

L'ectasie canaliculaire précalicielle ou maladie de Cacchi-Ricci : une pathologie encore pleine d'inconnus

Medullary sponge kidney: a pathology still full of unknowns

Corentin Tournebize¹, Nadia Abid²,
Aurélien De Mul¹, Maxime Schleef¹,
Laurence Derain-Dubourg¹,
Sandrine Lemoine¹

¹ Néphrologie, dialyse, exploration fonctionnelle rénale, Hôpital Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon ; Centre de références des maladies rares rénales, MAREGE ; Université de Lyon, France

² Urologie et chirurgie de la transplantation, Hôpital Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Correspondance : C. Tournebize
corentin.tournebize01@chu-lyon.fr

▼ Résumé

La maladie de Cacchi-Ricci est une pathologie caractérisée par une dilatation précalicielle des tubes rénaux. Les manifestations cliniques comprennent les calculs rénaux à répétition, les infections des voies urinaires, l'hématurie et les douleurs lombaires. Des anomalies biologiques telles que l'hypocitraturie, l'hypercalciurie ou l'hyperoxalurie sont fréquemment associées, favorisant la formation des calculs urinaires. Le diagnostic est difficile, basé sur l'imagerie, anciennement l'urographie intraveineuse et désormais l'uroscanner, ou l'aspect urétéroscopique. La physiopathologie est incomprise, les principales hypothèses impliquent des perturbations de l'organogenèse rénale. L'origine génétique et le caractère congénital de la maladie sont suspectés. Le traitement est principalement symptomatique, comprenant les mesures prophylactiques hygiéno-diététiques communes à tout patient lithiasique. L'évolution naturelle de la maladie n'est pas connue. Des données complémentaires sont nécessaires afin de mieux caractériser ces patients.

• Mots-clés : ectasie canaliculaire précalicielle, lithiase urinaire, maladie de Cacchi-Ricci

▼ Abstract

Medullary sponge kidney is a disease characterized by precaliceal dilatation of the renal tubules. Clinical manifestations include recurrent kidney stones, urinary tract infections, hematuria and back pain. Biological abnormalities such as hypocitraturia, hypercalciuria or hyperoxaluria are most often associated with active and recurrent lithiasis. Diagnosis is challenging, based on imaging, formerly intravenous urography and now Multidetector computed tomography urogram, or ureteroscopy. The pathophysiology is not well understood, hypotheses involve disturbances in renal organogenesis. Genetic origin and congenital nature of the disease are suspected. Treatment is mainly symptomatic and includes prophylactic dietary rules common to all nephrolithiasis patients. The natural course of the disease is unknown. Further data are needed to better characterize these patients.

• Keywords: medullary sponge kidney, lithiasis, Cacchi-Ricci disease

Pour citer cet article : Tournebize C, Abid N, De Mul A, Schleef M, Derain-Dubourg L, Lemoine S. L'ectasie canaliculaire précalicielle ou maladie de Cacchi-Ricci : une pathologie encore pleine d'inconnus. *Nephrol Ther* 2024 ; 20 (7) : 641-649. doi : 10.1684/ndt.2024.98

L'ectasie canaliculaire précalicielle, également appelée maladie du rein en éponge ou maladie de Cacchi et Ricci (MCR), est une pathologie rénale rare, caractérisée par une dilatation précalicielle des tubes rénaux [1]. Bien qu'elle ait été décrite pour la première fois en 1939 par Lenarduzzi, Cacchi et Ricci, trois médecins italiens, respectivement radiologue et urologues, cette maladie reste encore méconnue et la physiopathologie est incomprise [2]. Cette pathologie est difficile à diagnostiquer. En effet, le *gold standard* établi pour le diagnostic reposant sur l'urographie intraveineuse (UIV) n'est quasiment plus réalisé de nos jours. Cette pathologie qui, en premier lieu, décrit une anomalie anatomique, est associée le plus souvent à une maladie lithiasique active et récidivante, plus ou moins avec néphrocalcinose, hypercalciurie et dysfonction tubulaire comme, par exemple, une hypocitraturie avec défaut d'acidification des urines. Nous proposons dans cette revue une synthèse de l'ensemble des connaissances actuelles sur cette maladie.

Épidémiologie

La prévalence exacte de la maladie n'est pas connue en raison de l'existence de cas asymptomatiques, mais est estimée à 0,5 % d'après une étude publiée en 1963 avec 14 cas diagnostiqués sur 2 465 patients ayant bénéficié d'une UIV [3]. La prévalence semble bien plus élevée parmi les patients suivis pour une maladie lithiasique active et récidivante, estimée entre 3 à 20 % [4-7]. Cet écart de prévalence peut être expliqué en partie par les critères diagnostiques radiologiques qui diffèrent entre les études. Par exemple, Parks *et al.* retenaient le diagnostic si 50 % des papilles des deux reins présentaient des signes radiologiques à l'UIV, tandis que Yendt *et al.* posaient le diagnostic si trois papilles étaient atteintes dans un ou les deux reins [4-5]. La plupart des séries rapportent un *sex-ratio* équilibré bien que certaines cohortes retrouvent une prédominance féminine [4, 7-8]. Les femmes présenteraient des formes plus sévères et symptomatiques, avec un nombre de calculs plus important [5]. La majorité des cas concerne des adultes, avec un âge au diagnostic situé entre 30 et 50 ans. Cependant, des cas pédiatriques ont également été rapportés, y compris dès la période néonatale [9].

Étiologie

L'étiopathogénie de la maladie n'est pas connue. L'aspect anatomopathologique de la médulla interne, bien que rarement disponible, est caractéristique. Ekstrom *et al.*, en 1959, puis Evan *et al.*, en 2015, ont décrit l'histologie de, respectivement, 20 et 12 cas de MCR [10-11]. Ils ont observé un épithélium multi-stratifié au niveau

des canaux collecteurs non dilatés de la médulla interne, un épithélium monostratifié au sein des canaux dilatés et une hypercellularité de l'interstitium, avec des cellules interstitielles primitives d'allures fibroblastiques. Le cortex était considéré comme normal pour l'âge et il n'y avait pas de fibrose interstitielle, y compris au contact des calculs. La MCR est souvent caractérisée comme une pathologie congénitale à expression retardée en raison de la description de cas survenus dans la petite enfance et l'association décrite à d'autres pathologies malformatives rénales et extra-rénales congénitales [9, 12-13]. En effet, parmi les 68 cas pédiatriques, 19 étaient associés à un syndrome de Beckwith-Wiedemann, 15 à une fibrose hépatique congénitale, deux étaient à une polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD), trois présentaient une acidose tubulaire distale associée, un cas asymptomatique a été diagnostiqué fortuitement et 20 avaient un diagnostic incertain (aspect radiologique douteux, absence d'urétéroscopie) [9, 14-17]. Cependant, aucune preuve formelle du caractère congénital n'a été établie jusqu'à présent.

L'association de la MCR, avec d'autres pathologies malformatives rénales, a fait suspecter que la physiopathologie impliquerait des perturbations de l'organogenèse rénale. Celle-ci dépend d'interactions inductives réciproques nécessaires pour coordonner la néphrogenèse entre le bourgeon urétéral et le blastème métanéphrogène au cours de la cinquième semaine du développement embryonnaire.

La MCR est considérée comme une maladie sporadique [13]. Cependant, des cas familiaux ont été rapportés avec une ségrégation sur un mode autosomique dominant à pénétrance incomplète et expressivité variable. Par exemple, dans une cohorte de 50 patients diagnostiqués MCR, 27 (54 %) malades présentaient des antécédents familiaux au premier ou second degré de MCR. Parmi les 81 apparentés dépistés, 59 cas ont été identifiés (40 par UIV, 14 par échographie et cinq sujets décédés *via* leur histoire clinique de maladie lithiasique) [18]. La maladie a été identifiée dans une génération pour une famille, dans deux générations pour 18 familles, dans trois générations pour huit familles, et chez 72 % des frères et sœurs des sujets probands. Les 23 (46 %) sujets sans antécédent familial étaient considérés comme des cas sporadiques, mais ce taux est possiblement surestimé car l'examen de dépistage utilisé était l'échographie rénale, qui n'est pas l'examen diagnostique de référence.

Hypothèse développementale

Les altérations du bourgeon urétéral seraient à l'origine des ectasies précalicelles, de la néphrocalcinose et des défauts



Figure 1 • Interactions réciproques entre le bourgeon urétéral et le blastème métanéphrogène durant la néphrogénèse.

RET : *REarranged during Transfection* ; GDNF : *Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor* ; GFR α 1 : *GDNF family receptor alpha-1*.

d'acidification et de concentration des urines tandis que les altérations du blastème métanéphrogène seraient à l'origine des altérations tubulaires proximales [13]. Parmi ces signaux, un rôle central est joué par l'interaction entre le facteur neurotrophe dérivé de la glie (*Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor* [GDNF]) synthétisé par le blastème métanéphrogène avec son récepteur RET (*REarranged during Transfection*) et son co-récepteur GFR α 1 (*GDNF family receptor alpha-1*). Leur interaction induit la croissance et la ramification du bourgeon urétéral à partir du canal de Wolff (figure 1), la transition des cellules mésenchymateuses du métanéphros en cellules néphroniques, la polarisation des cellules tubulaires rénales et la spécialisation des différents segments tubulaires du néphron [19].

Modèles animaux

L'inactivation homozygote de GDNF ou RET provoquait chez l'animal une agénésie rénale due à l'incapacité du bourgeon urétéral de se développer, et un décès précoce après la naissance. Les animaux hétérozygotes étaient, quant à eux, viables et fertiles. Les animaux hétérozygotes pour GDNF présentaient un panel de malformations rénales allant jusqu'à l'agénésie rénale unilatérale, suggérant l'influence de la quantité de GDNF sur l'organogenèse rénale. En revanche, les animaux hétérozygotes pour RET et GFR α 1 ne présentaient pas d'anomalie rénale [20-21].

Par ailleurs, l'expression ectopique de RET a entraîné le développement de petits reins kystiques dans un modèle de souris transgénique [22].

Gènes décrits chez l'homme

Des variants de GDNF ont été mis en évidence chez des patients atteints de malformations du tractus urinaire [23] et deux variants rares du gène GDNF (c.-45G>C et c.-27+18G>A) ont été identifiés à l'état hétérozygote chez huit sujets suivis pour une MCR, en comparant les séquençages ciblés des régions codantes et non codantes des gènes GDNF et RET chez 55 patients suivis pour une MCR sporadique, avec 85 sujets suivis pour une maladie lithiasique oxalocalcique idiopathique [24]. La mutation a également été identifiée à l'état hétérozygote chez l'un des parents pour cinq de ces huit patients. Les parents porteurs du variant présentaient des traits compatibles avec une MCR (colique néphrétique, lithiase, hématurie et aspect radiologique compatible). Les deux nouveaux variants décrits sont localisés dans le domaine de liaison de PAX2 (*paired-box 2 transcription Factor*), un facteur de transcription jouant également un rôle majeur dans la neurogenèse et l'interaction GDNF-RET. Les sujets porteurs de ces variants semblent avoir un phénotype plus sévère, en particulier concernant les troubles de l'acidification distale et l'hypercalciurie. *In vitro*, les cellules rénales d'un patient MCR hétérozygote pour le variant c.-27+18G>A de GDNF présentaient un

processus de calcification spontanée et avaient une différenciation ostéogénique avec un phénotype *osteoblast-like*, pouvant faire le lit de la néphrocalcinose [25]. Au total, 12 % de patients hétérozygotes pour des variants rares de GDNF ont été identifiés dans une cohorte italienne de 57 patients MCR, les anomalies de GDNF n'expliquent donc pas à elles seules la grande majorité des cas [13]. Des mutations de RET ont été retrouvées chez 37 % des fœtus avec agénésie rénale bilatérale et 20 % chez les fœtus avec agénésie rénale unilatérale mais aucun variant de RET n'a été identifié à ce jour dans la MCR [24, 26].

Suite à quelques cas rapportés, d'autres gènes ont été suggérés comme impliqués dans la physiopathologie de la MCR, bien qu'aucune relation directe n'ait été démontrée et que leur implication dans la physiopathologie reste putative (tableau 1) [27-30].

Fabris *et al.* ont comparé les analyses protéomiques urinaires de 22 patients atteints de MCR et de 22 patients contrôles atteints de lithiase calcique idiopathique [31]. Après analyse bio-informatique, 16 protéines étaient fortement associées à la MCR, et celle qui permettait de mieux discriminer les patients atteints de MCR d'une lithiase calcique idiopathique était la LAMA-2 (méro-sine). Les niveaux urinaires de LAMA-2 étaient élevés chez les patients atteints de MCR, intermédiaires chez les patients atteints de lithiase calcique idiopathique avec

des kystes, et faibles chez les patients atteints de lithiase calcique idiopathique. LAMA-2 est une sous-unité de la laminine, une protéine de la matrice extracellulaire qui constitue un composant majeur de la membrane basale. Cette protéine est capable de médier l'attachement, la migration et l'organisation des cellules en tissus pendant le développement embryonnaire, et joue un rôle clé dans l'orientation apico-basale des cellules épithéliales rénales [32].

Manifestations clinico-biologiques

Les principales manifestations cliniques (tableau 2) sont les calculs rénaux, les infections des voies urinaires, l'hématurie et les douleurs lombaires. La maladie lithiasique est la manifestation la plus fréquente, concernant plus de 70 % des patients. Les patients présenteraient en moyenne un épisode de calcul tous les deux ans [13, 33]. La composition des calculs est polymorphe et peut se modifier à chaque épisode lithiasique [8]. Une néphrocalcinose, dont la prévalence est inconnue dans cette population, peut également être observée. Les hypothèses physiopathologiques expliquant la formation des calculs comprennent la stase urinaire dans les ectasies tubulaires, l'hypercalciurie, l'hyperoxalurie et l'hypocitraturie. L'hypercalciurie et l'hyperoxalurie ont été décrites dans, respectivement, 30 à 100 % et 12 à 64 % des cas [7, 33]. L'hypocitraturie est également fréquemment rapportée (19 à 83 % des cas), en absence d'infection

TABEAU 1 • Autres gènes suspectés dans la physiopathologie de la maladie de Cacchi-Ricci.

Gènes	Évidence
<i>ATP6V0A4</i> et <i>ATP6V1B1</i> (acidose tubulaire rénale distale autosomique récessive)	Deux cas pédiatriques décrits, âgés de 3 et 5 ans et diagnostiqués par UIV [14].
<i>HNF1Beta</i>	Le facteur de transcription <i>HNF1Beta</i> est nécessaire aux premières étapes de la ramification du bourgeon urétéral et description d'un père et de sa fille atteints de MCR avec délétion complète du gène <i>HNF1Beta</i> au niveau du chromosome 17q12 [27].
<i>PKD1</i> et <i>PKD2</i> (PKRAD)	La MCR a été diagnostiquée chez 15 % des patients dans une population de 71 patients PKRAD lithiasiques [28]. L'analyse protéomique urinaire de 15 patients MCR en comparaison à 15 patients PKRAD a retrouvé des profils protéomiques distincts : le profil protéomique urinaire des patients atteints de la PKRAD était enrichi en protéines impliquées dans la prolifération cellulaire et la réorganisation de la matrice. En revanche, les protéines identifiées chez les patients atteints de MCR étaient associées aux lithiases calciques aux défauts de minéralisation osseuses ; suggérant deux entités et physiopathologies bien distinctes [29].
<i>PKHD1</i> (polykystose rénale autosomique récessive)	Mutations bialléliques identifiées à l'analyse de l'exome chez deux patients suivis pour une MCR avec insuffisance rénale chronique associée [30].
<i>WT1</i> (syndrome de Beckwith-Wiedemann et à l'hémihypertrophie congénitale)	13 % des sujets suivis pour un syndrome de Beckwith-Wiedemann et/ou une hémihypertrophie congénitale présentent des anomalies cliniques et/ou radiographiques compatibles avec la MCR [12-13].

UIV : urographie intraveineuse ; *HNF1Beta* : *Hepatocyte Nuclear Factor-1Beta gene* ; MCR : maladie de Cacchi-Ricci ; PKRAD : polykystose rénale autosomique dominante ; *WT1* : *Wilms' Tumor 1*.

TABLEAU 2 • Manifestations cliniques.

Clinique
Calculs rénaux : > 70 % des patients, récurrents, de composition polymorphe [13, 33]
Infections urinaires : au moins deux épisodes chez 33 % des patients [13, 33]
Hématurie : 50 % des patients, parfois en absence d'infection ou de calcul [33]
Douleurs lombaires chroniques : parfois sans calcul ou infection [39]
Néphrocalcinose : prévalence exacte non décrite [13]
Ostéopénie : 59 % et ostéoporose 12 % [38]
Asymptomatique, prévalence inconnue

urinaire, témoignant d'une acidose tubulaire distale incomplète avec défaut d'acidification des urines après test charge acide [33-35]. Fabris *et al.* ont démontré que le traitement par citrate de potassium réduisait significativement l'hypercalciurie chez ces patients, faisant suspecter que l'acidose tubulaire distale incomplète soit à l'origine de l'hypercalciurie [36]. En plus de l'hypocitraturie, l'analyse protéomique urinaire réalisée par Fabris *et al.* a permis de mettre en évidence une diminution de plusieurs inhibiteurs de cristallisation, avec en particulier *inter- α -trypsin inhibitor heavy chain 3* (ITIH3) et *heavy chain 4 isoform-2* (ITIH4 isoform 2) [31]. Une hyperparathyroïdie secondaire à l'hypercalciurie rénale a été identifiée chez 36 % des patients dans une série de 28 patients suivis pour une MCR par Maschio *et al.*, en 1982 [13, 37-38]. Une dysfonction tubulaire proximale a été décrite avec, notamment, une protéinurie de bas poids moléculaire, un seuil maximum de réabsorption du glucose abaissé ainsi qu'une hypophosphatémie avec un transport rénal maximal de phosphate (TmP/DFG) abaissé pouvant également être expliquée par l'hyperparathyroïdie secondaire [13].

Les patients MCR avec hypercalciurie ont un surrisque de déminéralisation osseuse, avec 59 % présentant une ostéopénie ostéodensitométrique (T score entre -1,0 et -2,5) et 12 % présentant une ostéoporose ostéodensitométrique (T score inférieur à -2,5) dans une étude rétrospective comportant 75 patients [36]. La densité minérale osseuse est améliorée avec le traitement par citrate de potassium à la dose de $2,9 \pm 0,8$ g/j [36]. L'IRC terminale est rare et doit faire remettre en cause le diagnostic de MCR et faire suspecter une autre étiologie (maladie de Dent ou acidose tubulaire distale complète, par exemple) [13]. Les anomalies biologiques sont résumées dans le [tableau 3](#).

TABLEAU 3 • Anomalies biologiques.

Biologie
Hypercalciurie : 30 à 100 % des patients [4, 33]
Hyperoxalurie : 12 à 64 % des patients [7, 33]
Hypocitraturie : 19 à 40 % des patients, avec acidose tubulaire distale incomplète [33-35]
Hyperparathyroïdie : 36 % des patients, secondaire à l'hypercalciurie rénale [36-37]
Hypophosphatémie : prévalence exacte non décrite [13]
Protéinurie de bas poids moléculaire : prévalence exacte non décrite [13]
Insuffisance rénale chronique terminale : exceptionnelle, devant faire remettre en cause le diagnostic [13]

Les infections urinaires sont la deuxième manifestation clinique la plus fréquente après les calculs. Approximativement un tiers des patients ont fait plus de deux infections. Les calculs et la stase urinaire au sein des ectasies tubulaires sont des facteurs favorisants. Les épisodes infectieux peuvent favoriser la formation de calculs de struvite et des pyélonéphrites qui sont les principales causes d'insuffisance rénale chez ces patients [13, 33]. Cinquante pour cent des patients présentent de manière fréquente des épisodes d'hématurie, avec ou sans rapport avec la présence de calculs ou néphrocalcinose [33]. Les manifestations douloureuses sont souvent observées et généralement en lien avec des calculs ou des infections. Cependant, certains patients rapportent des douleurs des flancs, similaires à une crise de colique néphrétique, sans anomalie mise en évidence à l'imagerie. Ces douleurs peuvent se chroniciser et impacter grandement la qualité de vie, avec un risque de dépendance aux antalgiques [39]. Chez ces patients, des données suggèrent que la papillotomie au laser holmium par urétéroscopie permettrait de soulager de manière durable la douleur [40].

Histoire naturelle et pronostic

L'histoire et l'évolution naturelle de la pathologie n'est pas connue, faute d'étude longitudinale. Harrison et Rose ont décrit l'évolution radiographique de 26 patients suivis dans les années 1960 durant une période de 5 à 20 ans, ne retrouvant pas d'extension ni de modification des ectasies [41]. Trois patients avaient des papilles nouvellement atteintes quelques années après la première UIV, pouvant s'expliquer par l'amélioration de la qualité des UIV. Aucun patient n'avait développé d'insuffisance rénale. La sévérité de la maladie, définie par le nombre de calculs symptomatiques, d'interventions urologiques

ou d'hospitalisations, semble corrélée avec la sévérité des anomalies radiologiques et l'atteinte bilatérale [42].

Diagnostic

Gold standard

Le diagnostic est radiologique. Bien que l'UIV ait été considérée comme le *gold standard*, elle a été abandonnée avec le développement des nouvelles techniques d'imagerie [13]. Les images typiques et caractéristiques résultent de la prise de produit de contraste dans les canaux papillaires dilatés, révélant des stries linéaires, s'étendant des fonds de calice vers le cortex, produisant parfois un aspect en flammèches ou *pyramidal blush* (figure 2). Dans les formes les plus sévères, où la dilatation des canaux collecteurs est plus importante, des images arrondies, en grappes avec un aspect de bouquets de fleurs ou de couronne ducale, peuvent apparaître. En général, les anomalies concernent toutes les papilles et sont bilatérales, bien qu'il existe des formes unilatérales n'atteignant que certaines papilles [2, 7, 13, 43].



Figure 2 • Urographie intraveineuse d'un patient atteint de maladie de Cacchi-Ricci avec l'aspect en flammèche partant du fond des calices vers le cortex *pyramidal blush*.

Uroscanner (figure 3)

La meilleure alternative à l'UIV est l'uroscanner qui utilise la tomодensitométrie (TDM) multibarrette pour produire une imagerie rapide, à haute résolution en trois dimensions, de l'ensemble du tractus urinaire, avec une faible épaisseur de coupe. Une seule étude a comparé l'UIV à l'uroscanner chez 10 patients MCR. L'uroscanner a permis le diagnostic de MCR chez neuf d'entre eux, sans faux positifs, avec des signes radiographiques similaires à ceux obtenus par l'UIV [44]. Ces bonnes performances diagnostiques méritent d'être confirmées dans de plus grandes séries. Néanmoins, le diagnostic reste aujourd'hui un défi pour les cliniciens et repose souvent sur un ensemble d'arguments clinico-biologiques plutôt que sur l'imagerie.

Urétéroscopie (figure 4)

La MCR peut aussi être diagnostiquée par urétéroscopie, permettant de visualiser l'aspect caractéristique de l'architecture des papilles, avec des canaux collecteurs dilatés associés à des calculs précalicels non adhérents [45]. Sur le long terme, les cavités résiduelles après la migration des calculs entraînent un aspect « cryptique » des papilles, apparaissant gonflées et élargies. La majorité des patients possèdent des plaques de Randall. À noter que la présence de calculs précalicels seule ne suffit pas à poser le diagnostic, car ceux-ci peuvent également être retrouvés dans la cystinurie ou l'hypercalciurie idiopathique par exemple.

La TDM sans injection de produit de contraste peut mettre en évidence de la néphrocalcinose, qui est non systématique et non spécifique, et dont la présence n'est ni nécessaire ni suffisante pour affirmer le diagnostic. Cet examen ne permet pas de détecter les ectasies tubulaires et ne permet donc pas de faire le diagnostic de MCR [46].

L'échographie rénale retrouve typiquement une hyperéchogénicité médullaire avec une jonction cortico-médullaire uniformément hyperéchogène due à la néphrocalcinose ou à des calculs, et n'est, par conséquent, pas spécifique [47].

Il est communément admis que l'IRM n'est pas un examen suffisamment sensible pour détecter les signes de MCR, même si aucune étude n'a été réalisée jusqu'à présent. Le seul cas rapporté d'IRM rénale dans la MCR rapporte un hypersignal en T2 Fat Sat, suggérant l'agrégation d'ectasies tubulaires et une diminution du coefficient apparent de diffusion alors qu'il n'y a aucune calcification au scanner [48]. Des données complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'intérêt de l'IRM dans cette pathologie, en particulier l'IRM fonctionnelle.

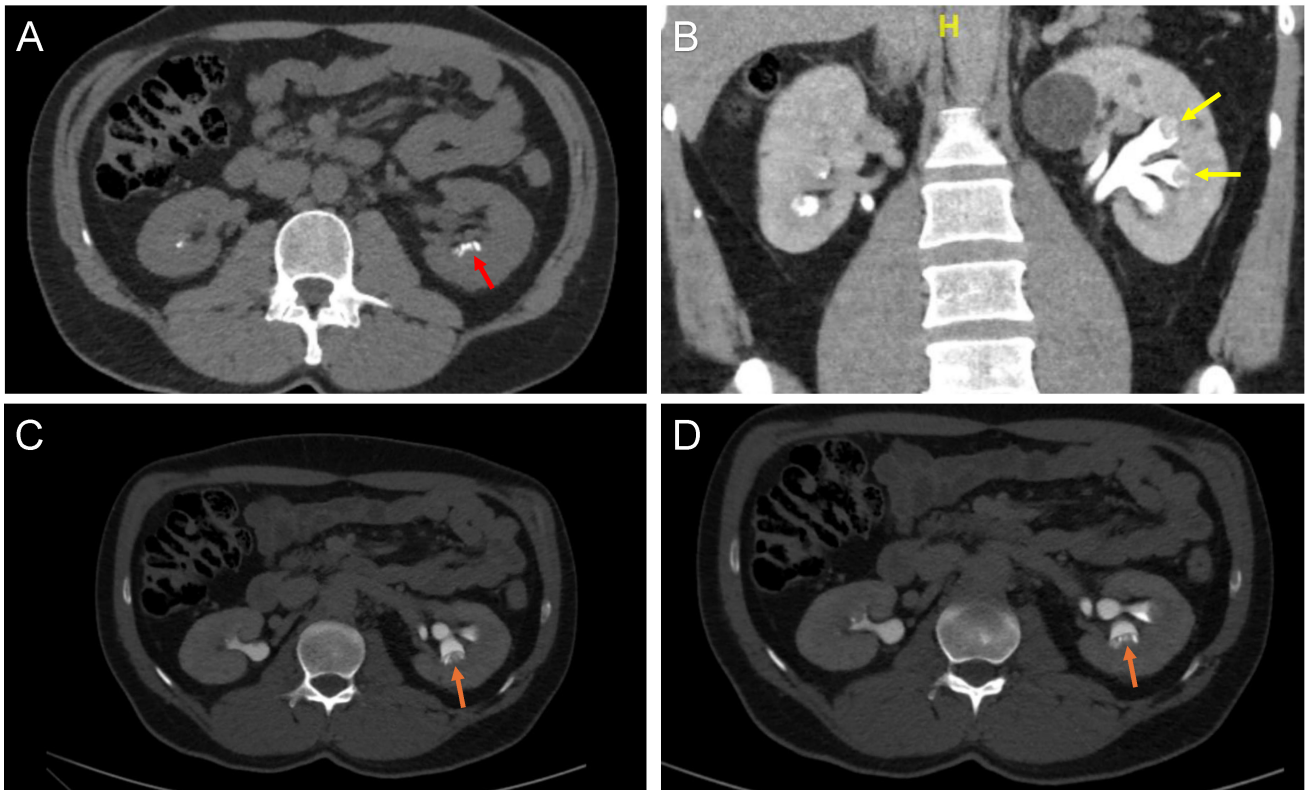


Figure 3 • Uroscanner d'un patient atteint de la maladie de Cacchi-Ricci. (A) Coupe transversale sans injection retrouvant de nombreux calculs millimétriques précalicels (flèche rouge). (B) Coupe coronale au temps excrétoire avec images en grappes donnant un aspect de bouquets de fleurs (flèche jaune). À noter, la présence d'un volumineux kyste atypique de 38 mm développé sur la berge postérieure du hile. (C et D) Coupe transversale au temps excrétoire retrouvant des stries linéaires, partant des fonds de calice vers le cortex, réalisant un aspect en flammèches (flèches orange).

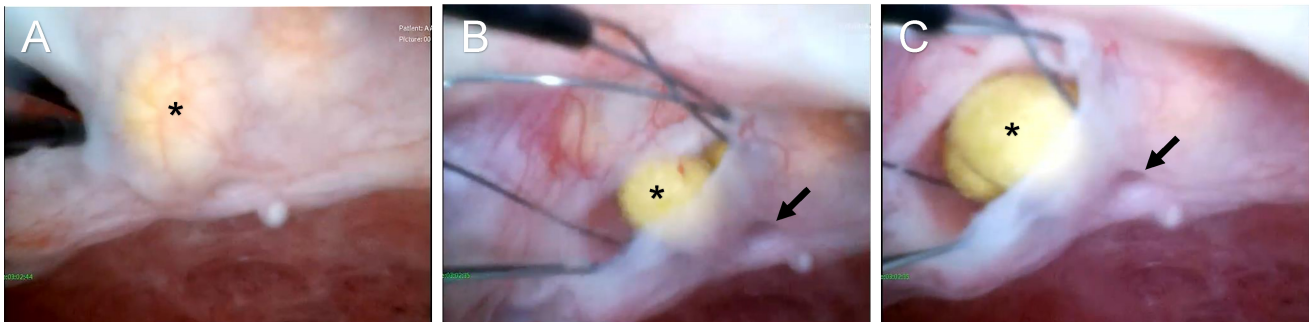


Figure 4 • Urétéroscopie d'un patient atteint de la maladie de Cacchi-Ricci. (A) Aspect caractéristique de la maladie avec calculs précalicels (*) et aspect gonflé de la papille. (B et C) Les calculs précalicels sont non adhérents, le canal collecteur est dilaté (flèches).

Prise en charge

Il n'existe pas de traitement spécifique. Les mesures prophylactiques hygiéno-diététiques communes à tout patient lithiasique s'appliquent, à s'avoir majorer les apports hydriques, réduire les apports en sel et en protéine, augmenter les apports en fruits et légumes [49]. L'utilisation de diurétiques thiazidiques à visée hypocalciurante peut s'envisager chez les patients hypercalciuriques. Dans deux études rétrospectives, le traitement

par citrate de potassium à la dose de 2 à 4 g/j en deux ou trois prises est associé à une réduction du nombre de calcul passant de 0,58 à 0,10 calculs par patients et par an, une diminution des interventions urologiques (lithotritie extracorporelle ou urétéroscopie), des hospitalisations et des infections urinaires, même chez les patients n'ayant pas d'anomalie métabolique [34, 50]. Ces données nécessitent d'être confirmées par des études contrôlées randomisées.

Conclusion

La MCR est une pathologie encore méconnue, associée à de multiples anomalies biologiques qui sont inconstantes, et dont la présentation clinique ne se résume pas uniquement à des manifestations lithiasiques. Il s'agit d'une maladie invalidante, en particulier en raison des douleurs chroniques qui altèrent la qualité de vie. Cette pathologie est sous-diagnostiquée car l'examen de référence pour le diagnostic, à savoir l'UIV, n'est pratiquement plus réalisé. La prévalence est par conséquent inconnue. Le diagnostic repose aujourd'hui sur l'uroscanner ou l'urétéroscopie. L'étiopathogénie est inconnue, un faisceau d'arguments suggère des anomalies de la néphrogénèse. Le traitement est principalement symptomatique et non spécifique, et l'évolution naturelle de la maladie n'est pas connue. Des données complémentaires sont nécessaires afin de mieux phénotyper les patients, au vu du nombre important d'anomalies biologiques décrites dans la littérature ; mais également pour caractériser les anomalies génétiques associées à la maladie dans le but d'améliorer nos connaissances sur sa physiopathologie et optimiser la prise en charge thérapeutique.

TAKE HOME MESSAGES

- La maladie de Cacchi-Ricci est une pathologie rénale caractérisée par une dilatation précalicelle des tubes rénaux.
- Les manifestations cliniques sont principalement la maladie lithiasique active et récidivante, les douleurs lombaires et les infections urinaires ; les anomalies biologiques associées sont dominées par l'hypocitaturie, l'hypercalciurie et l'hyperoxalurie.
- Le diagnostic repose sur l'imagerie, anciennement l'urographie intraveineuse et désormais l'uroscanner, ou l'aspect caractéristique à l'urétéroscopie.
- L'étiopathogénie est inconnue, le caractère génétique et congénital est suspecté.
- Le traitement est symptomatique et non spécifique.



Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

- 1 • Baert L. Microdissection findings of medullary sponge kidney. *Urology* 1978 ; 11(6) : 637-40.
- 2 • Gambaro G, Feltrin GP, Lupo A, Bonfante L, D'Angelo A, Antonello A. Medullary sponge kidney (Lenarduzzi-Cacchi-Ricci disease): A Padua Medical School discovery in the 1930s. *Kidney Int* 2006 ; 69(4) : 663-70.
- 3 • Palubinskas AJ. Renal pyramidal structure opacification in excretory urography and its relation to medullary sponge kidney. *Radiology* 1963 ; 81 : 963-70.
- 4 • Yendt ER. Medullary sponge kidney and nephrolithiasis. *N Engl J Med* 1982 ; 306(18) : 1106-7.
- 5 • Parks JH, Coe FL, Strauss AL. Calcium nephrolithiasis and medullary sponge kidney in women. *N Engl J Med* 1982 ; 306(18) : 1088-91.
- 6 • Ginalski JM, Portmann L, Jaeger P. Does medullary sponge kidney cause nephrolithiasis? *Am J Roentgenol* 1990 ; 155(2) : 299-302.
- 7 • Thomas E, Witte Y, Thomas J, Arvis G. Maladie de Cacchi et Ricci. Remarques radiologiques, épidémiologiques et biologiques. *Prog Urol* 1999 ; 10(1) : 29-35.
- 8 • Daudon M, Frochet V, Bazin D, Haymann JP, Letavernier E. Medullary sponge kidney: what kind of stones? *C R Chimie* 2022 ; 25(Suppl. 1) : 269-79.
- 9 • Patriquin H, O'Regan S. Medullary sponge kidney in childhood. *Am J Roentgenol* 1985 ; 145(2) : 315-9.
- 10 • Ekström T, Engfeldt B, Lagergren C, Lindvall N. Medullary sponge kidney. *Br J Surg* 2005 ; 48(211) : 583.
- 11 • Evan AP, Worcester EM, Williams JC, et al. Biopsy proven medullary sponge kidney: clinical findings, histopathology, and role of osteogenesis in stone and plaque formation. *Anat Rec* 2015 ; 298(5) : 865-77.
- 12 • Choyke PL, Siegel MJ, Oz O, Sotelo-Avila C, DeBaun MR. Nonmalignant renal disease in pediatric patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Roentgenol* 1998 ; 171(3) : 733-7.
- 13 • Fabris A, Anglani F, Lupo A, Gambaro G. Medullary sponge kidney: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28(5) : 1111-9.
- 14 • Carboni I, Andreucci E, Caruso MR, et al. Medullary sponge kidney associated with primary distal renal tubular acidosis and mutations of the H+-ATPase genes. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24(9) : 2734-8.
- 15 • Kerr DNS, Warrick CK, Hart-Mercer J. A lesion resembling medullary sponge kidney in patients with congenital hepatic fibrosis. *Clin Radiol* 1962 ; 13 : 85-91.
- 16 • Zhang Z, Liu Y, Dai M, Huang X. A rare case of congenital distal renal tubular acidosis combined with medullary sponge kidney. *Urol Int* 2014 ; 92(2) : 246-9.
- 17 • El-Sawi M, Shahein AR. Medullary sponge kidney presenting in a neonate with distal renal tubular acidosis and failure to thrive: a case report. *J Med Case Rep* 2009 ; 3 : 6656.
- 18 • Fabris A, Lupo A, Ferraro PM, et al. Familial clustering of medullary sponge kidney is autosomal dominant with reduced penetrance and variable expressivity. *Kidney Int* 2013 ; 83(2) : 272-7.
- 19 • Schedl A, Hastie ND. Cross-talk in kidney development. *Curr Opin Genet Dev* 2000 ; 10(5) : 543-9.
- 20 • Manié S, Santoro M, Fusco A, Billaud M. The RET receptor: function in development and dysfunction in congenital malformation. *Trends Genet* 2001 ; 17(10) : 580-9.
- 21 • Sánchez MP, Silos-Santiago I, Frisén J, He B, Lira SA, Barbacid M. Renal agenesis and the absence of enteric neurons in mice lacking GDNF. *Nature* 1996 ; 382(6586) : 70-3.
- 22 • Srinivas S, Wu Z, Chen CM, D'Agati V, Costantini F. Dominant effects of RET receptor misexpression and ligand-independent RET signaling on ureteric bud development. *Development* 1999 ; 126(7) : 1375-86.
- 23 • Chatterjee R, Ramos E, Hoffman M, et al. Traditional and targeted exome sequencing reveals common, rare and novel functional deleterious variants in RET-signaling complex in a cohort of living US patients with urinary tract malformations. *Hum Genet* 2012 ; 131(11) : 1725-38.
- 24 • Torregrossa R, Anglani F, Fabris A, et al. Identification of GDNF gene sequence variations in patients with medullary sponge kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5(7) : 1205-10.
- 25 • Mezzabotta F, Cristofaro R, Ceol M, et al. Spontaneous calcification process in primary renal cells from a medullary sponge kidney patient harbouring a GDNF mutation. *J Cell Mol Med* 2015 ; 19(4) : 889-902.
- 26 • Skinner MA, Safford SD, Reeves JG, Jackson ME, Freermerman AJ. Renal aplasia in humans is associated with RET mutations. *Am J Hum Genet* 2008 ; 82(2) : 344-51.
- 27 • Torres VE, Erickson SB, Smith LH, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. The association of nephrolithiasis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 11(4) : 318-25.

- 28 •** Izzi C, Dordoni C, Econimo L, *et al.* Variable Expressivity of HNF1B nephropathy, from renal cysts and diabetes to medullary sponge kidney through tubulo-interstitial kidney disease. *Kidney Int Rep* 2020 ; 5(12) : 2341-50.
- 29 •** Bruschi M, Granata S, Santucci L, *et al.* Proteomic analysis of urinary microvesicles and exosomes in medullary sponge kidney disease and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 ; 14(6) : 834-43.
- 30 •** Letavernier E, Schwoeher M, Livrozet M, *et al.* Atypical clinical presentation of autosomal recessive polycystic kidney mimicking medullary sponge kidney disease. *Kidney Int Rep* 2022 ; 7(4) : 916-9.
- 31 •** Fabris A, Bruschi M, Santucci L, *et al.* Proteomic-based research strategy identified laminin subunit alpha 2 as a potential urinary-specific biomarker for the medullary sponge kidney disease. *Kidney Int* 2017 ; 91(2) : 459-68.
- 32 •** Hamill KJ, Kligys K, Hopkinson SB, Jones JCR. Laminin deposition in the extracellular matrix: a complex picture emerges. *J Cell Sci* 2009 ; 122(Pt 24) : 4409-17.
- 33 •** McPhail EF, Gettman MT, Patterson DE, Rangel LJ, Krambeck AE. Nephrolithiasis in medullary sponge kidney: evaluation of clinical and metabolic features. *Urology* 2012 ; 79(2) : 277-81.
- 34 •** Fabris A, Lupo A, Bernich P, *et al.* Long-term treatment with potassium citrate and renal stones in medullary sponge kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5(9) : 1663-8.
- 35 •** Higashihara E, Nutahara K, Tago K, Ueno A, Nijima T. Medullary sponge kidney and renal acidification defect. *Kidney Int* 1984 ; 25(2) : 453-9.
- 36 •** Fabris A, Bernich P, Abaterusso C, *et al.* Bone disease in medullary sponge kidney and effect of potassium citrate treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4(12) : 1974-9.
- 37 •** Dlabal PW. Medullary sponge kidney and renal-leak hypercalciuria: a link to the development of parathyroid adenoma? *JAMA* 1979 ; 241(14) : 1490.
- 38 •** Maschio G, Tessitore N, D'Angelo A, *et al.* Medullary sponge kidney and hyperparathyroidism -a puzzling association. *Am J Nephrol* 1982 ; 2(2) : 77-84.
- 39 •** Gambaro G, Goldfarb DS, Baccaro R, *et al.* Chronic pain in medullary sponge kidney: a rare and never described clinical presentation. *J Nephrol* 2018 ; 31(4) : 537-42.
- 40 •** Xu G, Wen J, Wang B, Li Z, Du C. The Clinical efficacy and safety of ureteroscopic laser papillotomy to treat intraductal papillary calculi associated with medullary sponge kidney. *Urology* 2015 ; 86(3) : 472-6.
- 41 •** Harrison AR, Rose GA. Medullary sponge kidney. *Urol Res* 1979 ; 7(3) : 197-207.
- 42 •** Forster JA, Taylor J, Browning AJ, Biyani CS. A review of the natural progression of medullary sponge kidney and a novel grading system based on intravenous urography findings. *Urol Int* 2007 ; 78(3) : 264-9.
- 43 •** Di Egidio G, Masciovecchio S, Saldutto P, Paradiso Galatioto G, Vicentini C. Imaging of medullary sponge kidney: notes for urologists. *Urol J* 2014 ; 81(4) : 196-9.
- 44 •** Gaunay GS, Berkenblit RG, Tabib CH, Blitstein JR, Patel M, Hoenig DM. Efficacy of multi-detector computed tomography for the diagnosis of medullary sponge kidney. *Curr Urol* 2018 ; 11(3) : 139-43.
- 45 •** Almeras C, Daudon M, Ploussard G, Gautier JR, Traxer O, Meria P. Endoscopic description of renal papillary abnormalities in stone disease by flexible ureteroscopy: a proposed classification of severity and type. *World J Urol* 2016 ; 34(11) : 1575-82.
- 46 •** Ginalski JM, Schnyder P, Portmann L, Jaeger P. Medullary sponge kidney on axial computed tomography: comparison with excretory urography. *Eur J Radiol* 1991 ; 12(2) : 104-7.
- 47 •** Toyoda K, Miyamoto Y, Ida M, Tada S, Utsunomiya M. Hyperechoic medulla of the kidneys. *Radiology* 1989 ; 173(2) : 431-4.
- 48 •** Hida T, Nishie A, Asayama Y, *et al.* MR imaging of focal medullary sponge kidney: case report. *Magn Reson Med Sci* 2012 ; 11(1) : 65-9.
- 49 •** Lemoine S, Dahan P, Haymann JP, Meria P, Almeras C. 2022 Recommendations of the AFU Lithiasis Committee: Medical management – from diagnosis to treatment. *Prog Urol* 2023 ; 33(14) : 911-53.
- 50 •** Cicerello E, Ciaccia M, Cova G, Mangano M. The impact of potassium citrate therapy in the natural course of medullary sponge kidney with associated nephrolithiasis. *Arch Ital Urol E Androl* 2019 ; 91(2).