

Wrodzone tubulopatie w polskich ośrodkach nefrologii dziecięcej

M. Zaniew, A. Moczulska, A. Rogowska-Kalisz, M. Szczepańska,
K. Kiliś-Pstrusińska, B. Pulcer, I. Załuska-Leśniewska,
K. Cybulski, A. Wasilewska, M. Mizerska-Wasiak, M. Pańczyk-
Tomaszewska, K. Jobs, J. Zawadzki, P. Sikora

Specjalistyczny ZOZ nad Matką i Dzieckiem, Poznań; Klinika Nefrologii Dziecięcej i Zakład Dializ, Kraków; Klinika Kardiologii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Łódź; Oddział Nefrologii Dziecięcej i Dializoterapii Dzieci, Zabrze; Klinika Nefrologii Pediatrycznej, Wrocław ; Oddział Nefrologii Dziecięcej, Chorzów; Klinika Chorób Nerek i Nadciśnienia Dzieci i Młodzieży, Gdańsk; Klinika Pediatrii i Nefrologii, Białystok; Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawa ; Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Warszawa; Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego, CZD, Warszawa; Klinika Nefrologii Dziecięcej, Lublin

Wstęp

- Wrodzone tubulopatie stanowią grupę rzadko występujących schorzeń uwarunkowanych genetycznie o niewielkim znaczeniu populacyjnym – rzadko rozpoznawane ???
- Niewiele danych epidemiologicznych oraz trudności w diagnostyce (niewielkie doświadczenie) i leczeniu (brak standardów terapeutycznych).
- Brak jest danych dotyczących liczby osób chorujących w Polsce na wrodzone tubulopatie oraz pozostałych danych związanych z tymi chorobami (zastosowania diagnostyki genetycznej i jej przydatności, czasu przeżycia chorych, przyczyn śmiertelności, chorób współistniejących, obciążenia/nosicielstwa w rodzinach itp.).

Wstęp

- [The diagnosis of familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis in a girl with acute lymphoblastic leukemia--case report]. Sikora P. i wsp. Pol Merkur Lekarski 2006 Apr;20(118):430-2.
- [Coexistence of nephrocalcinosis and renal failure in children--own experiences]. Sikora P. i wsp. Pol Merkur Lekarski 2008;24 Suppl 4:80-3.
- Projekt „Polski pacjent pediatryczny z nefrokalcynozą” (P. Sikora)
- Rodzinna hipomagnezemia z hiperkalciurią i nefrokalcynozą w Polsce – raport wieloośrodkowy (VI Zjazd PTNefDz, Wrocław, 2012)

Zidentyfikowano 22 przypadki dzieci i młodych dorosłych z FHHNC (9 płci żeńskiej i 13 płci męskiej) w wieku od 1,3 do 22,4 lat (średnio $10,5 \pm 6,3$ lat), pochodzących z 15 rodzin.

U 18 pacjentów chorobę potwierdzono genetycznie (w 61% homozygotyczna mutacja Leu151 Phe genu *CLDN16*), u 4 rozpoznanie ustalono na podstawie obrazu klinicznego.

PROJEKT: POPRAWA DIAGNOSTYKI I OPIEKI NAD PACJENTAMI Z WRODZONYMI TUBULOOPATIAMI

Autorzy: Marcin Zaniew, Przemysław Sikora

1. Badanie ankietowe...

2. Wspieranie diagnostyki genetycznej w tubulopatiach (koordynacja badań genetycznych poprzez poszukiwanie laboratoriów genetycznych, wysyłanie materiału) w celu potwierdzenia choroby, określenia prognozy oraz udzielenia porady genetycznej w tym określenia nosicielstwa w rodzinie (objęcie opieką całej rodziny).
3. Baza danych (rejestr) polskich pacjentów/rodzin z wrodzonymi tubulopatiami
 - Monitorowanie liczby chorych (rodzin); określenie częstości tubulopatii w kraju
 - Prospektywna ocena przebiegu; ocena odległych następstw, chorób towarzyszących
 - Analiza genotypowo-fenotypowa
 - Analiza leczenia
4. Współdziałanie z ESPN (Grupa Robocza – Inherited Kidney Disorders) i współudział w planowanym projekcie (Pan-European Registry for Primary Tubulopathies).
5. Współdziałanie z PTN oraz PTP mające na celu zwiększenie wykrywalności tubulopatii i liczby chorych zgłaszanych do rejestru.

Cel pracy

- Celem pracy była ocena występowania wrodzonych tubulopatii w Polsce, zastosowania badań genetycznych w ich diagnostyce oraz sposobu leczenia.

Materiał i metodyka

- Badanie oparto na ankiecie rozesełanej do wszystkich Ośrodków nefrologii dziecięcej w kraju.
- Pytania dotyczące wrodzonych, pierwotnych, chorób cewek nerkowych, takich jak: cystynuria, choroba Denta, zespół Lowe'a, kwasica cewkowa proksymalna i dystalna, krzywica hipofosfatemiczna, zespół Barttera, zespół Gittelmana, rodzinna hipomagnezemia z hiperkalciurią i nefrokalcynożą, nerkopochodna moczówka oraz zespoły Gordona i Liddle'a.

Materiał i metodyka

- liczba pacjentów z daną chorobą będących aktualnie pod opieką Ośrodka
- liczba pacjentów leczonych w przeszłości w Ośrodku
- liczba chorych u których wykonano badanie genetyczne (w nawiasie liczba chorych u których badanie genetyczne pozwoliło na potwierdzenie rozpoznania klinicznego)
- rodzaj stwierdzonej mutacji
- stosowane leczenie

- Czy Ośrodek byłby zainteresowany wykonaniem badań genetycznych u swoich pacjentów z w/w zaburzeniami cewkowymi ?

Wyniki

Rodzaj tubulopatii	Liczba pacjentów – aktualnie (2012 r.)	Liczba pacjentów – w przeszłości	Razem
dRTA	11	6	17 (10,8%)
pRTA	5	5	10 (6,4%)
z. Barttera	11	4	15 (9,5%)
z. Gitelmana	3	1	4 (2,5%)
FHHNC	19	7	26 (16,5%)
Ch. Denta	7	6	13 (8,3%)
z. Lowe'a	8	9	17 (10,8%)
z. Gordona	6	1	7 (4,5%)
z. Liddle'a	-	1	1 (0,6%)
cystynuria	6	12	18 (11,5%)
Moczówka nerkopochodna	14	6	20 (12,7%)
Krzywica hipofosfatemiczna	7	2	9 (5,7%)
Razem	97	60	157

Wyniki – częstość i rodzaj tubulopatii w ośrodkach nefrologii dziecięcej w kraju



Wyniki – diagnostyka genetyczna

Rodzaj tubulopatii	Wynik	Miejsce wykonywania badań
FHHNC (23 pacjentów)	Mutacje genu CLDN 16	Prof. Martin Konrad, Muenster, Niemcy
Zespół Lowe'a (7 pacjentów)	4 chorych – potwierdzono	brak danych
	3 chorych - nie potwierdzono	Genomed, Warszawa
Choroba Denta (4 pacjentów)	mutacje genu CLCN5	Prof. Michael Ludwig, Bonn, Niemcy
Zespół Barttera (2 pacjentów)	analiza w toku	Dr Daniel Bichet, Montreal, Kanada
Zespół Barttera (1 pacjent)	analiza w toku	Prof. Martin Konrad, Muenster, Niemcy
Krzywica hiposfatemiczna (1 pacjent)	nie potwierdzono (badanie genu PHEX)	Zakład Genetyki Medycznej, CZD, Warszawa
Kwasica cewkowa dystalna (1 pacjent)	brak danych dot. rodzaju mutacji	brak danych
Zespół Liddle'a (1 pacjenta)	brak danych dot. rodzaju mutacji	brak danych
Zespół Gordona (1 pacjent)	analiza w toku	Dr KM O'Shaughnessy Cambridge, Wlk. Brytania

Badania genetyczne w diagnostyce były wykonane w **41 przypadkach (25%)**
88% przypadków FHHNC - analiza genetyczna.

Wyniki - leczenie

Rodzaj tubulopatii	Leczenie
Choroba Denta	Hydrochlorotiazyd, mieszanka fosforanowa, alfa-kalcydiol
	Hydrochlorotiazyd, ACEi (enalapril lub ramipril), wit. D3, NaHCO3
	Hydrochlorotiazyd, ACEi (enalapril)
	tiazyd
	NaHCO3, ACEi (enalapril)
	NaHCO3, wit. D3
Zespół Lowe'a	mieszanka fosforanowa, alfa-kalcydiol, NaHCO3, CaCO3, Kalium glukonicum (opcjonalnie – Enarenal)
	mieszanka fosforanowa, alfa-kalcydiol, NaHCO3, Kalium gluconicum, Hydrochlorotiazyd
	leki alkilizujące, ACEi/ARB (ramipril/candesartan)
	mieszanka fosforanowa, leki alkalizujące
	NaHCO3
Cystynuria	Preparat K
	kaptopril, cytrynian potasu, preparat Mg
	kaptopril, tiopronina
	kaptopril , NaHCO3
	kaptopril
Krzywica hiposfatemiczna	mieszanka fosforanowa, alfa-kalcydiol, CaCO3
	mieszanka fosforanowa, wit. D3
	mieszanka fosforanowa
	alfa-kalcydiol
Nerkopochodna moczówka	tiazyd
	tiazyd, NLPZ (Metindol)
	tiazyd, NLPZ (indometacyna), ACEi (ramipril)
FHHNC	preparat Mg, tiazdy (Tialorid, Hydrochlorotiazyd), cytrynian potasu
	preparat Mg, cytrynian potasu
	preparat Mg
Zespół Barttera	NLPZ (ibuprofen/Metindol) , preparat K, diuretyk oszczędzający K (Spironol, Aldacton, Verospiron)
	NLPZ (Metindol), preparat K

Dyskusja – częstość i rodzaj tubulopatii

Rodzaj tubulopatii	Turcja/2010 r. *	RenalTube (Hiszpania i Ameryka Łacińska)/2012 r. **	Polska/2012 r.
dRTA	103 (45,6%)	50 (22,5%)	17 (10,8%)
pRTA	60 (26,6%)	-	10 (6,4%)
Z. Fanconi	57	-	-
Izolowana pRTA	3	-	-
RTA typ IV	8 (3,5%)	-	-
z. Barttera	49 (21,7%)	43 (19,3%)	15 (9,5%)
z. Gitelmana	6 (2,6%)	33 (15%)	4 (2,5%)
FHHNC	-	35 (15,7%)	26 (16,5%)
Ch. Denta	-	30 (13,5%)	13 (8,3%)
z. Lowe'a	-	-	17 (10,8%)
z. Gordona	-	-	7 (4,5%)
z. Liddle'a	-	-	1 (0,6%)
cystynuria	-	-	18 (11,5%)
Moczówka nerkopochodna	-	23 (10,3%)	20 (12,7%)
Krzywica hipofosfatemiczna	-	7 (3,1%)	9 (5,7%)
Hipourykemia	-	1 (0,5%)	-
Razem	226	222	157

* Clin Exp Nephrol (2011) 15:108–113

** Eur J Pediatr 2013 Feb 7

Dyskusja – leczenie rozbieżności terapeutyczne

- heterogenność fenotypowa – np. choroba Denta i zesp. Lowe'a (cechy zespołu Fanconi lub postać Bartter like-fenotypu)
- brak standardów leczenia – np. stosowania hydrochlorotiazydu/cytrynianów w FHHNC lub spironolaktonu w z. Barttera
- braku doświadczenia wobec małej grupy pacjentów z daną tubulopatią diagnozowanych i leczonych w pojedynczym Ośrodku ???

Dyskusja – diagnostyka genetycznych

Cele diagnostyki genetycznej w tubulopatiach:

- 1/ potwierdzenia choroby
 - istotne przy możliwych wtórnych przyczynach zaburzeń cewkowych
- 2/ znaczenie poznawcze (nowe mutacje, korelacja genotypowo-fenotypowa, częstość poszczególnych mutacji w kraju)
- 3/ określenia prognozy (np. FHHNC)
- 4/ udzielenia porady genetycznej (istotne gdy możliwe 2 modele dziedziczenia !!!), w tym określenia nosicielstwa w rodzinie (objęcie poradnictwem i opieką całej rodziny)
- 5/ prowadzenie rejestru w oparciu o potwierdzenie genetyczne

Dyskusja – diagnostyka genetycznych

1. Badanie ankietowe...
2. Wspieranie diagnostyki genetycznej w tubulopatiach (koordynacja badań genetycznych poprzez poszukiwanie laboratoriów genetycznych, wysyłanie materiału) w celu potwierdzenia choroby, określenia prognozy oraz udzielenia porady genetycznej w tym określenia nosicielstwa w rodzinie (objęcie opieką całej rodziny).
3. Baza danych (rejestr) polskich pacjentów/rodzin z wrodzonymi tubulopatiami
 - Monitorowanie liczby chorych (rodzin); określenie częstości tubulopatii w kraju
 - Prospektywna ocena przebiegu; ocena odległych następstw, chorób towarzyszących
 - Analiza genotypowo-fenotypowa
 - Analiza leczenia
4. Współdziałanie z ESPN (Grupa Robocza – Inherited Kidney Disorders) i współudział w planowanym projekcie (Pan-European Registry for Primary Tubulopathies).
5. Współdziałanie z PTN oraz PTP mające na celu zwiększenie wykrywalności tubulopatii i liczby chorych zgłaszanych do rejestru.

Dyskusja – diagnostyka genetycznych

Rodzaj tubulopatii	Analiza genetyczna do luty 2013	Planowane badania genetyczne - dzieci	Planowane badania genetyczne - dorośli	Laboratorium genetyczne
FHHNC	23	2 (1 potwierdzono)	4 ?	Prof. Dr. Martin Konrad, Muenster, Niemcy
Choroba Denta	4	4 (2 potwierdzono)	-	Prof. Dr. Michael Ludwig, Bonn Niemcy
Zespół Lowe'a	4	6	-	Prof. Dr. Michael Ludwig, Bonn Niemcy
Zespół Barttera	3 (w toku)	6	-	Dr Daniel Bichet Montreal, Kanada
Moczówka nerkopochodna	2	6	-	Dr Daniel Bichet Montreal, Kanada
Kwasice cewkowe dystalne	1	11	3	Dr Rosa Vargas-Poussou, Paryż, Francja
Zespół Gordona	1	7	4	Dr Krzysztof Kiryluk, Nowy Jork, USA
Zespół Liddle'a	1	1	1	Dr Krzysztof Kiryluk, Nowy Jork, USA
Cystynuria		planowane		Skopje, Macedonia
Krzywica hipofosfatemiczna		planowane (gen FGF23)		Poznań, Polska
Razem		42	12	

Wnioski

1. Badanie wykazało niską zapadalność na wrodzone tubulopatie w Polsce.
2. Najczęstszą postacią tubulopatii wydaje się być FHHNC.
3. W większości przypadków rozpoznanie ustalane jest na podstawie obrazu klinicznego, bez potwierdzenia genetycznego.