function variant in MYH11 in a case with megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(9):1266-1268

Moreno CA, et al. Homozygous deletion in MYL9 expands the molecular basis of megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(5):669-675

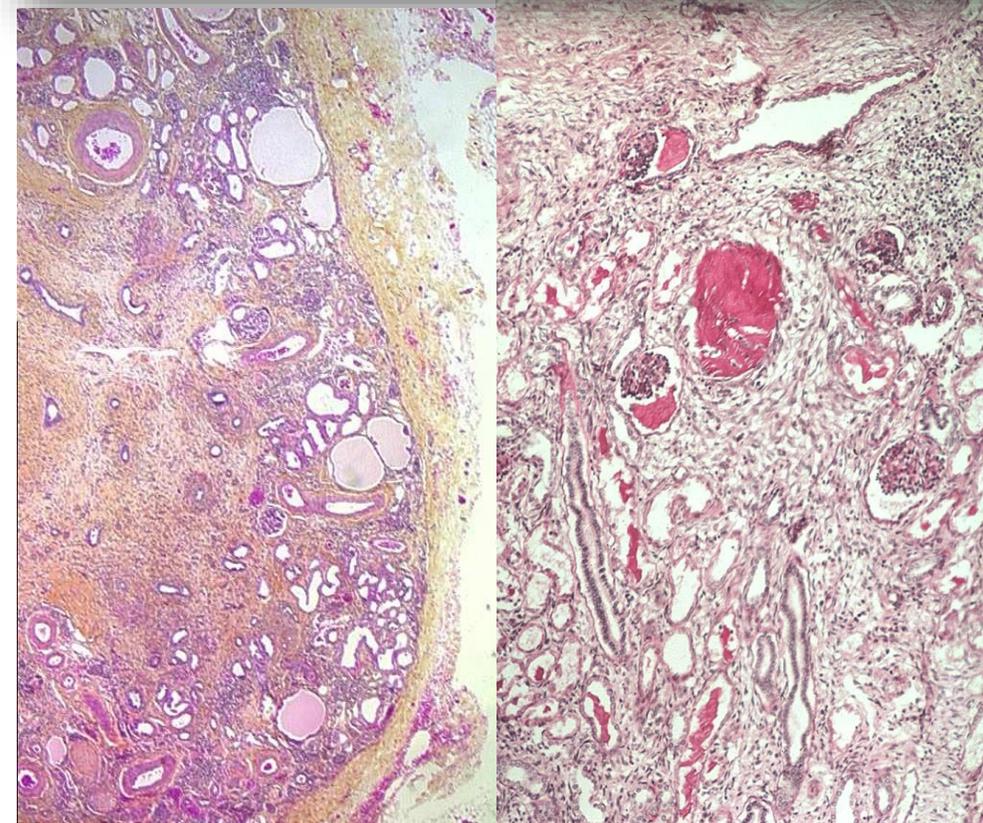
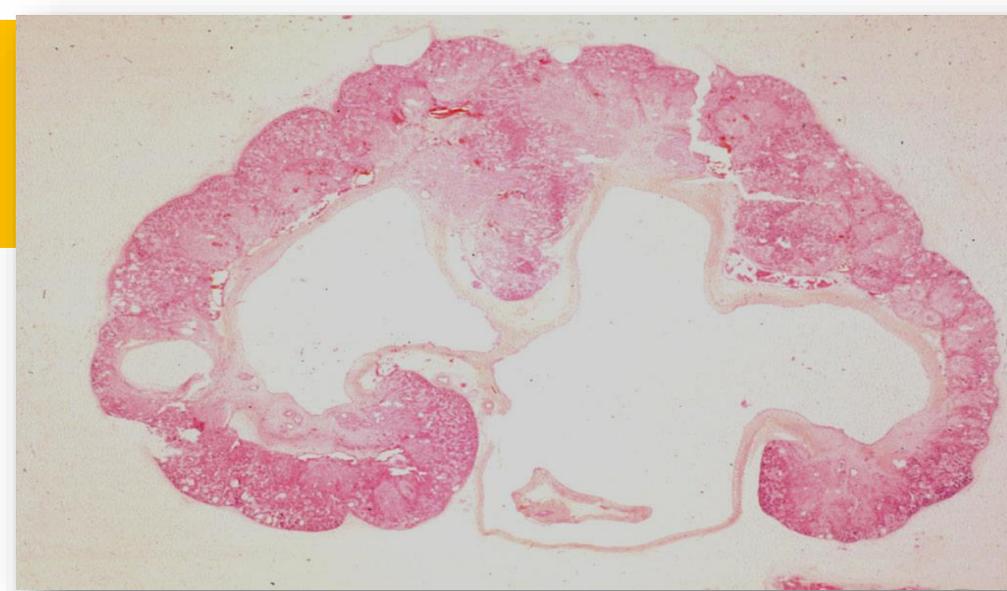
Syndrome de Prune belly ou Eagle-Barrett

- presque toujours chez les garçons
- **triade** : musculature abdominale déficiente, cryptorchidie et anomalies de l'appareil urinaire
- **Initialement considéré comme une séquence**: 2ndaire à obstruction précoce de l'urètre in utero
- **Causes génétiques dans certains cas : gènes codant pour protéines musculaires**
 - ***CHRNA3* ou *CHRM3*** :déficit de contraction du détrusor
 - mutations dans les protéines contractiles des muscles lisses responsables du **MMIHS** (*ACTA2*, *ACTG2*, *MYH11*, et *MYLK*)
 - ***MYOCD***:
 - variants monoalléliques : mégavessie uniquement chez les hommes
 - variants bialléliques : les deux sexes, avec atteinte cardiaque (cardiomyopathie dilatée, non compaction)
- **Mutations hétérozygotes de *HNF1B*** : rares cas de Prune belly



Conséquences de l'obstruction

- **Hydronéphrose** : dilatation du bassinet/pyélon et des calices
- **Lésions de reflux**: fibrose, inflammation, dilatation tubulaire avec stase de protéine de Tamm-Horsfall
- **Retentissement sur le développement rénal:**
 - **dysplasie rénale**: si l'obstruction est maintenue pendant un certain temps et survient en début de grossesse
 - **hypoplasie rénale** si l'obstruction survient plus tard dans la grossesse



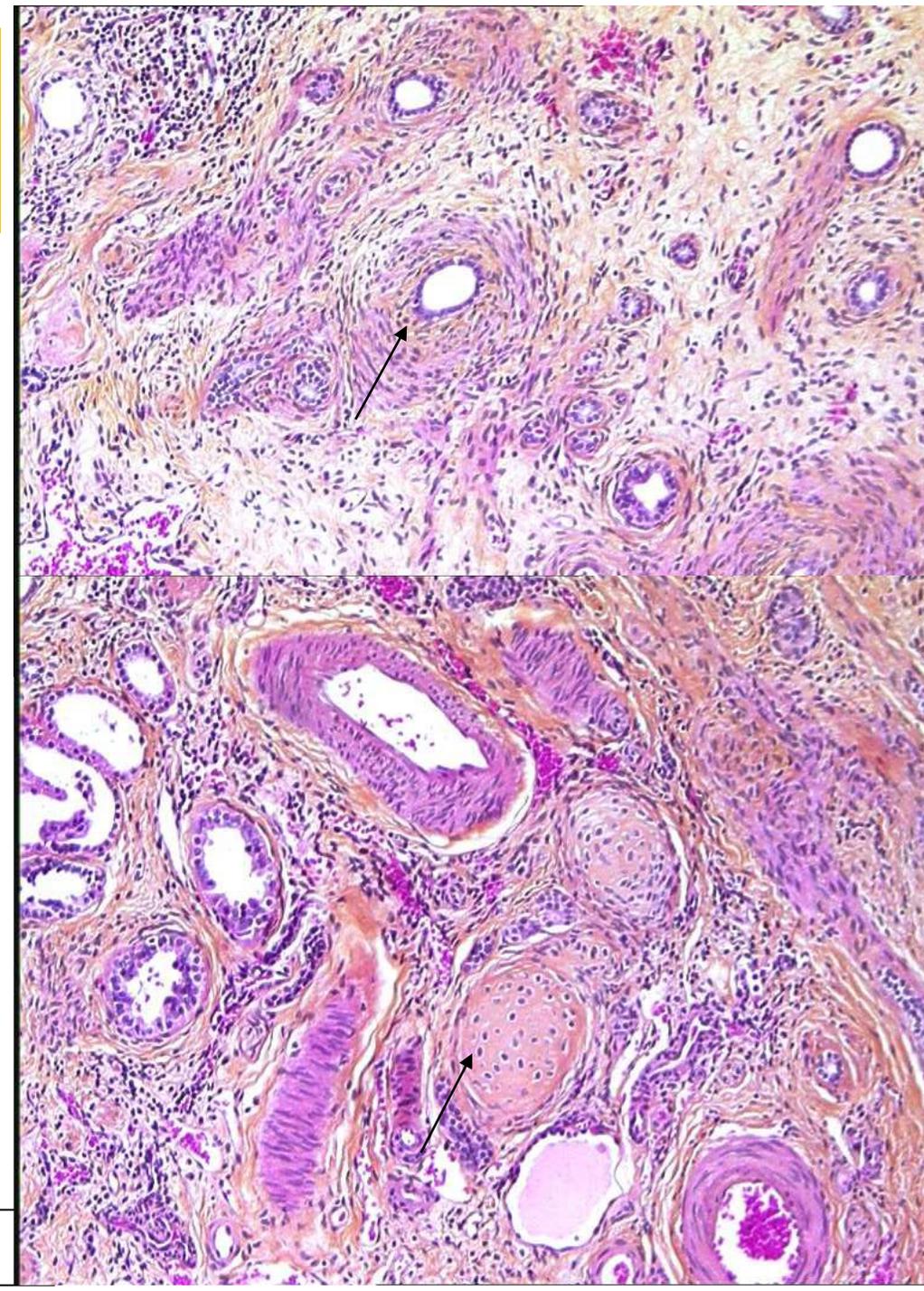
Anomalies rénales

- **migration :**
 - ectopie rénale
 - malrotation
 - reins en fer à cheval
- **fonction: développement insuffisant ou anormal des néphrons:**
 - agénésie rénale
 - hypoplasie rénale
 - dysplasie rénale
 - dysgénèse rénale tubulaire

Dysplasie rénale

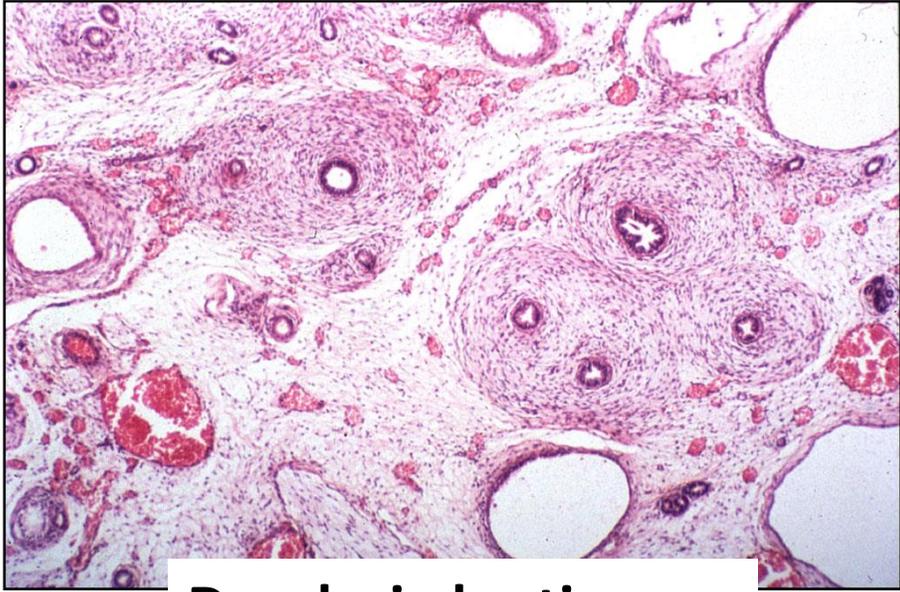
Définition histologique:

- **Tubes primitifs** cernés par un manchon fibromusculaire circonférentiel (trichrome et actine muscle lisse)
 - dérivent du bourgeon ureteral
- **Désorganisation architecturale avec fond lâche, interruption de la différenciation CM**
- +/- ilots de cartilage, os, tissu adipeux: présence non essentielle au diagnostic
 - dérivent du blastème foetal
- Uni ou bilatérale
- Segmentaire ou diffuse

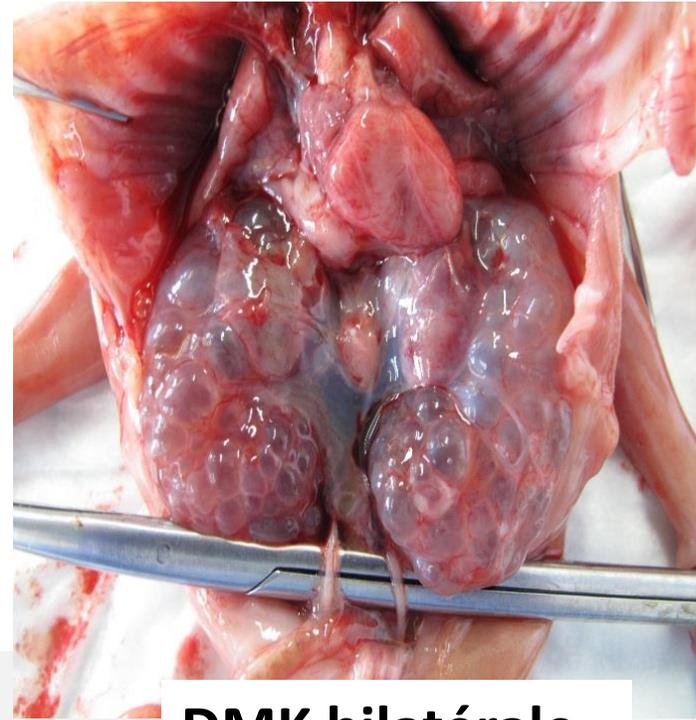
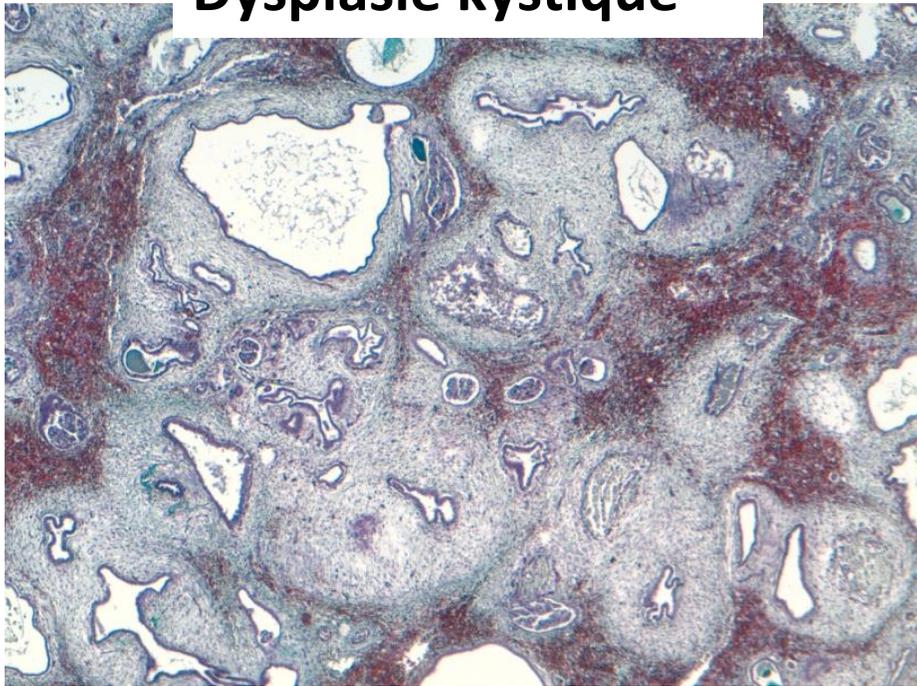


Dysplasie rénale: un spectre d'anomalies

- **Dysplasie kystique** : au moins 1 kyste développé sur un tube primitif
- **Dysplasie multikystique (DMK)**: nombreux kystes non communiquants sans parenchyme rénal normal résiduel. Si tissu rénal: il est dysplasique.
- **Hypodysplasie**: association avec petits reins (\searrow poids et nb de néphrons)
- **Aplasie**: forme extrême de dysplasie: reliquat de tissu rénal dysplasique coiffant un uretère normal ou involution d'une DMK
- **agénésie**: absence de rein et d'uretère
- **Adysplasie ou hypodysplasie/aplasie rénale** : agénésie rénale unilatérale et dysplasie controlatérale
- **Dysplasie segmentaire**: pôle rénal surnuméraire (en général sup) dans le cadre d'une duplication urétérale



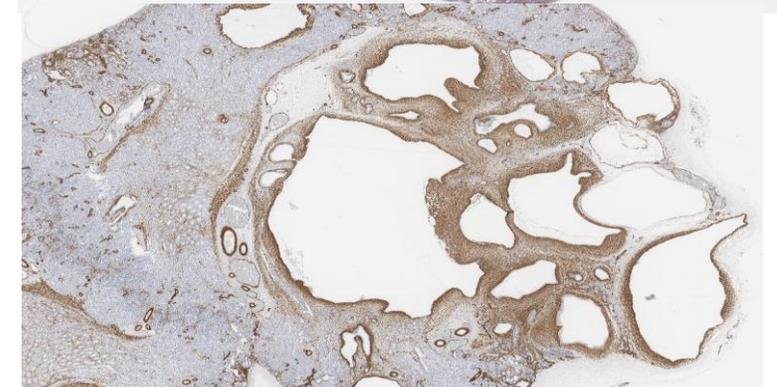
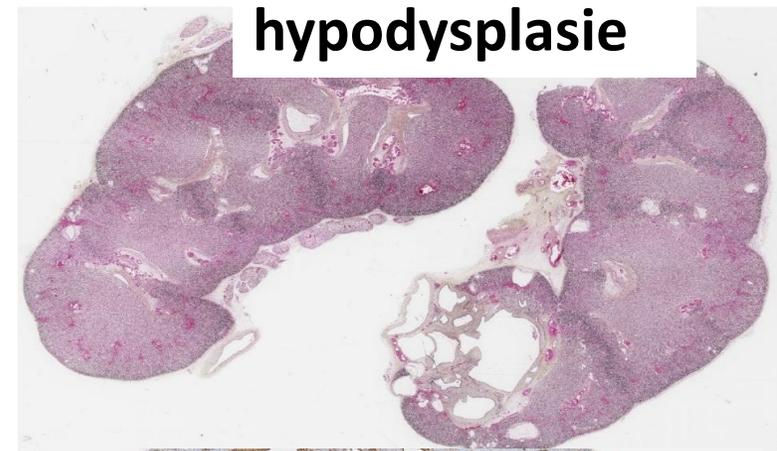
Dysplasie kystique



DMK bilatérale



hypodysplasie



Dysplasie rénale

Causes

- **obstructives** : secondaire à une obstruction précoce sur les voies urinaires
- **non obstructives**:
 - perturbation des voies de signalisation (génétiques, environnement)
 - anomalies primaires du développement du parenchyme rénal: interactions bourgeon urétéral BU/ mésenchyme métanéphros MM

dysplasie kystique diffuse bilatérale avec voies urinaires normales
→maladies héréditaires et syndromiques

Dysplasie rénale: évolution et pronostic

- **Évolution de la pathologie avec l'âge:**
 - DMK tend initialement à augmenter puis à diminuer en taille ou à régresser complètement avec le temps, produisant un rein « aplasique »
 - un kyste unique peut être la première manifestation d'une DMK

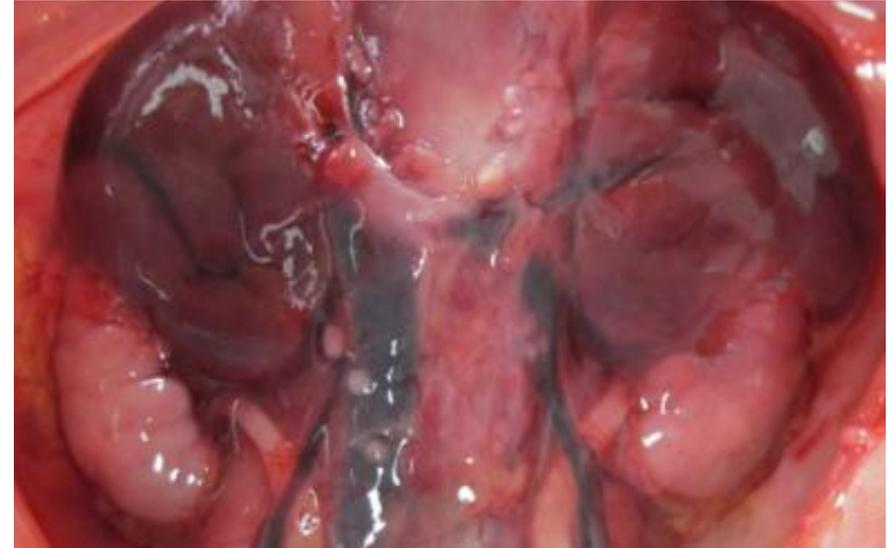
→ **Suivi régulier par échographies en anté et postnatal**
- **Formes unilatérales** : meilleur pronostic car **hypertrophie compensatrice** du rein controlatéral qui peut commencer in utero ou mettre plusieurs années à se développer
- **Risque accru de progression vers insuffisance rénale chronique (IRC):**
 - atteinte bilatérale : hypodysplasie bilatérale, dysplasie kystique bilatérale
 - agénésie unilatérale ou dysplasie unilatérale sans hypertrophie controlatérale

Hypoplasie rénale

- **Diagnostic à imagerie anténatale: volume <-2DS**
- **Diagnostic macroscopique :**
 - **poids <-2DS**
 - **surrénale(s) en galette**
 - **uni ou bilatérale**
 - **segmentaire : Ask-Upmark**
- **Diagnostic microscopique:**
 - **compte glomérulaire:** nb de rangées de glomérules matures
 - **préciser le type**
 - hypoplasie simple
 - hypoplasie oligoméganéphronique
 - hypoplasie corticale
 - hypodysplasie

Bonsib SM. Renal hypoplasia, from grossly insufficient to not quite enough: consideration for expanded concepts based upon the author's perspective with historical review. *Adv Anat Pathol.* 2020;27(5):311-330.
Hinchliffe SA, et al. "Medullary ray glomerular counting" as a method of assessment of human nephrogenesis. *Pathol Res Pract.* 1992;188(6):775-782.

Hypoplasie bilatérale



Hypoplasie segmentaire : Ask-Upmark

Hypoplasie rénale

	Simple	Segmentaire	Corticale	Oligoméganéphronique
lésions	<p>↘ nb de lobes compte glomérulaire normal</p>	<p>Lésion focale d'aspect cicatricielle avec absence de glomérules, tubes dilatés colloid-like artérioles épaissies</p>	<p>↘ nb de glomérules matures (<8 après 36 SA)</p>	<p>hypoplasie corticale avec Glomérules X 2N</p>
	<p>Uni- or bilatérale</p>	<p>Uni- or bilatérale</p>	<p>Uni- or bilatérale</p>	<p>bilatérale</p>
mécanisme	<p>le plus souvent génétique</p>	<p>Reflux ou ischémie</p>	<p>génétique</p>	<p>génétique</p>

↘nb de glomérules/néphrons n'est pas une caractéristique essentielle de l'hypoplasie rénale

hypoplasie et prématurité

- néphrogenèse achevée à 36 SA
- **naissance prématurée < 36 SA :facteur de risque d'hypoplasie**
- vulnérabilité aux facteurs susceptibles d'endommager les reins tels que l'hypoxémie
- plusieurs études : association entre la prématurité ou petit poids de naissance et évolution vers IRC

Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics*. 2013;131(6):1168-1179

Rodríguez MM, et al. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol*. 2004;7(1):17-25.

Bertram JF, et al. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(9):1529-1533.

Sutherland MR, Black MJ. The impact of intrauterine growth restriction and prematurity on nephron endowment. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(4):218-228.

Abitbol CL, Rodriguez MM. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):265-274.

Heo JS, Lee JM. The long-term effect of preterm birth on renal function: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6):2951.

Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The impact of kidney development on the life course: a consensus document for action. *Nephron Clin Pract*. 2017;136(1):3-49

CAKUT monogéniques

syndrome	gene	inheritance
Renal cysts and diabetes syndrome (RCAD) / 17q12 deletion	<i>TCF2/HNF1b</i>	AD
Renal coloboma	<i>PAX2</i>	AD
Branchio-Oto-Renal	<i>EYA1, SIX1, SIX5</i>	AD
HDR (hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia) Barakat	<i>GATA3</i>	AD
Townes-Brock	<i>SALL1/DACT1</i>	AD
Fraser	<i>FRAS1, FREM2, GRIP1</i>	AR
Kallmann	<i>ANOS1 (KAL1)</i>	XLR
CAKUTHED (CAKUT with or without hearing loss, abnormal ears, or developmental delay)	<i>PBX1</i>	AD
Neurodevelopmental-craniofacial syndrome with variable renal and cardiac abnormalities (NECRC)	<i>ZMYM2</i>	AD
STAR syndrome (syndactyly, telecanthus, anogenital and renal malformations)	<i>FAM58A</i>	AD
renal hypodysplasia/aplasia-3 (RHD3)	<i>GREB1L</i>	AD

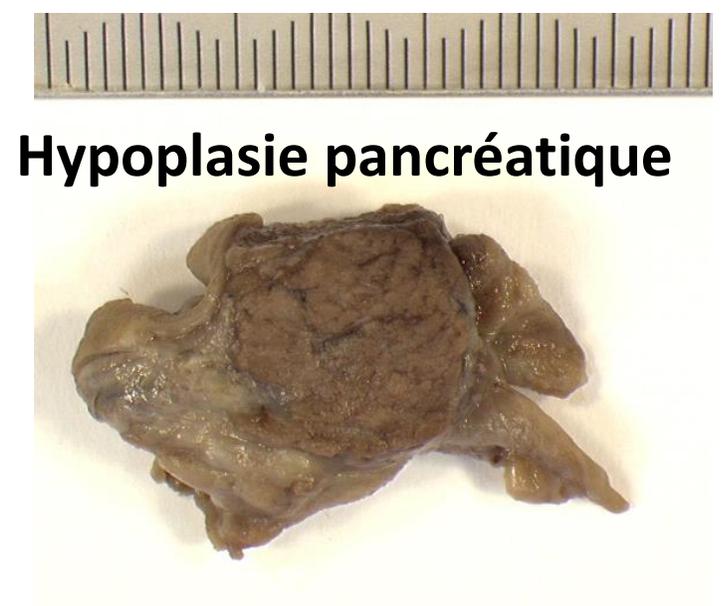
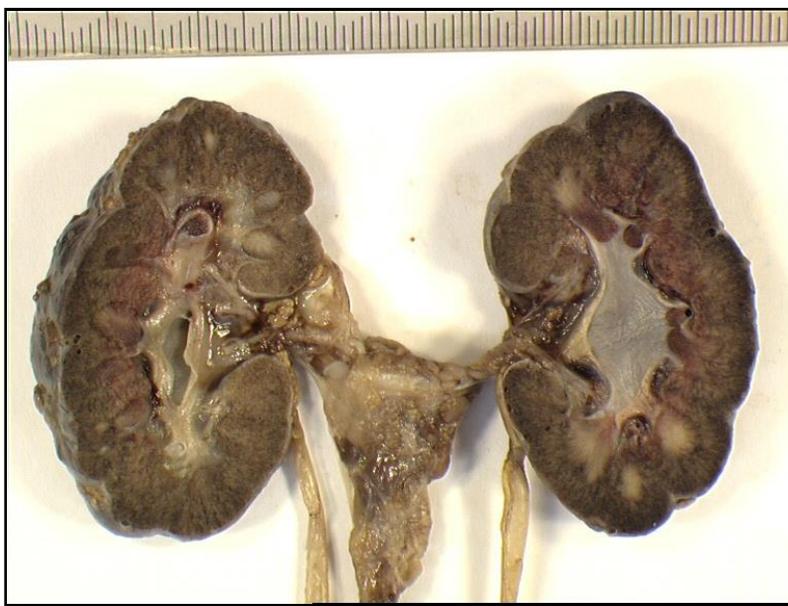
gene	CAKUT phenotype						
	agenesis	hypoplasia	dysplasia	cysts	glomerocystic changes	other renal anomalies	urinary tract anomalies
TCF2/HNF1b	yes	yes	yes	yes	yes	horseshoe kidney, tubulopathies causing magnesium wasting	hydronephrosis, megaureter, VUR, Prune belly
PAX2	yes	yes	yes	yes		horseshoe kidney, focal segmental glomerulosclerosis	VUR
EYA1, SIX1, SIX5	yes	yes	yes	yes			VUR, UJPO
GATA3	yes	yes	yes	yes			Hydronephrosis, VUR
SALL1/DACT1	yes	yes	yes	yes		ectopic kidney, malrotation, horseshoe kidney	VUR
FRAS1, FREM2, GRIP1	yes	yes	yes	yes			bladder atresia/hypoplasia
ANOS1 (KAL1)	yes	yes	yes	yes		horseshoe kidney, malrotation	VUR
PBX1	yes	yes	yes	yes		horseshoe kidney, ectopic kidney	pelvis dilatation, duplication, VUR, small urethral valve
ZMYM2	yes		yes	yes		ectopic kidney, malrotation	VUR, hydronephrosis, UPJO
FAM58A	yes		yes	yes		horseshoe kidney, ectopic kidney	VUR, hydronephrosis, short bladder
GREB1L	yes	yes	yes	yes		horseshoe kidney, ectopic kidney	hydronephrosis, duplication, ureter and bladder aplasia

CAKUT monogéniques

Manifestations extra-rénales >50% des cas

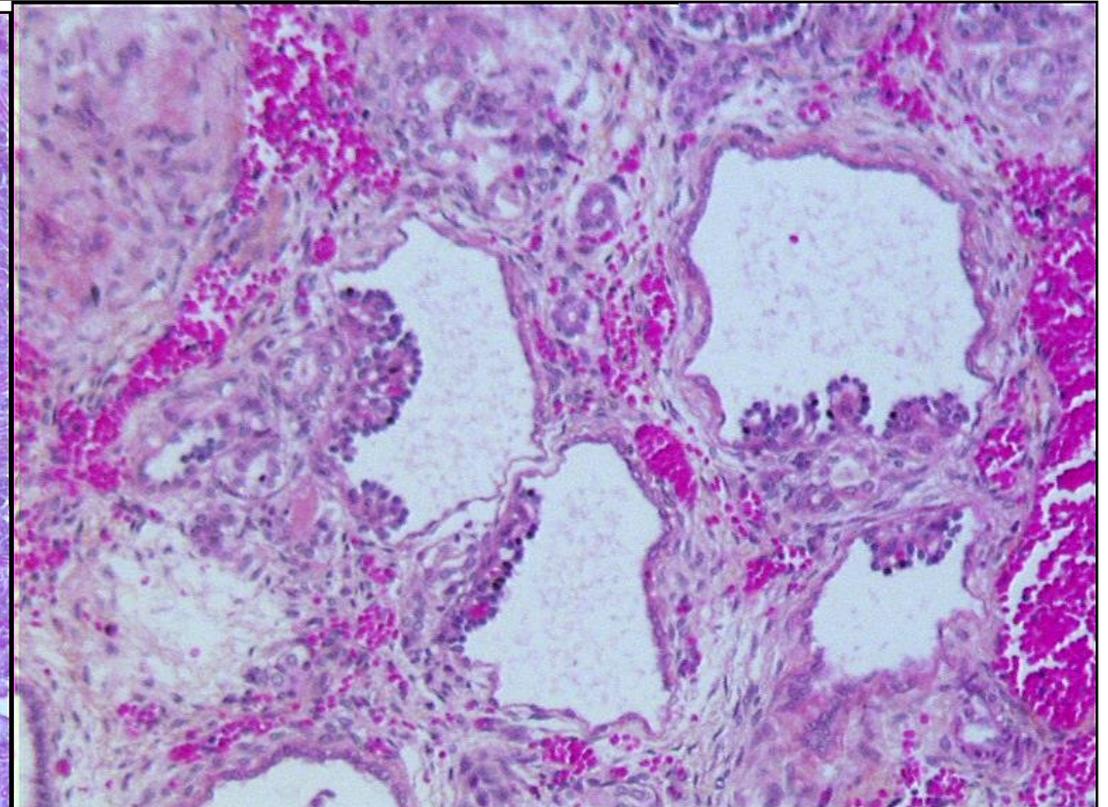
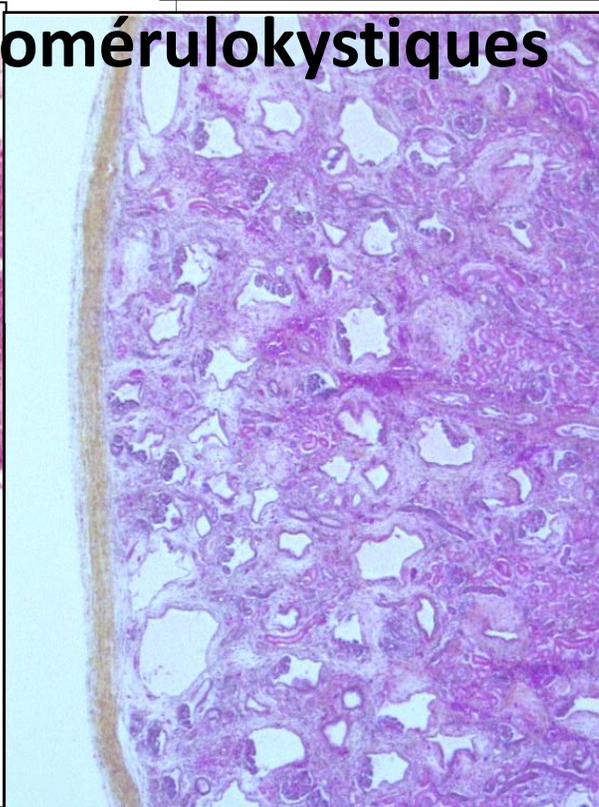
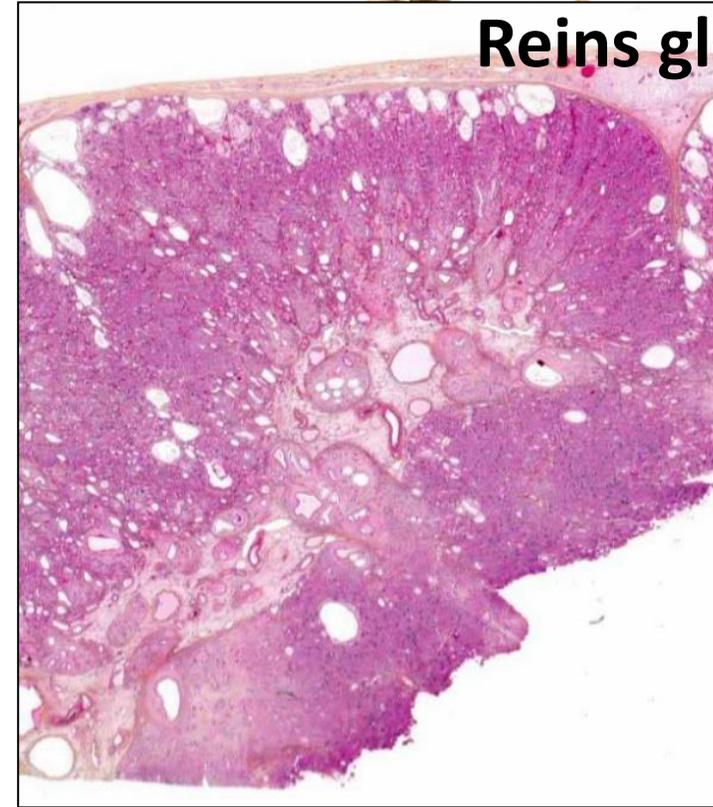
- faciales
- génitales
- squelettiques
- viscérales
- cérébrales

pouvant orienter le diagnostic



Hypoplasie pancréatique

Reins glomérulokystiques



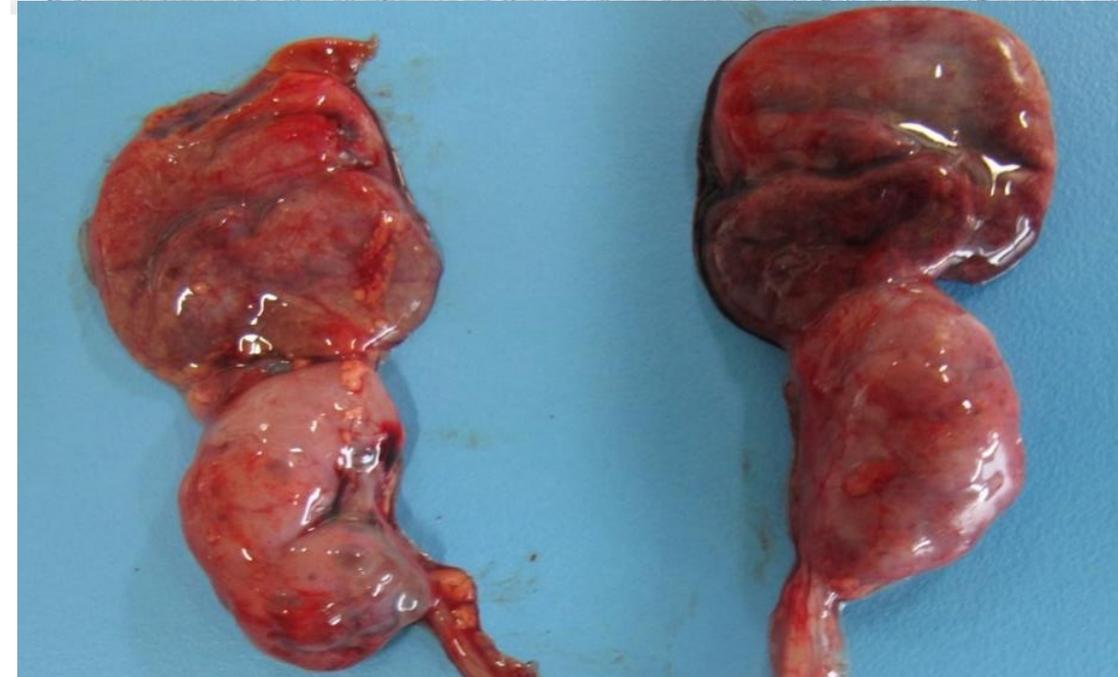
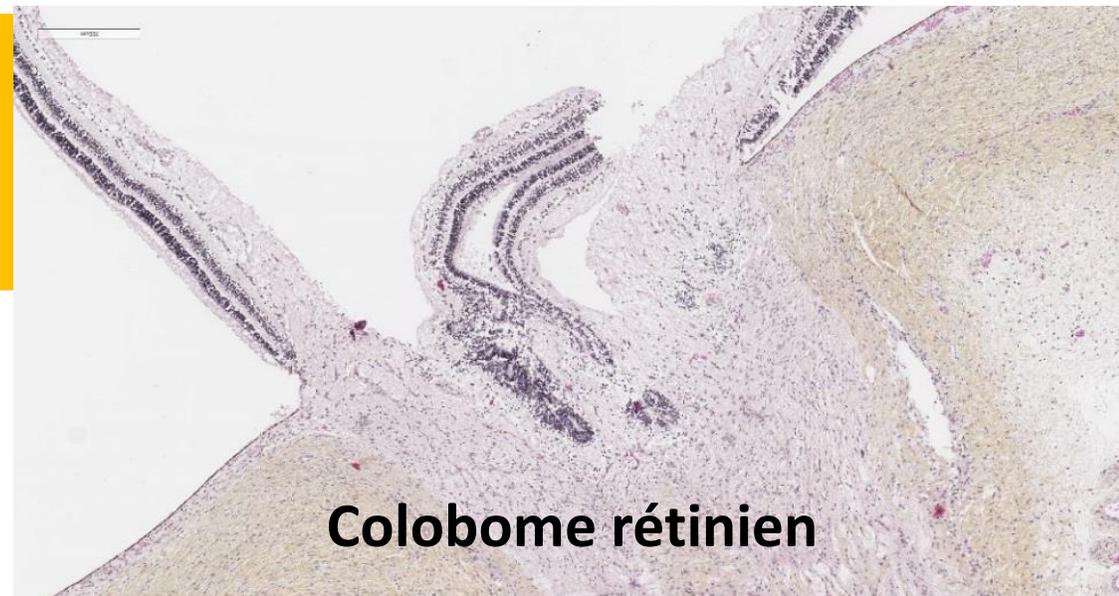
***HNF1B/TCF2* (Transcription Factor 2)**

RCAD: renal cyst and diabetes

- **cause la plus fréquente de CAKUT, de novo dans 50% des cas**
- *HNF1B* impliqué dans le développement de multiples organes
- **lésions rénales spécifiques:**
 - **reins glomérulokystiques**
 - **néphropathie tubulointerstitielle autosomique dominante:** atrophie tubulaire et fibrose interstitielle avec hypomagnésémie, hyperuricémie
- pancréas: **hypoplasie pancréatique** et **diabète MODY 5**
- anomalies génitales
 - **aplasie vaginale, utérus rudimentaire, utérus bicorne**
 - **cryptorchidie, kystes épидидymaires, atrésie des canaux déférents**
- Foie: lithiase, élévation des enzymes hépatiques
- glandes parathyroïdes: hyperparathyroïdie
- **Cerveau:** schizophrénie, autisme dans le cadre de la **délétion 17q12**
- Prune belly

Syndrome rein-colobome ou papillo-rénal (*PAX2*)

- hypoplasie +/- dysplasie
- **glomérulosclérose segmentaire focale** :
syndrome néphrotique résistant aux stéroïdes
- **atteinte oculaire: colobome rétinien**, cataracte
- SNC: Arnold Chiari, retard de développement, épilepsie
- appareil génital : anomalies müllériennes
- appareil musculo-squelettique: peau molle, laxité articulaire



CAKUT et anomalies oculaires

Pediatric Nephrology (2024) 39:357–369
<https://doi.org/10.1007/s00467-023-06068-9>

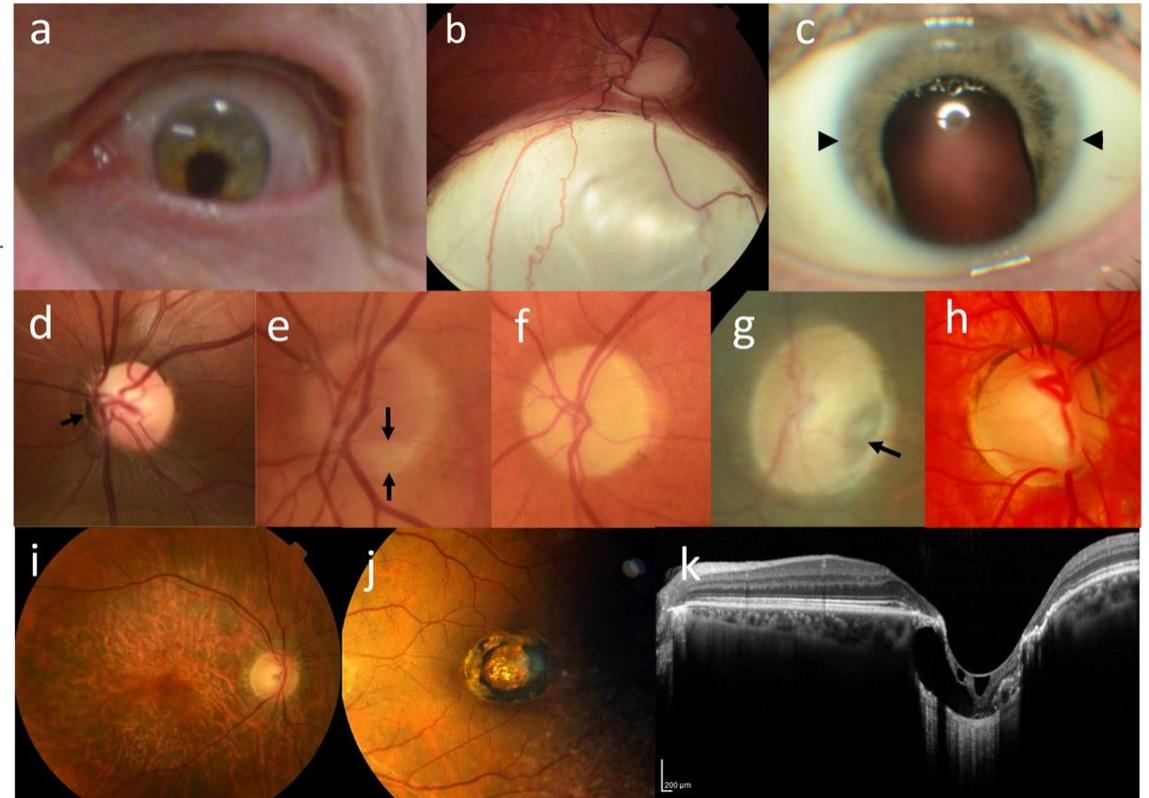
REVIEW



Ocular manifestations of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT)

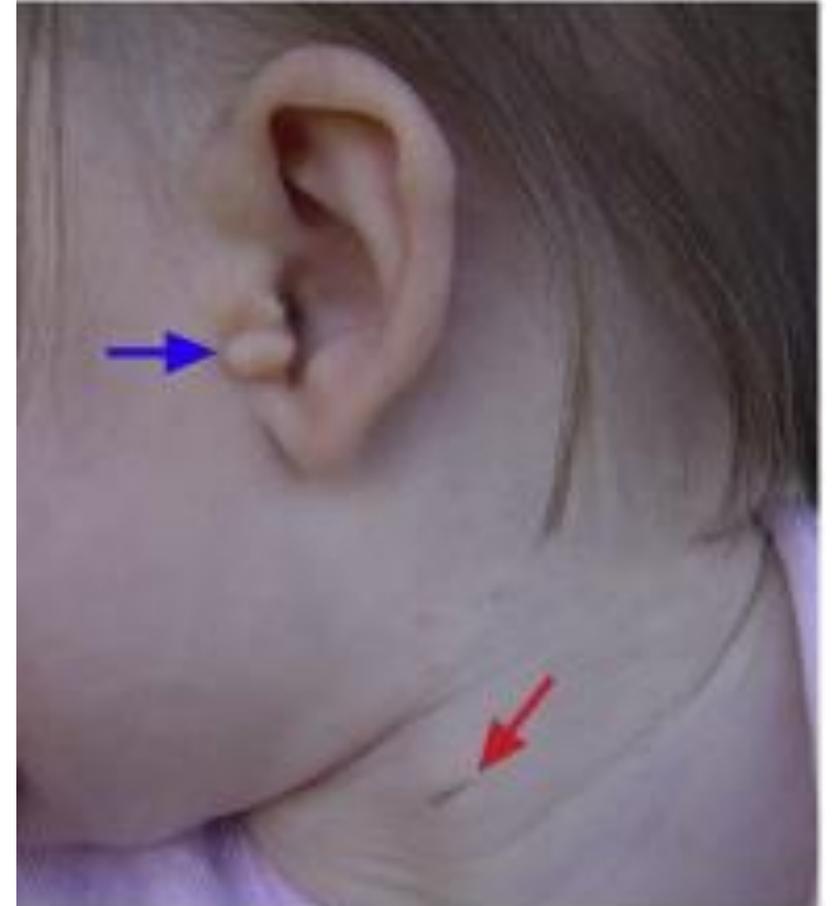
James Virth¹ · Heather G. Mack² · Deb Colville² · Emma Crockett¹ · Judy Savage¹

Received: 26 March 2023 / Revised: 15 June 2023 / Accepted: 16 June 2023 / Published online: 20 July 2023
© The Author(s) 2023



syndrome branchio-oto-rénal (BOR)

- gènes *EYA1* (70 % des cas), *SIX1* ou *SIX5*
- anomalies des arcs branchiaux
- malformations des oreilles: externe, moyenne et interne (surdité)
- appendices ou fistules pr tragiens
- oeil: sténose du canal lacrymal, cataracte
- fente palatine
- paralysie du nerf facial
- goitre euthyroïdien
- **CAKUT: 2/3 des cas**



Krug P, et al. Mutation screening of the EYA1, SIX1, and SIX5 genes in a large cohort of patients harboring branchio-oto-renal syndrome calls into question the pathogenic role of SIX5 mutations. Hum Mutat. 2011;32(2):183-190

Unzaki A, et al. Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with branchio-oto-renal syndrome. J Hum Genet. 2018;63(5):647-656

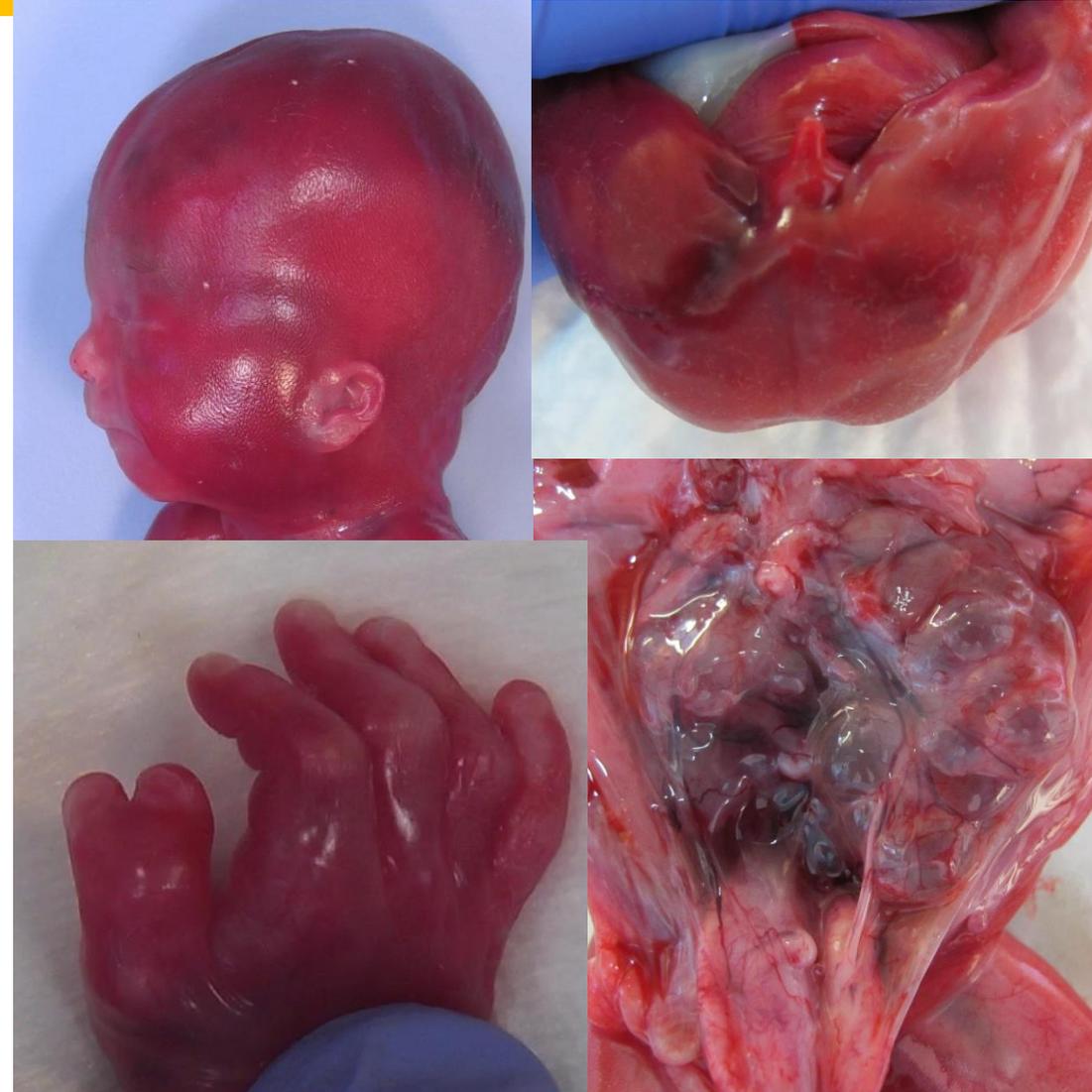
syndrome de Townes-Brocks (*SALL1* et *DACT1*)

Triade:

- **imperforation anale** (82%)
- **oreilles dysplasiques** (excès de plis au niveau de l'hélice sup), **appendices prétragien**s, surdité (65%)
- **malformations du pouce** (89%): bifide, triphalangé, rarement hypoplasique

Autres malformations:

- oeil: colobome, cataracte, microphthalmie
- cardiopathie
- pieds plats, chevauchements des orteils
- SNC: microcéphalie, hypoplasie CC, Chiari I
- génitales:
 - hypospade, scrotum bifide, cryptorchidie
 - aplasie vaginale, utérus bifide



***DACT1* (TBS de type 2): syndrome de régression caudale**

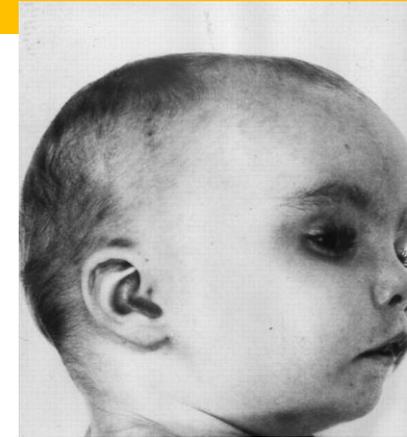
Kohlhase J. Townes-brocks syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., eds. GeneReviews®. University of Washington; 1993. Accessed June 8, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1445/>

Syndrome HDR ou syndrome Barakat (*GATA3*)

- Hypoparathyroïdie: 93% des cas
- Deafness (surdité) : 96%
- **Renal disease** : 72%

Autres:

- rétinite pigmentaire, nystagmus, pseudopapilloedème
- dysmorphie faciale
- diabète, thyroïdite,
- **sténose du pylore**
- **anomalies mullériennes**, ovaires polykystiques
- SNC: infarctus cérébral, **calcifications des noyaux gris centraux**, autisme, schizophrénie



Lichtner P, et al. J Med Genet. 2000



Vidavalur R et al. Indian Pediatr. 2018



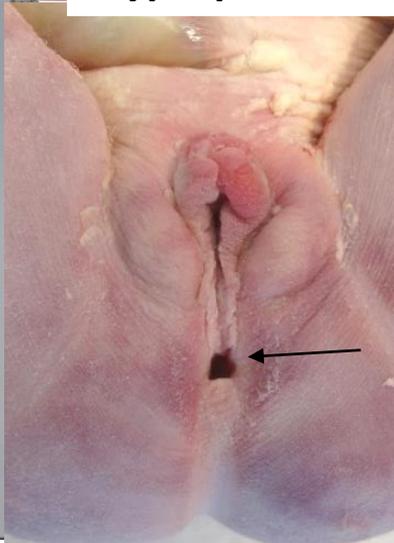
Barakat AJ, Raygada M, Rennert OM. Barakat syndrome revisited. *Am J Med Genet A.* 2018;176(6):1341-1348.
Lemos MC, Thakker RV. Hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia syndrome: 20 Years after the identification of the first *GATA3* mutations. *Hum Mutat.* 2020 Aug;41(8):1341-1350



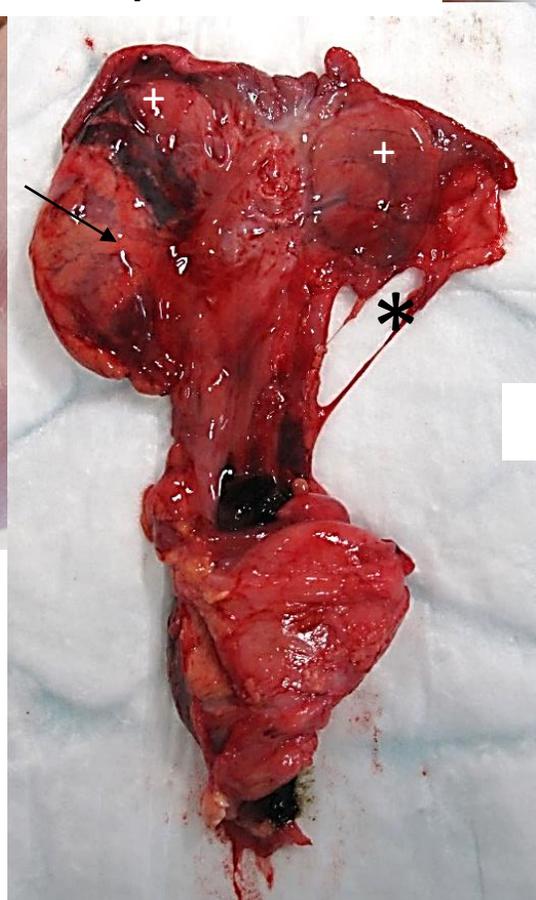
cryptophtalmie, microphthalmie



syndactylies des mains et des pieds

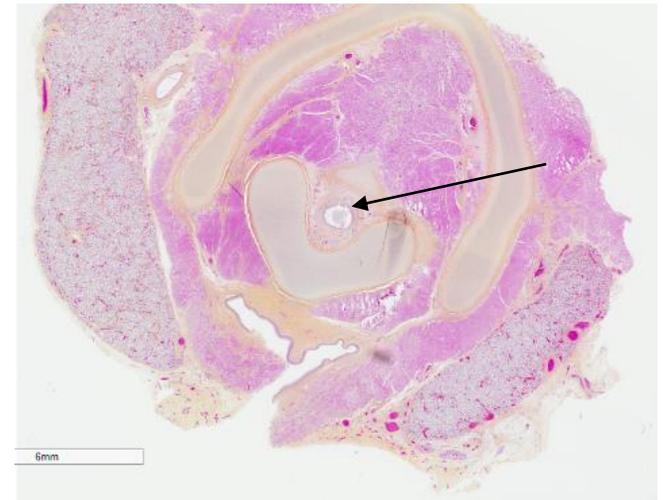


Anus antéposé



Atrésie laryngée

syndrome de Fraser



syndrome de Fraser (*FRAS1*, *FREM2*, *GRIP1*)

- AR, gènes codant pour des protéines de la matrice extracellulaire
 - rôle dans l'adhésion entre la membrane et les tissus conjonctifs
 - mutations : défaut d'apoptose
- **cryptophtalmie, microphthalmie/anophtalmie**
- **imperforation anale**
- **OGE masculins ambigus**, cryptorchidie
- **syndactylies** cutanées au niveau **des mains et des pieds**
- **atrésie laryngée/ CHAOS** avec hyperplasie pulmonaire
- cardiopathie
- oreilles dysmorphiques, nez bifide, fente palatine, microglossie
- hernie diaphragmatique
- squelettiques: pieds bots, malformations du crâne/de la colonne vertébrale

Vogel MJ, et al. Mutations in GRIP1 cause Fraser syndrome. J Med Genet. 2012 May;49(5):303-306.

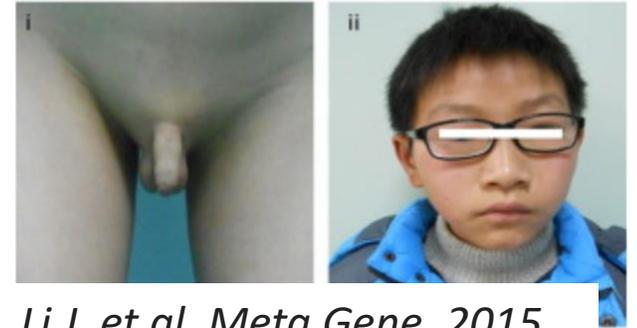
Kohl S, et al. Mild recessive mutations in six Fraser syndrome-related genes cause isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract. J Am Soc Nephrol. 2014;25(9):1917-1922

Tessier A, et al. Fraser syndrome: features suggestive of prenatal diagnosis in a review of 38 cases. Prenat Diagn. 2016;36(13):1270-1275.

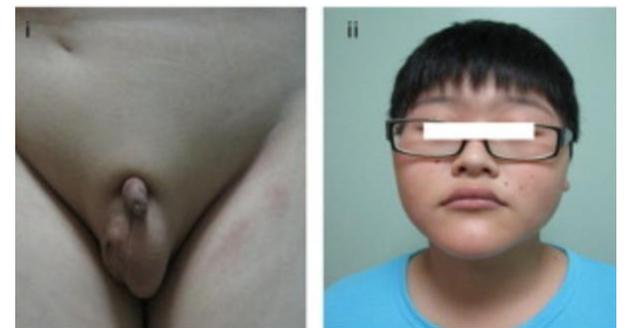
syndrome de Kallmann (*KAL1*)

- récessif lié à l'X : femmes porteuses asymptomatiques
- hypogonadisme hypogonadotrope : micropénis, cryptorchidie, puberté retardée ou absente
- et anosmie/ hyposmie : hypoplasie/agénésie des bulbes olfactifs
- plusieurs gènes mais seul *KAL1* (protéine anosmine-1) avec CAKUT
- anomalie rénale la plus fréquente : **agénésie rénale, généralement unilatérale**
- **fente labiale ou palatine**
- agénésie dentaire
- surdité
- **pectus excavatum**
- synkin sie: contraction involontaire d'un muscle ou d'un groupe de muscles

Arora S, Yeliosof O, Chin VL. A case of novel mutation in ANOS1 (*KAL1*) gene and review of Kallmann syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2023;2023(2):22-0310

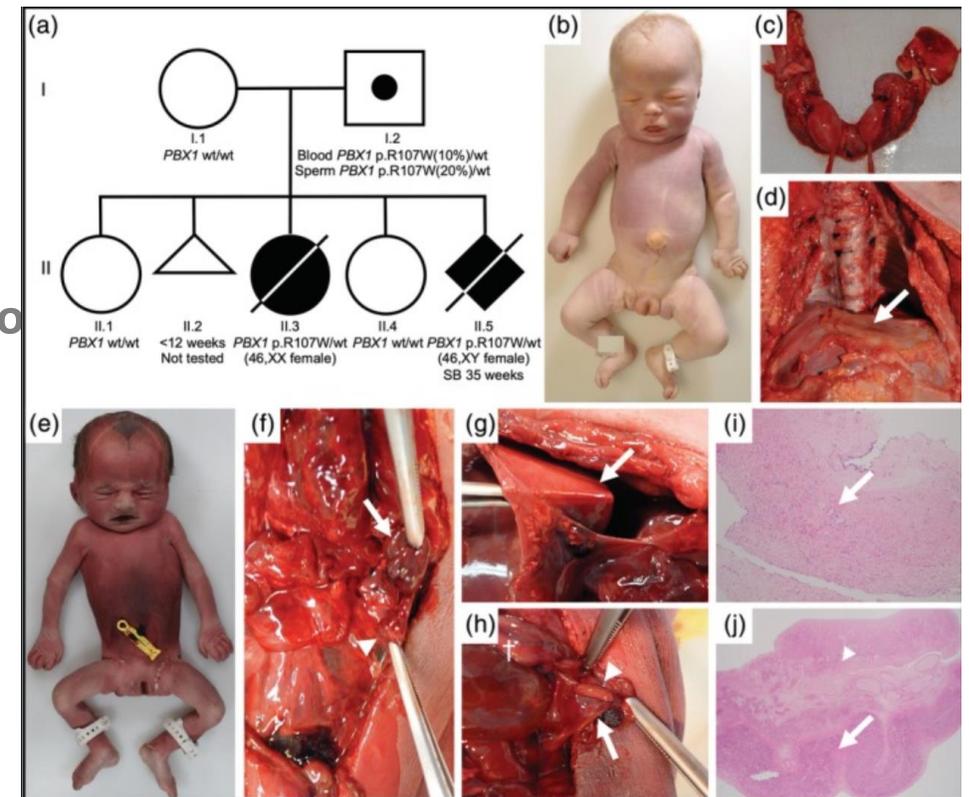


Li J, et al. *Meta Gene.* 2015



CAKUTED (*PBX1*)

- **CAKUT avec ou sans hearing loss (H), abnormal ears (E), or developmental delay (D)**
- **SNC: microcéphalie, hypoplasie du corps calleux, retard de développement, hypotonie**
- **retard de croissance intra-utérin (RCIU)**
- **anus malposé**
- **dysmorphie faciale**
- **cardiopathie**
- **anomalies squelettiques**
- **génitales:**
 - cryptorchidie, micropénis, OGE masculins peu développés
 - prolapsus vaginal, utérus didelphe



Arts P, et al. Am J Med Genet A. 2020

Slavotinek A, et al. De novo, deleterious sequence variants that alter the transcriptional activity of the homeoprotein PBX1 are associated with intellectual disability and pleiotropic developmental defects. Hum Mol Genet. 2017;26(24):4849-4860

Le Tanno P, et al. PBX1 haploinsufficiency leads to syndromic congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. J Med Genet. 2017;54(7):502-510.

Heidet L, et al. Targeted exome sequencing identifies PBX1 as involved in monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract. J Am Soc Nephrol. 2017;28(10):2901-2914

syndrome NECRC (*ZMYM2*)

- **Neurodevelopmental**: microcéphalie, hypotonie, retard de développement, autisme
- **Craniofacial** : oreilles dysmorphiques
- **with variable Renal** : CAKUT \approx 50%
- **and Cardiac** anomalies \approx 50%
- anomalies squelettiques: petites mains et pieds avec ongles dysplasiques/hypoplasiques, clinodactylie
- anomalies génitales: hypospade, cryptorchidie



B *ZMYM2*

Connaughton DM, et al. Mutations of the transcriptional corepressor *ZMYM2* cause syndromic urinary tract malformations. *Am J Hum Genet.* 2020;107(4): 727-742

syndrome STAR (*FAM58A*)

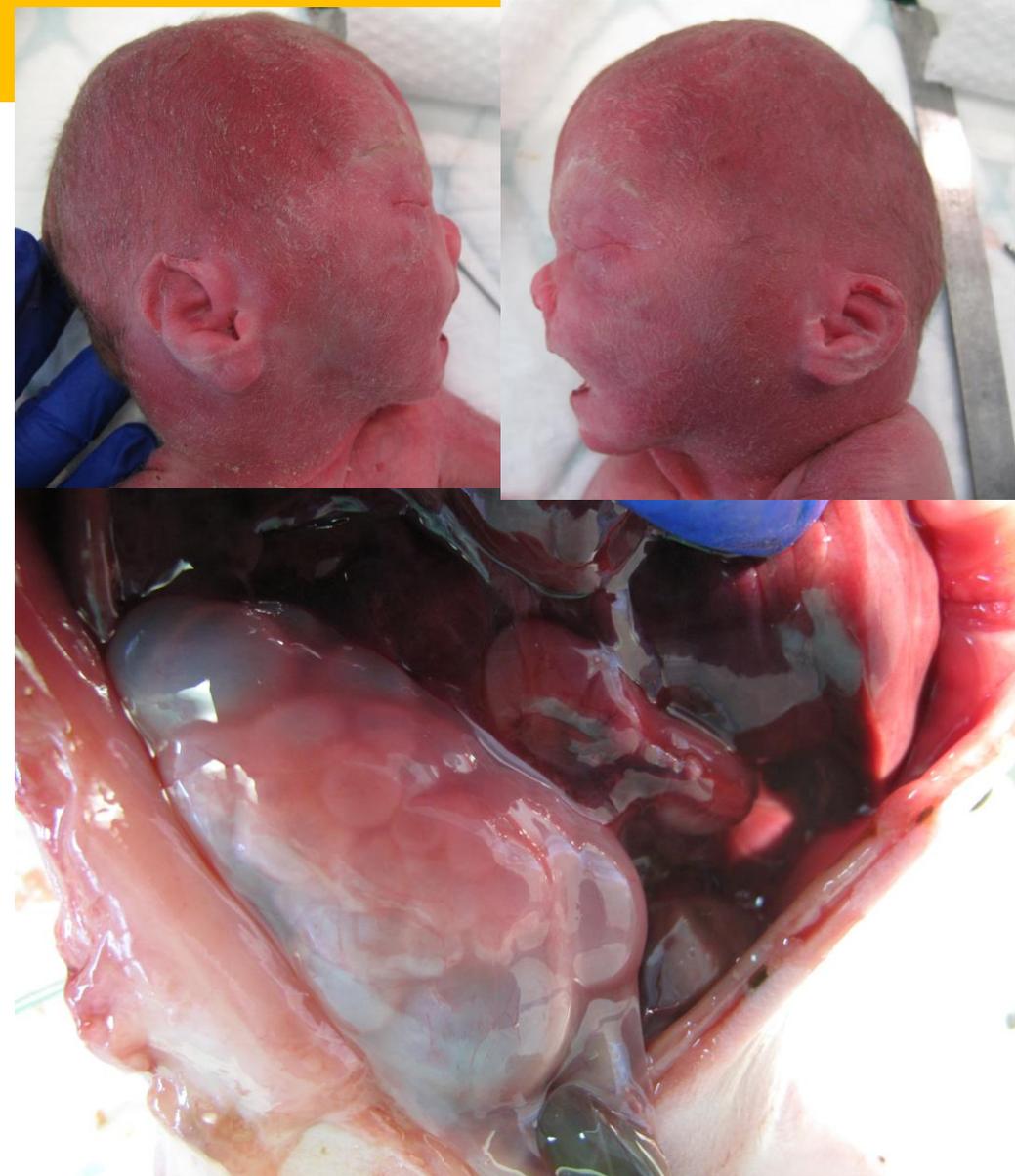
- X-linked dominant
- toe **Syndactylies** : autres que 2/3
- **Telecanthus** et pointe nasale large et tripartite
- **Anogenital**:
 - imperforation anale
 - fistule recto-vaginale, duplication vaginale, utérus bicorne, hypoplasie des grandes lèvres
- **Renal malformations**



- Unger S, Böhm D, Kaiser FJ, et al. Mutations in the cyclin family member *FAM58A* cause an X-linked dominant disorder characterized by syndactyly, telecanthus and anogenital and renal malformations. *Nat Genet.* 2008;40(3):287-289
- Bedeschi MF, Giangiobbe S, Paganini L, Tabano S, Silipigni R, Colombo L, Crippa BL, Lalatta F, Gueneri S, Miozzo M. STAR syndrome plus: The first description of a female patient with the lethal form. *Am J Med Genet A.* 2017 Dec;173(12):3226-3230.

Syndrome hypodysplasie/aplasie rénale de type 3 (RHDA3) *GREB1L*

- **agénésie rénale** uni ou bilatérale
- **oreilles: dysplasiques, appendices prétragien, surdité**
- anomalies des **côtes, vertèbres**
- **Anomalies génitales:**
 - **aplasie utérovaginale/ MRKH**
 - agénésie ovarienne ou streak gonades



- De Tomasi L, et al. Mutations in GREB1L cause bilateral kidney agenesis in humans and mice. *Am J Hum Genet.* 2017;101(5):803-814.
- Jacquinet A,, et al. GREB1L variants in familial and sporadic hereditary urogenital adysplasia and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Clin Genet.* 2020;98(2):126-137.
- Herlin MK, et al. Whole-exome sequencing identifies a GREB1L variant in a 3-generation family with Mullerian and renal agenesis: a novel candidate gene in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome. A case report. *Hum Reprod.* 2019;34(9):1838-1846.

Agénésie rénale bilatérale

forme la plus sévère de CAKUT : létale

- *ITGA8* : RHDA de type 1
- *FGF20* : RHDA de type 2
- *GREB1L*: RHDA de type 3
- *GFRA1*: RHDA de type 4
- néphronectine (*NPNT*)

Interagissent avec la voie GDNF/RET

- mutations de *RET* et de *GDNF* : rares chez les fœtus atteints de CAKUT

Barak H, et al. FGF9 and FGF20 maintain the stemness of nephron progenitors in mice and man. *Dev Cell*. 2012;22(6):1191-1207.
Humbert C, et al. Integrin alpha 8 recessive mutations are responsible for bilateral renal agenesis in humans. *Am J Hum Genet*. 2014;94(2):288-294.
Arora V, et al. Biallelic pathogenic GFRA1 variants cause autosomal recessive bilateral renal agenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):223-228.
Dai L et al. A biallelic frameshift mutation in nephronectin causes bilateral renal agenesis in humans. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(8):1871-1879.
Jeanpierre C, et al. RET and GDNF mutations are rare in fetuses with renal agenesis or other severe kidney development defects. *J Med Genet*. 2011;48(7):497-504.

Larges CNVs délétions ou duplications

- **22q11.2 : syndrome de Di George : haploinsuffisance *CRKL***
 - Intéraction avec FGF important pour le développement normal des reins et des voies urinaires
 - cardiopathie, fente palatine, agénésie/hypoplasie thymique
- **4p16.1-p16.3: syndrome de Wolf-Hirschhorn: *FGFRL1***
 - casque de guerrier grec, CAKUT 30%, RCIU, cardiopathie 50 %, anomalies cérébrales
- **1q21: *CHD1L*:remodelage de la chromatine comme *CHD7***
 - modification de l'expression de GDNF et RET
 - microcéphalie, retard de développement ou déficit intellectuel léger, discrète dysmorphie faciale et anomalies oculaires
- **16p11.2 : *TBX6***
 - anomalies cérébrales, scoliose
 - souris *Tbx6*^{-/-} : pas de division du BU
- **16p13.11 : *MYH11* : MMIHS**
- **17q12 : *HNF1B* avec atteinte cérébrale**

CAKUT et associations

- **VACTERL** (Vertebral, Anorectal, Cardiac, TracheoEsophageal, **Renal**, Limbs)
 - certains cas: variants potentiellement pathogènes *TRAP1*, *FOXF1*, *ZIC3* et Fanconi
- **MURCS** (Müllerian duct, **Renal**, Cervical Somite dysplasia) ou **Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser de type 2**
 - anomalies vertébrales
 - anomalies des structures dérivées du canal de Müller (utérus, trompes et partie supérieure du vagin)
 - certains cas: *Wnt4* (activé par *PAX2*), *GREB1L*
- **Régression caudale:**
 - développement défectueux du mésoderme <4SA
 - diabète maternel, hypoperfusion, acide rétinoïque, prédisposition génétique

Reutter H, et al. Underlying genetic factors of the VATER/VACTERL association with special emphasis on the “Renal” phenotype. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(11):2025-2033.

Saisawat P, et al. Whole-exome resequencing reveals recessive mutations in TRAP1 in individuals with CAKUT and VACTERL association. *Kidney Int.* 2014;85(6):1310-1317

Thiem CE, et al. Re-sequencing of candidate genes FOXF1, HSPA6, HAAO, and KYNU in 522 individuals with VATER/VACTERL, VACTER/ VACTERL-like association, and isolated anorectal malformation. *Birth Defects Res.* 2022;114(10):478-486.

Fontana L, et al. Genetics of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome. *Clin Genet.* 2017;91(2):233-246

Warner T, et al. Caudal regression syndrome-a review focusing on genetic associations. *World Neurosurg.* 2020;138:461-467

syndromes avec CAKUT <50% des cas

CAKUT parfois isolé avec anomalies extra-rénales absentes
ou inversement, CAKUT asymptomatique et découvert fortuitement

- **CHARGE (*CHD7*)**: atrésie des choanes, anomalies des oreilles, cardiopathie
- **Alagille (*JAG1 or NOTCH2*)** : vertèbres en aile de papillon, cardiopathie, ductopénie
- **Kaufman : syndrome oculocerebrofacial (*UBE3B*)**: microphthalmie, zygomatique proéminent, corps calleux absent ou hypoplasique
- **Cornelia De Lange (*NIPBL*)**: synophris, mb sup courts, hernie diaphragmatique
- **Roberts (*ESCO2*)** : phocomélie sévère
- **Fryns (*PIGN*)** : hernie diaphragmatique
- **Rubinstein-Taybi (*CREBBP*)** : pouces angulés, hallux dupliqué
- **Mowat-Wilson (*ZEB2*)**: lobes d'oreille relevés en forme de globules rouges, an corps calleux, scrotum
- **Kabuki (*KMT2D*)** : hémivertèbres, brachydactylie V, brachymésophalangie, laxité articulaire
- **Dysplasie alvéolocapillaire avec malignement des veines pulmonaires (*FOXF1*)**
- **Pallister-Hall (*GLI3*)** : polydactylies, membres courts, hamartome hypothalamique
- **RASopathies (Noonan and Noonan-like syndrome)**: hydrops, cardiopathie

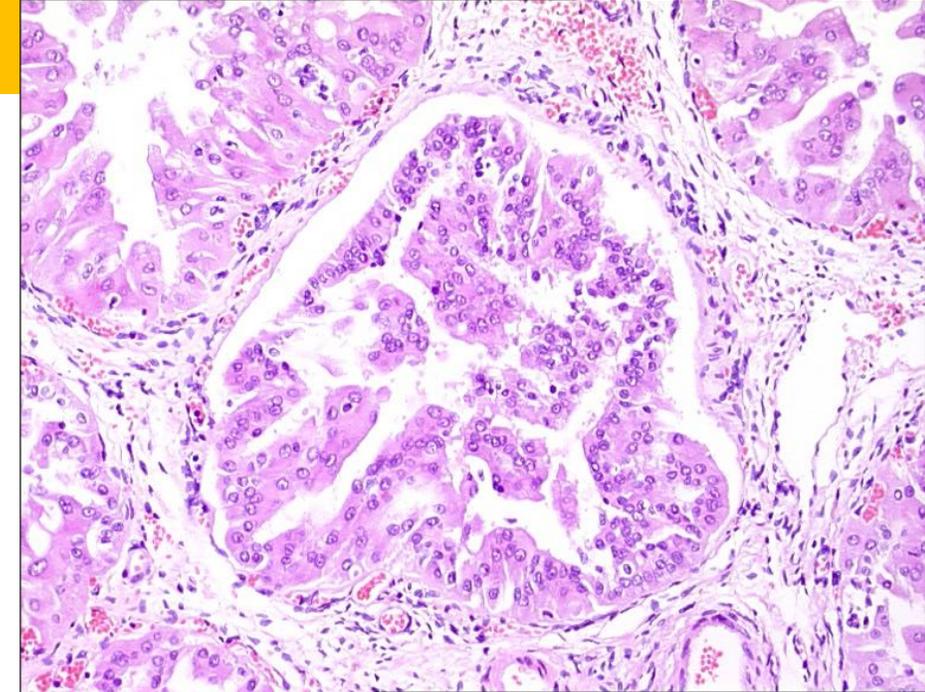
Anomalies rénales dans les ciliopathies

- **Fibrose hépatique congénitale, anomalies de la ligne médiane, polydactylies post-axiales**
- **Kystes sans dysplasie : polykystoses rénales**
 - autosomique récessive (ARPKD) fœtus
 - gros reins, disposition radiaire des kystes, uniquement tubulaires (TCD et collecteurs)
 - autosomique dominante (ADPKD) surtout adulte
 - Idem mais kystes tubes + glomérules (tous les segments du néphron)
- **Dysplasie kystique :**
 - pas d'atteinte glomérulaire
 - avec gradient de croissance depuis la cortical vers la médullaire: Meckel et Bardet-Biedl
 - Joubert , COACH, orofaciodigital (OFD I et OFD IV) côtes courtes-polydactylies (SRPS type I to V), côtes courtes-dysplasie thoracique (SRTD), Ivemark syndrome (I et II)
 - atteinte tubulo-interstitielle de type **néphronophthise** avec kystes dans les tubes distaux ou à la jonction cortico-médullaire
- **Oligonéphronie** :COACH (Cerebellar vermis hypoplasia, oligophrenia, congenital ataxia, ocular coloboma, and hepatic fibrosis)
- **Agénésie, hypoplasie et anomalies des voies urinaires (CAKUT)** rapportées dans sd côtes courtes-polydactylies

Anomalies rénales et syndromes de prédisposition aux tumeurs

Sclérose tubéreuse de Bourneville

- ***TSC1* (hamartine) et *TSC2* (tubérine)** perturbent la voie mTOR et conduisent à la formation d'**hamartomes** dans différents tissus: cerveau, peau, reins, yeux, cœur, SNC, poumons
- Diagnostic: imagerie prénatale : **rhabdomyomes cardiaques, tubers**
- **Kystes rénaux :14 à 32 % des cas**
 - rarement détectés en anténatale ou après la naissance
 - **spectre: kyste unique unilatéral → aspect polykystique bilatéral**
 - **aspect polykystique d'apparition précoce : syndrome des gènes contigus *TSC2-PKD1*: délétions contiguës sur le chromosome 16p13.3**
 - **pas de dysplasie**
 - **épithélium hyperplasique papillaire, cytoplasme granulaire éosinophile.**
- Autres lésions rénales: angiomyolipomes, carcinome à cellules rénales ou l'oncocytome rénal: pas avant l'adolescence/ adulte



Dragoumi P, et al. Diagnosis of tuberous sclerosis complex in the fetus. Eur J Paediatr Neurol. 2018;22(6):1027-1034.
Nair Net al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. J Kidney Cancer VHL. 2020;7(3):5-19

Von Hippel Lindau (VHL): pas de manifestation anténatale

Anomalies rénales dans les maladies métaboliques

- **Anomalies de la bêta-oxydation des acides gras**
 - déficit en acyl-CoA déshydrogénase multiple (MADD) : gènes *ETFA*, *ETFB* ou *ETFDH*
 - déficit en carnitine palmitoyl transférase 2 : *CPT2*
 - **reins kystiques souvent associés à des éléments dysplasiques**
 - hépatomégalie avec stéatose diffuse
- **Zellweger: sd cérébrohépatorénal**
 - biogenèse des peroxysomes (*PEX*)
 - **kystes rénaux +/- dysplasie**
 - dysmorphie faciale, polymicrogyrie, hépatomégalie, épiphyses ponctuées
- **Smith-Lemli-Opitz: 25 % des cas**
 - **hypoplasie, agénésie, dysplasie, kystes corticaux, hydronéphrose**
 - RCIU, microcéphalie, dysmorphie faciale , OGE mâles sous-développés, polydactylie postaxiale, syndactylies 2/3 des orteils
- **N-CDG: *PMM2-CDG***

Collardeau-Frachon S, et al. Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: autopsy findings suggestive of a metabolic disorder. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(5):597-610

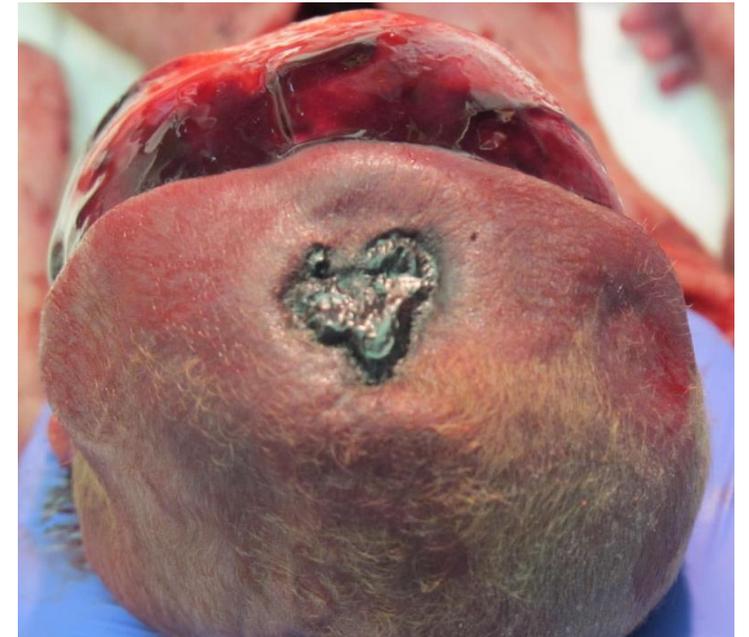
Distelmaier F, et al. Cystic renal dysplasia as a leading sign of inherited metabolic disease. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(12):2119-2124. 193.

Altassan R, et al. Renal involvement in *PMM2-CDG*, a mini-review. *Mol Genet Metab.* 2018;123(3):292-296.

Quélin C, et al. Phenotypic spectrum of fetal Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Eur J Med Genet.* 2012;55(2):81-90.

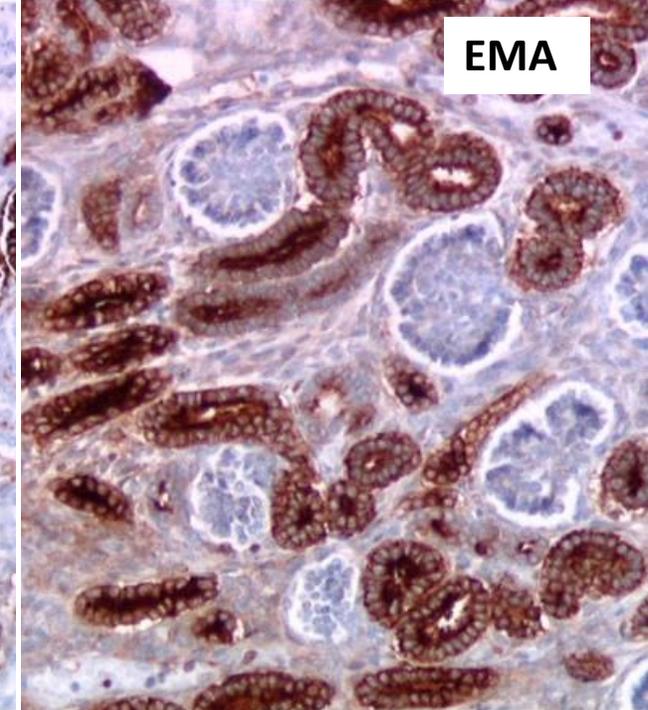
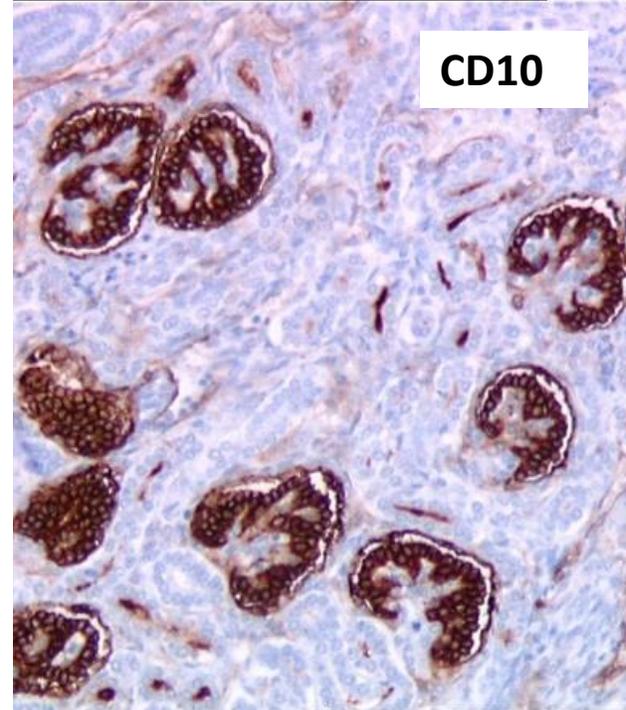
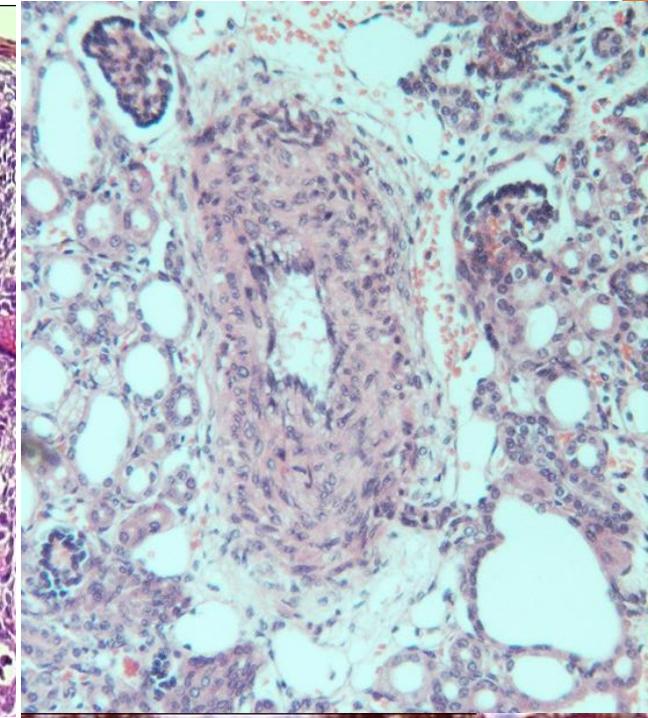
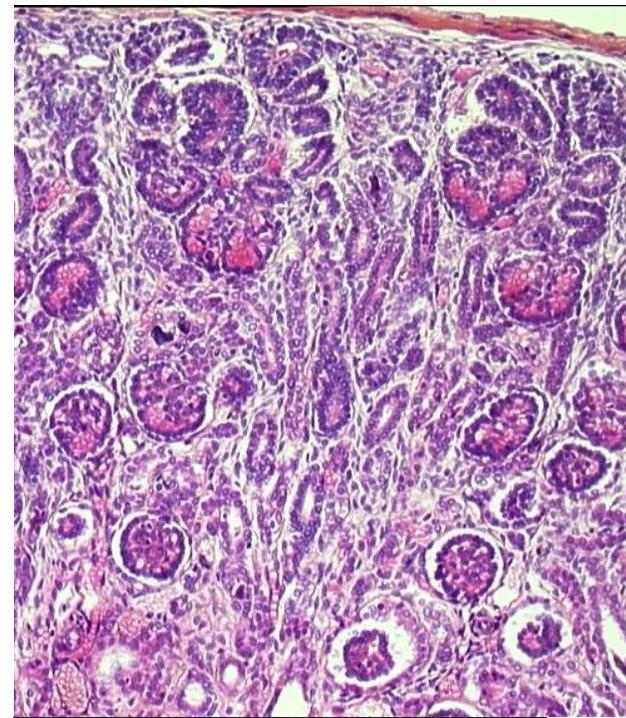
Dysgenèse rénale tubulaire

- **paucité ou absence des tubes contournés proximaux (TCP)**
- **mauvais pronostic** : anurie fœtale et oligoamnios
- échographie prénatale: reins normaux ou légèrement hypertrophiés et hyperéchogènes, avec une différenciation cortico-médullaire intacte et pas de kyste.
- **le plus souvent bilatérale**
- à la naissance: **hypotension profonde et réfractaire, détresse respiratoire et anurie**
- **hypotension-hypovolémie et ischémie** :
 - **hypocalvaria**
 - **perforation ou sténose intestinale**
- présentation atypique et parfois tardive: IRC, anémie et polyurie-polydipsie



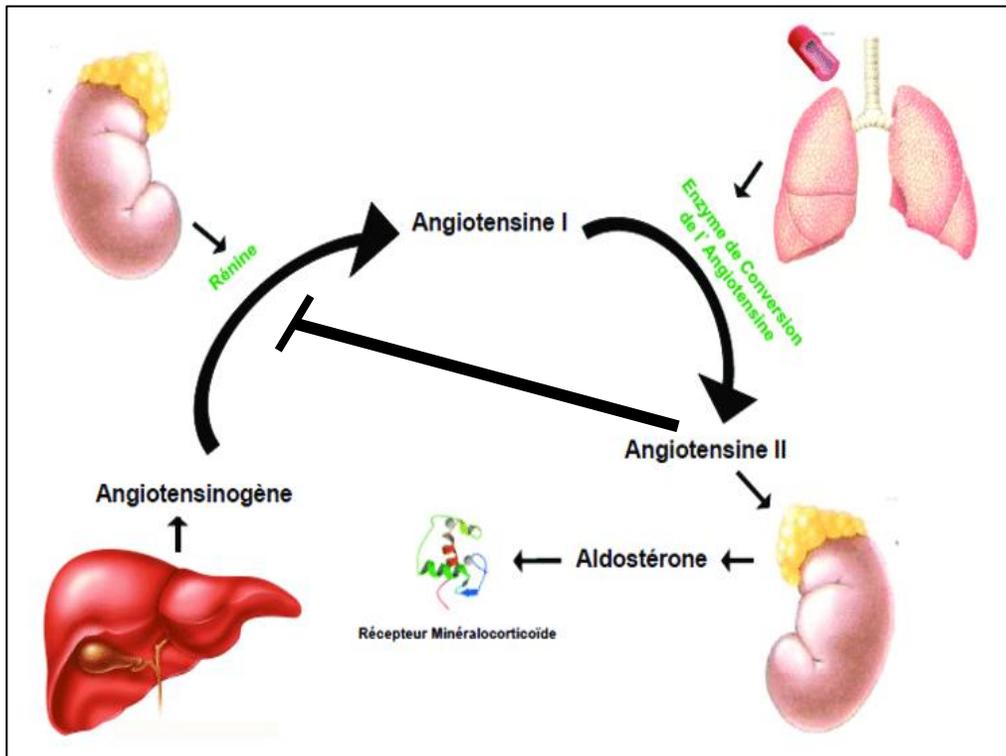
Dysgenèse rénale tubulaire

- À faible grossissement: glomérules tassés
- À plus fort grossissement: les rares TCP résiduels sont bordés d'un épithélium cuboïde sans bordure en brosse
- Immunohistochimie CD10 ou ACE:
 - ↳ TCP/ témoin du même âge
- Autres:
 - glomérules ischémiques
 - remaniements des parois artérielles
 - discrète fibrose
 - ↳ taille des autres tubes (EMA/ témoin)



Dysgenèse rénale tubulaire

- anomalies du **système rénine-angiotensine**
- ↗rénine car pas de boucle de rétrocontrôle, sauf si mutation inactivatrice du gène rénine
- ↘ PA et du débit sanguin dans les artéριοles glomérulaires pendant la néphrogenèse → hypoxie rénale altère le développement des TCP



Causes primaires : mutations: 4 gènes

- REN: rénine
- ACE: enzyme de conversion de l'angiotensine
- AGT :angiotensinogène
- AGTR1: récepteur 1 de angiotensine II

Gènes exprimés dès 5SA

Dysgenèse rénale tubulaire

Causes acquises → hypoperfusion rénale secondaire

- exposition fœtale aux AINS et IEC
- STT: hypoperfusion rénale chez le jumeau donneur
- cardiopathie congénitale avec hypovolémie
- nécrose hépatique massive dans le cadre d'une hémochromatose néonatale/GALD → √ production d'angiotensinogène
- sténose de l'artère rénale : DRT unilatérale

Pronostic :

- ≈20 patients ont survécu : IRC et transplantation
- **arrêt du traitement avant 34SA** si exposition AINS et IEC
- persistance d'une fonction résiduelle de la protéine: **mutations non tronquantes** seraient associées à un meilleur pronostic

Anomalies extra-rénales secondaires

- **séquence de Potter** (dysmorphie faciale, raideur articulaire, hypoplasie pulmonaire)

≠ anomalies syndromiques

- **certaines anomalies cardiaques**

- compression des artères iliaques par une **mégavessie** peut provoquer une **cardiomégalie**, un **épanchement péricardique** et une **hypertrophie cardiaque**
- **hydronéphrose** → système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) → hypovolémie: **petite aorte**, **hypoplasie du cœur gauche**



Rychik J, McCann M, Tian Z, Bebbington M, Johnson MP. Fetal cardiovascular effects of lower urinary tract obstruction with giant bladder. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(6):682-686.

Cohen J, Levasseur S, Simpson L, Miller R, Freud L. Fetal cardiac findings and hemodynamic changes associated with severe lower urinary tract obstruction in utero. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(6):780-785

Investigations génétiques

Indiquées si :

- dysplasie rénale bilatérale avec ou sans oligoamnios et/ou malformations extrarénales
- atteinte rénale unilatérale avec manifestations extrarénales
- consanguinité
- antécédents familiaux d'anomalies rénales
- **Doivent inclure recherche anomalies chromosomiques et CNVs**
- **Variants pathogènes:**
 - de novo : conseil génétique rassurant
 - hérité: **dépistage familial** (parents et fratrie):
 - écho rénale
 - recherche de diabète si HNF1B
- **Causalité des variants doit être interprétée avec prudence:**
 - certains initialement considérés comme pathogènes ont été reclassés comme probablement bénins
 - et inversement
 - études fonctionnelles

Kohl S, et al. Definition, diagnosis and clinical management of non-obstructive kidney dysplasia: a consensus statement by the ERKNet Working Group on Kidney Malformations. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(12): 2351-2362
Knoers N, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(2): 239-254

Conclusion

- **CAKUT: anomalies fréquentes, potentiellement sévères, possiblement syndromiques**
- **Pronostic et conseil génétique difficiles**
 - fonctions rénales et pulmonaires postnatales difficiles à prédire
 - hétérogénéité phénotypique et pénétrance incomplète
- **Prise en charge prénatale et postnatale multidisciplinaire**
 - obstétriciens, néonatalogues, généticiens, urologues, néphrologues pédiatres
- **Suivi des grossesses ultérieures : centre spécialisé dès 18-20 SA**

Conclusion

Importance de l'autopsie complète

- incluant cerveau, œil, placenta et radiographies
- confirmer, affiner et détecter les anomalies rénales et extrarénales
 - modification du diagnostic final dans les CAKUT: 11,3 à 27,4 % des cas
- étude in situ avant éviscération en monobloc de l'app urinaire
- nature, mécanisme des lésions: ischémie , diabète maternel
- orientation diagnostique
- corrélations avec le génotype/ interprétation des variants
- extension du phénotype et du génotype

Ganesan N, et al. A Spectrum of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT)-Diagnostic Utility of Perinatal Autopsy. Indian J Pediatr. 2023;90(2):139-145

Ozdemir O, et al. Dilemma after termination of pregnancy due to urogenital fetal anomalies: discrepancy between prenatal ultrasonographic diagnosis and autopsy. Int J Gynaecol Obstet. 2022;159(1):223-228.

Simoens E, Hindryckx A, Moerman P, Claus F, De Catte L. Termination of pregnancy for renal malformations. Pediatr Nephrol. 2015;30(9):1443-1449

Invited Manuscript

Practical Approach to Congenital Anomalies of the Kidneys: Focus on Anomalies With Insufficient or Abnormal Nephron Development: Renal Dysplasia, Renal Hypoplasia, and Renal Tubular Dysgenesis

Alexia Gazeu^{1,2} and Sophie Collardeau-Frachon^{1,2,3} 

Pediatric and Developmental Pathology
1–35

© 2024, Society for Pediatric Pathology

All rights reserved

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/10935266241239241

journals.sagepub.com/home/pdp



**Supplemental material: table 2:
renal and extrarenal anomalies in CAKUT and differential diagnoses**

Merci !



Villa Majorelle. Nancy