

# 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 rozesyłanej 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 nefrokalcynozą, 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%)
<b>Razem</b>	<b>97</b>	<b>60</b>	<b>157</b>

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



# Wyniki – diagnostyka genetyczna

Rodzaj tubulopatii	Wynik	Miejsce wykonywania badań
<b>FHHNC (23 pacjentów)</b>	Mutacje genu CLDN 16	Prof. Martin Konrad, Muenster, Niemcy
<b>Zespół Lowe'a (7 pacjentów)</b>	4 chorych – potwierdzono	brak danych
	3 chorych - nie potwierdzono	Genomed, Warszawa
<b>Choroba Denta (4 pacjentów)</b>	mutacje genu CLCN5	Prof. Michael Ludwig, Bonn, Niemcy
<b>Zespół Barttera (2 pacjentów)</b>	analiza w toku	Dr Daniel Bichet, Montreal, Kanada
<b>Zespół Barttera (1 pacjent)</b>	analiza w toku	Prof. Martin Konrad, Muenster, Niemcy
<b>Krzywica hiposfatemiczna (1 pacjent)</b>	nie potwierdzono (badanie genu PHEX)	Zakład Genetyki Medycznej, CZD, Warszawa
<b>Kwasica cewkowa dystalna (1 pacjent)</b>	brak danych dot. rodzaju mutacji	brak danych
<b>Zespół Liddle'a (1 pacjenta)</b>	brak danych dot. rodzaju mutacji	brak danych
<b>Zespół Gordona (1 pacjent)</b>	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
<b>Choroba Denta</b>	Hydrochlorotiazyd, mieszanka fosforanowa, alfa-kalcydiol
	Hydrochlorotiazyd, ACEi (enalapril lub ramipril), wit. D3, NaHCO3
	Hydrochlorotiazyd, ACEi (enalapril)
	tiazyd
	NaHCO3, ACEi (enalapril)
<b>Zespół Lowe'a</b>	NaHCO3, wit. D3
	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
<b>Cystynuria</b>	NaHCO3
	Preparat K
	kaptopril, cytrynian potasu, preparat Mg
	kaptopril, tiopronina
	kaptopril, NaHCO3
<b>Krzywica hiposfatemiczna</b>	kaptopril
	mieszanka fosforanowa, alfa-kalcydiol, CaCO3
	mieszanka fosforanowa, wit. D3
	mieszanka fosforanowa
<b>Nerkopochodna moczówka</b>	alfa-kalcydiol
	tiazyd
	tiazyd, NLPZ (Metindol)
<b>FHHNC</b>	tiazyd, NLPZ (indometacyna), ACEi (ramipril)
	preparat Mg, tiazidy (Tialorid, Hydrochlorotiazyd), cytrynian potasu
	preparat Mg, cytrynian potasu
<b>Zespół Barttera</b>	preparat Mg
	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%)
<b>Z. Fanconi</b>	57	-	-
<b>Izolowana pRTA</b>	3	-	-
<b>RTA typ IV</b>	8 (3,5%)	-	-
<b>z. Barttera</b>	49 (21,7%)	43 (19,3%)	15 (9,5%)
<b>z. Gitelmana</b>	6 (2,6%)	33 (15%)	4 (2,5%)
<b>FHHNC</b>	-	35 (15,7%)	26 (16,5%)
<b>Ch. Denta</b>	-	30 (13,5%)	13 (8,3%)
<b>z. Lowe'a</b>	-	-	17 (10,8%)
<b>z. Gordona</b>	-	-	7 (4,5%)
<b>z. Liddle'a</b>	-	-	1 (0,6%)
<b>cystynuria</b>	-	-	18 (11,5%)
<b>Moczówka nerkopochodna</b>	-	23 (10,3%)	20 (12,7%)
<b>Krzywica hipofosfatemiczna</b>	-	7 (3,1%)	9 (5,7%)
<b>Hipourykemia</b>	-	1 (0,5%)	-
<b>Razem</b>	<b>226</b>	<b>222</b>	<b>157</b>

\* 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
<b>FHHNC</b>	23	2 (1 potwierdzono)	4 ?	Prof. Dr. Martin Konrad, Muenster, Niemcy
<b>Choroba Denta</b>	4	4 (2 potwierdzono)	-	Prof. Dr. Michael Ludwig, Bonn Niemcy
<b>Zespół Lowe'a</b>	4	6	-	Prof. Dr. Michael Ludwig, Bonn Niemcy
<b>Zespół Barttera</b>	3 (w toku)	6	-	Dr Daniel Bichet Montreal, Kanada
<b>Moczówka nerkopochodna</b>	2	6	-	Dr Daniel Bichet Montreal, Kanada
<b>Kwasice cewkowe dystalne</b>	1	11	3	Dr Rosa Vargas-Poussou, Paryż, Francja
<b>Zespół Gordona</b>	1	7	4	Dr Krzysztof Kiryluk, Nowy Jork, USA
<b>Zespół Liddle'a</b>	1	1	1	Dr Krzysztof Kiryluk, Nowy Jork, USA
<b>Cystynuria</b>		planowane		Skopje, Macedonia
<b>Krzywica hipofosfatemiczna</b>		planowane (gen FGF23)		Poznań, Polska
<b>Razem</b>		<b>42</b>	<b>12</b>	

# 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.