

Syndrome néphrotique congénital de type finlandais en période néonatale : défis diagnostiques et thérapeutiques

Florence Fares¹, Nancy Laval¹, Jana Assy², André Mulder³

Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type in the neonatal period: diagnostic and therapeutic challenges

Congenital nephrotic syndrome (CNS) is a rare and severe disorder that manifests *in utero* or during the first 3 months of life and is amenable to prenatal diagnosis. We report a case of CNS of the Finnish-type, the most common form of the disease, in a Lebanese newborn admitted to the neonatal intensive care unit for generalized edema. The diagnosis was confirmed by the presence of two compound heterozygous mutations in the NPHS1 gene. Despite optimal conservative treatment, the course of the disease was characterized by numerous complications resulting from massive protein loss. This case report illustrates the complexity of managing severe forms of CNS, especially in the neonatal period. We discuss its diagnostic, evolutionary, and therapeutic aspects, as well as the importance of genetic testing.

KEYWORDS

Congenital nephrotic syndrome, NPHS1 mutation, conservative treatment, unilateral nephrectomy

Le syndrome néphrotique congénital (SNC) est une entité rare et sévère se déclarant *in utero* ou au cours des trois premiers mois de vie pour laquelle un diagnostic anténatal est possible. Nous rapportons une observation de syndrome néphrotique congénital de type Finlandais (SNCF), forme la plus fréquente du syndrome, chez un nouveau-né libanais hospitalisé pour œdèmes généralisés. Le diagnostic est confirmé par la présence de deux mutations hétérozygotes composites du gène NPHS1. Malgré un traitement conservateur optimal, l'évolution est marquée par de nombreuses complications secondaires à la déperdition protéique massive. Ce cas illustre bien la complexité de la prise en charge des formes sévères de SNC, en particulier en période néonatale. Nous y discutons des aspects diagnostiques, évolutifs et thérapeutiques et de l'intérêt de l'étude génétique.

What is already known about the topic?

1. Congenital nephrotic syndrome is a group of rare and severe pathologies that manifest *in utero* or during the first 3 months of life.
2. It must be distinguished from infantile nephrotic syndrome, which manifests during the first year of life.
3. Genetic forms are the most common, but secondary forms should be systematically excluded and, if applicable, treated.
4. Steroid resistance is the rule.
5. Management consists of daily albumin infusion, early bilateral nephrectomy, and renal transplantation.

Que savons-nous à ce propos ?

1. Le syndrome néphrotique congénital est un groupe de pathologies rares et potentiellement graves se déclarant *in utero* ou au cours des trois premiers mois de vie.
2. Il est à distinguer du syndrome néphrotique infantile qui se manifeste au cours de la première année de vie.
3. Les formes génétiques sont majoritaires mais les formes secondaires doivent être systématiquement recherchées et traitées.
4. La cortico - résistance est la règle.
5. La prise en charge consiste en une perfusion quotidienne d'albumine, une néphrectomie précoce bilatérale et une transplantation rénale.

What does this article bring up for us?

1. This article reports a severe case of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type secondary to two compound heterozygous NPHS1 mutations.
2. Conservative treatment combined with unilateral nephrectomy was performed.
3. It provides a recent literature review on diagnostic and therapeutic recommendations in the neonatal period.

Que nous apporte cet article ?

1. Description d'un cas sévère de syndrome néphrotique congénital de type finlandais (SNCF) due à **deux mutations hétérozygotes composites** du gène NPHS1.
2. Description d'un traitement conservateur associé à une néphrectomie unilatérale.
3. Revue de la littérature récente concernant les recommandations diagnostiques et thérapeutiques en période néonatale.

INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique congénital (SNC) est un groupe d'affections rares caractérisées par une protéinurie massive, une hypo-albuminémie et un syndrome œdémateux qui se manifestent *in utero* ou au cours des trois premiers mois de vie (1). Il résulte le plus fréquemment d'anomalies génétiques podocytaires transmises sur le mode autosomal récessif. Le syndrome néphrotique congénital de type finlandais (SNCF) en est l'étiologie la plus fréquente. Son appellation fait référence à sa forte incidence en Finlande (1 : 8 000 naissances vivantes). Occasionnellement, le SNC peut être secondaire à des infections congénitales, des maladies allo-immunes maternelles ou des cytopathies mitochondriales (2). Dans les formes génétiques, le syndrome néphrotique est précoce et sévère. Le traitement conservateur dépend de l'importance de la protéinurie. Ses objectifs sont le maintien de l'euvolémie, l'administration d'une nutrition adéquate et la prévention des complications liées à la déperdition protéique massive (3). Le pronostic du SNC reste réservé avec un taux d'insuffisance rénale terminale de 70% à l'âge de 11 mois et un taux de mortalité de 23% au cours des deux premières années de vie (4). Le seul traitement curatif consiste en une néphrectomie bilatérale lorsque le nourrisson atteint un poids de 7 à 8 Kg, suivie d'une transplantation rénale réalisable à partir d'un poids de 10 kg (1).

CAS CLINIQUE

Il s'agit d'un garçon né par voie basse à 36 semaines d'aménorrhée. La maman, G5P4A0 est âgée de 35 ans et est immunisée pour la toxoplasmose, la rubéole et le cytomégalovirus (CMV). Les parents sont **libanais** et ne sont pas consanguins. La grossesse est spontanée et unique. Il n'existe pas d'affection neurologique, rénale ou de décès dans la fratrie. Le triple test réalisé à 12 semaines est positif à 1/50, avec un taux d'alpha-foetoprotéine élevé (2220 ng/ml). La clarté de nuque est inférieure à 3 mm et aucune autre malformation n'est identifiée. Une biopsie du trophoblaste est proposée mais la patiente est perdue

de vue jusqu'au jour de l'accouchement. La mise en travail et la rupture de la poche des eaux sont spontanées. Le liquide amniotique est méconial. L'adaptation néonatale est bonne (Apgar 9/10/10). Le nouveau-né présente un retard de croissance intra-utérin harmonieux : PN 2000 g (<P3), TN 45 cm (P10), PCN 31cm (P10). **Le placenta pèse 625 g (P90) soit 31% du poids de naissance (Normale 463 +/-116 g)**. Il n'existe pas de malformation congénitale évidente. L'apparition progressive d'un œdème généralisé justifie son hospitalisation en unité de réanimation néonatale au dixième jour de vie. À l'examen clinique, l'œdème est modéré à sévère. Il prédomine au niveau des régions **palpébrale** et scrotale et au niveau des membres où il prend le godet. Il existe une hypertension artérielle (**TA>P95**) isolée. Sa fontanelle antérieure est large. Les examens neurologique, ophtalmique, cardiovasculaire et abdominal sont normaux. Il n'existe pas de signe dysmorphique franc ou d'anomalie squelettique évidente. Les potentiels évoqués auditifs et visuels sont normaux. L'échographie abdomino-pelvienne met en évidence des reins augmentés de volume avec un cortex hyperéchogène, une différenciation cortico-médullaire et une légère ascite.

Les protéines plasmatiques et l'albuminémie sont effondrées (**respectivement 32 et 15 g/l**) et la protéinurie est de 3g/24h conduisant au diagnostic de SNC. L'électrophorèse des protéines sériques révèle une hypogammaglobulinémie sévère **avec un taux d'IgG à 0.5g/L (Normale 2.5-9.1g/dl)**. La fonction rénale est normale pour l'âge (tableau 1). La glycémie, l'ionogramme sanguin, et les bilans phosphocalcique et hépatique sont normaux. **Il existe un déficit léger en 25-hydroxyvitamine D3 (taux de sérique de est de 27ng/ml pour une normale >30ng/ml)**.

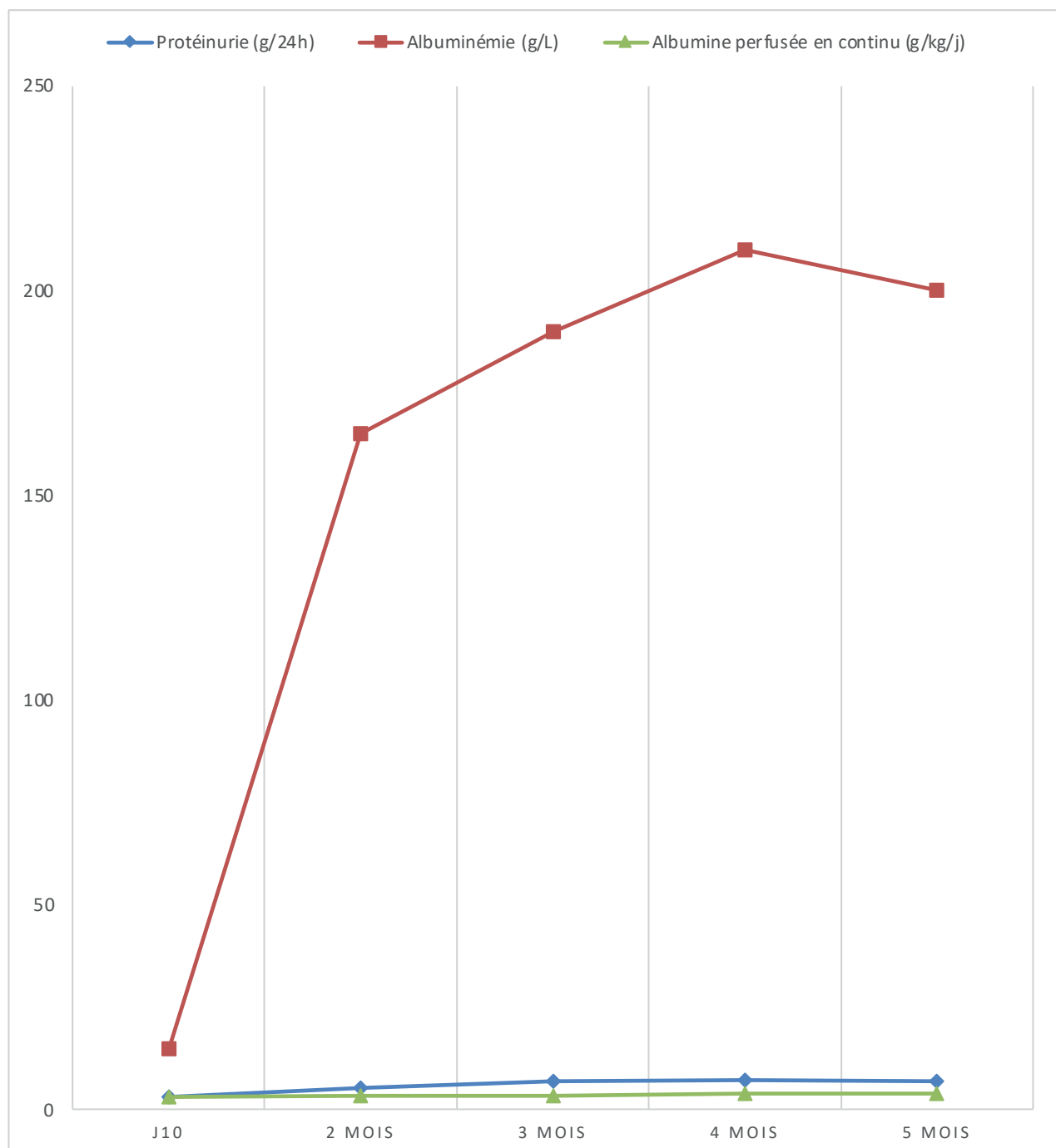
Les principales étiologies secondaires de syndrome néphrotique congénital sont écartées : les sérologies VDRL, HSV1, HSV2, et HIV sont négatives et la recherche d'AgHbs et d'Ac Anti-HCV est négative chez la maman. Son immunisation pour la toxoplasmose, la rubéole et le CMV est vérifiée biologiquement. La recherche de CMV urinaire est négative chez le nouveau-né. **En l'absence de signe clinique et biologique évocateur, les cytopathies mitochondriales ne sont pas recherchées en première**

intention. Le caractère primitif du syndrome néphrotique est confirmé par l'étude génétique, réalisée après l'obtention du consentement éclairé parental. Elle révèle deux mutations à l'état hétérozygote du gène NPHS1 caractéristiques du SNCF:c.456-526+4del et c.704G>. Une étude des gènes parentaux est proposée mais refusée pour des raisons économiques. Les mutations de novo étant extrêmement rares dans le SNCF (5), les parents sont informés du risque de récurrence de 25% pour les grossesses futures et de la possibilité d'un diagnostic anténatal ou pré-implantatoire. **Dans ce contexte, la biopsie rénale à la**

recherche de causes plus rares de SNC, notamment l'allo-immunisation foeto-maternelle contre une protéine podocytaire, n'est pas proposée.

La prise en charge initiale consiste en une restriction hydro-sodée et une perfusion quotidienne d'albumine couplée à l'administration de furosémide. L'évolution de la protéinurie, de l'albuminémie et de la quantité d'albumine perfusée en **continu** est rapportée dans la figure 1. Un traitement antiprotéinurique associant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) à un inhibiteur des prosta-

FIGURE 1. ÉVOLUTION DE LA PROTÉINURIE, DE L'ALBUMINÉMIE ET DE LA QUANTITÉ D'ALBUMINE PERFUSÉE EN CONTINU



glandines (indométhacine) est débuté à J15 de vie. Malgré l'augmentation progressive des doses, il reste sans effet sur la réduction de la protéinurie et l'espace des perfusions d'albumine. **La prévention de la dénutrition** passe par une alimentation riche en protéines et en énergie. Une **supplémentation par cholécalférol** est débutée dès l'admission. La nutrition parentérale prolongée et la perfusion quotidienne d'albumine imposent la mise en place d'un cathéter épicutanéocave. Une anti-coagulation préventive par anti-vitamine K (AVK) est dès lors initiée.

La fonction rénale reste normale au cours de l'hospitalisation (tableau 1), mais l'évolution est marquée par de nombreuses complications :

1. Une hypertension artérielle sévère nécessitant l'intensification du traitement diurétique et un traitement antihypertenseur par IEC et inhibiteurs calciques.
2. Une hypothyroïdie périphérique. Le taux de TSH mesuré à l'admission est de 23.67 mUI/ml (Normale 0.6 -10 µU/ml). Initiation d'un traitement substitutif par

levo-thyroxine dont la dose est adaptée à la fonction thyroïdienne.

3. Une anémie réfractaire à la supplémentation martiale nécessitant trois transfusions de concentrés de globules rouges irradiés. L'érythropoïétine (EPO) sanguine est effondrée. L'administration d'EPO recombinante est refusée pour des raisons financières.
4. Une dyslipidémie : hyper-triglycéridémie (232-243 mg/dl) et hyper-cholestérolémie (LDL 140-150 mg/dl) pour lesquelles, sur avis endocrinologique, aucun traitement n'a été initié.
5. Un choc septique sur infection de voie centrale à Staphylocoque Epidermidis pour lequel une antibiothérapie par Vancomycine est rapidement débutée. L'administration concomitante d'immunoglobulines polyvalentes est justifiée par l'hypogammaglobulinémie sévère associée au tableau clinique. Un support hémodynamique par amines vasopressives et une ventilation invasive sont nécessaires pour une durée de 48 heures.

TABLEAU 1. ÉVOLUTION DE LA FONCTION RÉNALE EN COURS D'HOSPITALISATION

	J10 de vie	3 mois
Clairance de la créatinine (ml/min/m ²)	172	185
Créatinine (mg/dl)	0.11	0.09
Protéinurie (g/24h)	3	6.8

À sa sortie du service de néonatalogie à J90 (âge corrigé de 2 mois), le nourrisson est référé en centre tertiaire à une équipe multidisciplinaire expérimentée en dialyse et transplantation rénale infantiles. Son évolution est marquée par une cassure staturo-pondérale justifiant la réalisation d'une gastrotomie à l'âge de 4 mois, des besoins croissants en albumine, des transfusions mensuelles et un sepsis à point de départ urinaire nécessitant une ré-hospitalisation en unité de soins intensifs pédiatriques. Dans ce contexte, une néphrectomie unilatérale est envisagée à l'âge de 7 mois en attendant la réalisation de la transplantation rénale.

DISCUSSION

ETIOLOGIE DES SNC

Les podocytopathies génétiques sont à l'origine de 85% des syndromes néphrotiques congénitaux. Les formes à

déclaration néonatale sont présentées dans le tableau 2. Leur transmission se fait sur le mode autosomal récessif. Quatre gènes (NPHS1, NPHS2, WT1 et LAMB2) sont responsables de plus de 2/3 des cas (6) et le SNCF en est l'étiologie la plus fréquente. Seuls 15% des SNC sont secondaires. Majoritairement attribuables à des infections congénitales (syphilis, toxoplasmose, rubéole, hépatite B, CMV et HIV) ils sont partiellement ou totalement réversibles avec un traitement étiologique bien conduit. Le SNC peut également résulter d'une allo-immunisation fœto-maternelle contre une protéine podocytaire (NEP) responsable d'une néphropathie membraneuse congénitale ou être la manifestation glomérulaire d'une cytopathie mitochondriale (2,3).

PHYSIOPATHOLOGIE DU SNCF

Le gène NPHS1 est localisé sur le chromosome 19q13. Il code pour la néphrine, protéine transmembranaire

synthétisée par les podocytes glomérulaires et exprimée au niveau du diaphragme à fente. Elle y joue un rôle crucial dans la perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire, empêchant l'excrétion urinaire de l'albumine sérique et d'autres macromolécules plasmatiques (1). En Finlande, deux mutations fondatrices du gène NPHS1 sont retrouvées dans la majorité des cas (Finn major dans 78% et Finn minor dans 16% des cas). Une centaine d'autres mutations ont été décrites en dehors de la Finlande, mais les données concernant la prévalence du SNCF dans les autres groupes ethniques sont limitées (5). L'absence de corrélation entre génotype et phénotype de ces mutations rend l'identification préalable des cas sévères difficile (7).

PRÉSENTATION CLINIQUE

Le SNCF a peu de variation phénotypique. La plupart des enfants naissent prématurément avec un retard de croissance intra-utérin harmonieux. À la naissance, il existe une placentomégalie (25% du poids de naissance) et une souffrance fœtale aigüe. Le liquide amniotique est le plus souvent méconial, mais le recours à des manœuvres réanimatoires en salle de naissance est rare. Le gène NPHS1 étant exclusivement exprimé au niveau du podocyte glomérulaire, le SNCF ne s'accompagne pas de manifestation extra-rénale (1). Leur recherche est toutefois primordiale pour le diagnostic différentiel (3,5, tableau 2).

TABLEAU 2. PRINCIPALES PODOCYTOPATHIES À DÉCLARATION NÉONATALE

Gène	Protéine encodé	Syndrome	Manifestations extrarénales
NPHS1 (19q13)	Néphrine	SNCF	Aucune
NPHS2 (1q25-q31)	Podocine Interaction avec la néphrine au niveau du podocyte	Glomérulosclérose focale et segmentaire familiale	Aucune
WT1 (11p13)	Facteur de transcription tumorale	Denys-Drash	Insuffisance rénale progressive, néphroblastome et pseudohermaphrodisme masculin
LAMB2 (3p21.31)	Laminine beta 2 Composant de la membrane basale glomérulaire	Pierson	Microcorie bilatérale
OSGEP (14q11)	Inconnue	Galloway-Mowat à déclaration néonatale	Microcéphalie, retard psychomoteur, encéphalopathie progressive, atrophie optique progressive

DIAGNOSTIC

La protéinurie débute précocement au cours de la vie fœtale, vers 15 à 16 semaines de gestation. Dans les familles à risque, le **diagnostic anténatal** peut être suggéré par un taux élevé d'alpha-fœto-protéine (AFP) maternelle, reflet de son excrétion dans le liquide amniotique **et par l'aspect échographique des reins**. En l'absence d'antécédent familial, un taux élevé d'AFP sans anomalie neurologique associée est suggestif de SNCF, mais peu spécifique (8). **L'analyse génétique** est le test de choix pour le diagnostic des podocytopathies. Elle est essentielle pour la confirmation du diagnostic et facilite l'estimation pronostique et l'anticipation des manifestations extrarénales. Compte tenu de l'hétérogénéité génétique des podocytopathies, l'analyse de l'ensemble des gènes associés au SNC est recommandée en première intention, soit par l'étude de panels étendus de gènes, soit par séquençage du génome entier (5). Les stratégies de dépistage génétique peuvent cependant varier en fonction de particularités spécifiques à chaque pays et de la politique de remboursement des

systèmes de santé nationaux. Dans notre cas, nous avons opté pour l'étude du panel NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2 qui révèle des anomalies génétiques dans 66% des cas (6). **La biopsie rénale** n'est indiquée que si tous les autres tests sont négatifs ou en cas d'insuffisance rénale inaugurale (3).

TRAITEMENT CONSERVATEUR

PERFUSION D'ALBUMINE

L'objectif de la perfusion quotidienne d'albumine n'est pas de corriger l'albuminémie mais de maintenir le volume intravasculaire. Son autre avantage potentiel est le remplacement des protéines perdues dans les urines pour le maintien de la croissance et du développement psychomoteur. Rarement, certains nouveau-nés peu symptomatiques ne reçoivent de l'albumine que lorsqu'il existe des signes cliniques d'hypovolémie (3,4). Ceci limite le recours aux abords veineux centraux et les complications qui leur sont associées (infections, thromboses). Deux études rétrospectives récentes ne montrent pas de différence

significative entre ces deux attitudes sur le pronostic à long terme des patients atteints de SNC (4,9).

TRAITEMENT ANTI-PROTÉINURIQUE

Chez les adultes et les enfants atteints de protéinurie néphrotique, les IEC réduisent la fuite protéique glomérulaire par un effet hémodynamique dose-dépendant (vasodilatation préférentielle de l'artériole efférente). Chez les patients atteints de SNCF, leur efficacité est modérée et inconstante et les patients Fin major et Fin Minor y sont résistants (7). Ils méritent cependant d'être essayés dans les autres cas (1). L'indométhacine supprime la production de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire et peut réduire la protéinurie en diminuant la perfusion rénale et la pression intra-glomérulaire. Cependant, son efficacité propre dans le SNC reste difficile à évaluer (3,9) car elle est fréquemment associée à d'autres traitements (IEC et/ou néphrectomie unilatérale). Elle peut être interrompue si aucun bénéfice clinique n'est apparent après 2 à 4 semaines de traitement (3).

PRÉVENTION DES COMPLICATIONS

Le SNC est un état d'hypercoagulabilité résultant d'un déséquilibre entre facteurs pro et anticoagulants (10). **Le risque thrombotique** est majoré par des facteurs iatrogènes (abords veineux centraux, traitement diurétique). Pour le groupe de travail de l'ERKNet (*European Rare kidney Disease Reference Network*) et de l'ESPN (*European Society of Pediatric Nephrology*), l'anticoagulation préventive doit être envisagée **dans** les situations à risque accru de thrombose (maladie aiguë intercurrente, déshydratation, insertion d'un cathéter central, thrombocytose $>750,000/\text{ml}$) et/ou en cas d'antécédent thrombotique. Historiquement, les AVK sont la classe médicamenteuse la plus prescrite dans cette indication et leur usage prolongé ne semble pas majorer le risque hémorragique (9). L'héparine de bas poids moléculaire peut se montrer inefficace **du fait** des taux sériques bas d'Antithrombine III (ATIII) et l'administration d'aspirine peut majorer le risque de lésion rénale aiguë associé au traitement (3). L'administration d'ATIII est également recommandée avant la mise en place d'un cathéter veineux central (1).

Les infections sont la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients atteints du SNC. Ces nourrissons sont à risque de développer des infections nosocomiales (hospitalisation prolongée, cathéters veineux centraux) et des infections causées par des bactéries encapsulées (perte urinaire d'immunoglobulines, d'opsonines et du complément). Les germes les plus fréquemment rencontrés sont les staphylocoques blanc et doré, le streptocoque et les bacilles gram-négatif (11). La prise en charge consiste en l'initiation rapide d'une antibiothérapie à large spectre couvrant les germes hospita-

liers et l'administration concomitante d'immunoglobulines humaines polyvalentes intraveineuses (IgIV) en cas d'hypo-gammaglobulinémie sévère associée au tableau clinique (1,3). L'efficacité de l'administration préventive des IgIV est limitée par leur perte urinaire (12) et l'administration d'une antibio-prophylaxie augmente le risque de résistances sans réduire la fréquence et la sévérité des infections associées (1).

Dans le SNC, l'**hypothyroïdie** résulte de la fuite urinaire de la Thyroid Binding Globulin. L'**anémie** est d'origine multifactorielle. Les pertes urinaires de fer et d'EPO en sont les causes les plus fréquentes. L'administration d'EPO recombinante humaine semble efficace pour le traitement de l'anémie chez les enfants atteints de SNC mais les doses doivent être augmentées en raison des pertes urinaires (13). **La dyslipidémie** est une manifestation constante du SNCF et peut majorer les risques de complications qui lui sont associées. Ses mécanismes physiopathologiques sont complexes et relèvent davantage d'anomalies de transport et de clairance que d'un excès de production (14). Malgré l'absence de directives claires, le groupe de travail ERKNet-ESPN suggère de considérer l'utilisation de statines lorsque le cholestérol LDL est $>160 \text{ mg/dl}$ ($4,1 \text{ mmol/L}$) ou $>130 \text{ mg/dl}$ ($3,4 \text{ mmol/L}$) chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires supplémentaires (3).

NÉPHRECTOMIES

La néphrectomie unilatérale peut réduire les pertes protéiques et la fréquence des perfusions d'albumine et aider à reporter le moment de la transplantation rénale (9,15). Une autre approche communément adoptée est de réaliser une néphrectomie bilatérale lorsque l'enfant pèse environ 7-8 kg et de débiter la dialyse péritonéale, permettant à l'enfant de rester à domicile. La transplantation rénale est alors réalisée quelques mois plus tard lorsque l'enfant pèse plus de 10kg (1,16). Une étude rétrospective multicentrique européenne récente menée par Dufek S *et al.* ne montre pas de différence significative entre ces deux approches sur les complications infectieuses et thrombotiques et sur la croissance staturale-pondérale (9).

CONCLUSION

Le syndrome néphrotique congénital reste une pathologie grave avec un pronostic réservé en l'absence de prise en charge adéquate. Notre cas clinique illustre bien la complexité de la prise en charge des formes sévères de SNCF dont l'identification préalable est à l'heure actuelle difficile. L'importance de la perte protéique et les complications qui en résultent conditionnent le choix entre une approche conservatrice, associée ou non à une néphrectomie unilatérale, et une néphrectomie bilatérale précoce suivie d'une transplantation rénale.

RÉFÉRENCES

1. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24 (11) :2121-2128.
2. Wang JJ, Mao JH. The etiology of congenital nephrotic syndrome: current status and challenges. *World J Pediatr.* 2016;12(2):149-158.
3. Boyer O, Schaefer F, Haffner D, Bockenhauer D, Hölttä T, Bérody S *et al.* Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nat Rev Nephrol.* 2021; 17(4):277-289.
4. Bérody S, Heidet L, Gribouval O, Harambat J, Niaudet P, Baudouin V *et al.* Treatment and outcome of congenital nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2019; 34 (3): 458–467.
5. Lipska-Ziętkiewicz BS, Ozaltin F, Hölttä T, Bockenhauer D, Bérody S, Levchenko E *et al.* Genetic aspects of congenital nephrotic syndrome: a consensus statement from the ERKNet-ESPN inherited glomerulopathy working group. *Eur J Hum Genet.* 2020; 28(10):1368-1378.
6. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K *et al.* Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics.* 2007; 119 (4):e907-919.
7. Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P, Lenkkeri U *et al.* Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int.* 2000; 58 (3):972-980.
8. Patrakka J, Martin P, Salonen R, Kestilä M, Ruotsalainen V, Mänikö M *et al.* Proteinuria and prenatal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carriers of nephrin gene mutations. *Lancet.* 2002; 359 (9317):1575-1577.
9. Dufek S, Hollta T, Trautmann A, Ylinen E, Alpay H, Ariceta G *et al.* Management of children with congenital nephrotic syndrome: challenging treatment paradigms. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2019; 34 (8):1369–1377.
10. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7 (3): 513–520.
11. Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H. Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. *Pediatr. Nephrol.* 1997; 11 (2): 148–152.
12. Payne KM, Nelson MR, Petersen MM. Congenital nephrotic syndrome and agammaglobulinemia: a therapeutic dilemma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111 (2): 142–143.
13. Iorember F, Aviles D. Anemia in nephrotic syndrome: approach to evaluation and treatment. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32 (8): 1323–1330.
14. Hari P, Khandelwal P, Smoyer WE. Dyslipidemia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2019; 35 (9): 1601–1619.
15. Boyer O, Bérody S. Congenital nephrotic syndrome: is early aggressive treatment needed? No. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35(10):1991-1996.
16. Hölttä T, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome: is early aggressive treatment needed? Yes. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35(10):1985-1990.

AFFILIATIONS

1. CHC Montlégia Assistante en cinquième année de pédiatrie, Service de Néonatalogie, B-4000 Liège
2. CHC Montlégia Chef de Clinique, Pédiatrie, B-4000 Liège
3. CHC Montlégia Chef de département adjoint de Pédiatrie, Service de réanimation pédiatrique, B-4000 Liège

CORRESPONDANCE

Dr Florence Fares
CHC Montlégia
Bd Patience et Beaujonc 2, B-4000 Liège
Service de Néonatalogie
florence.fares@chc.be