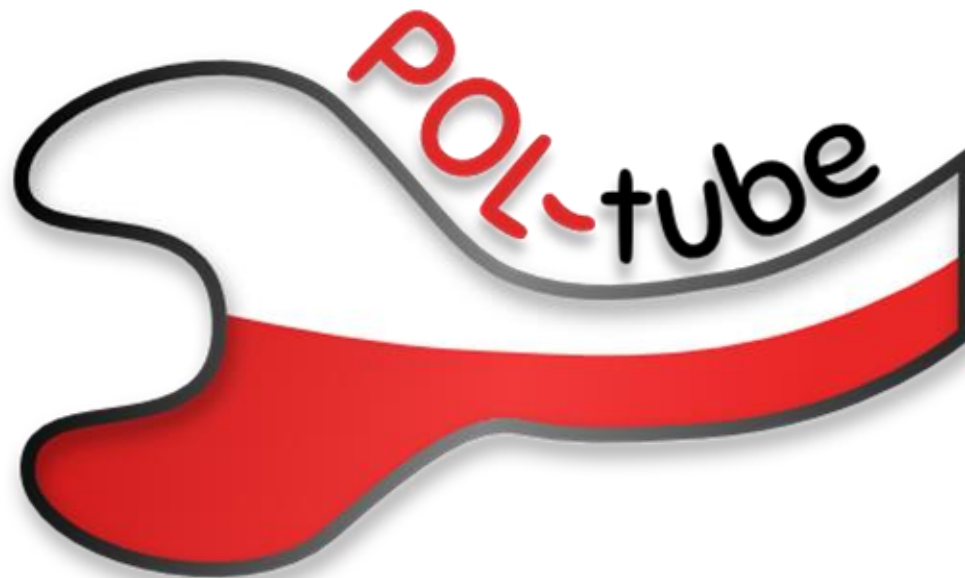


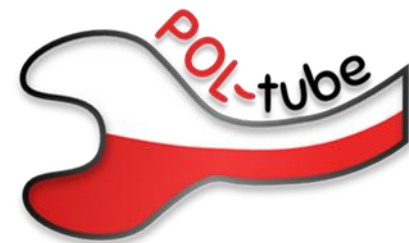
Polski Rejestr Uwarunkowanych Genetycznie Tubulopatii



Marcin Zaniew, Przemysław Sikora

Łódź, 24-26 Maja 2015

Genetyczny Rejestr Tubulopatii



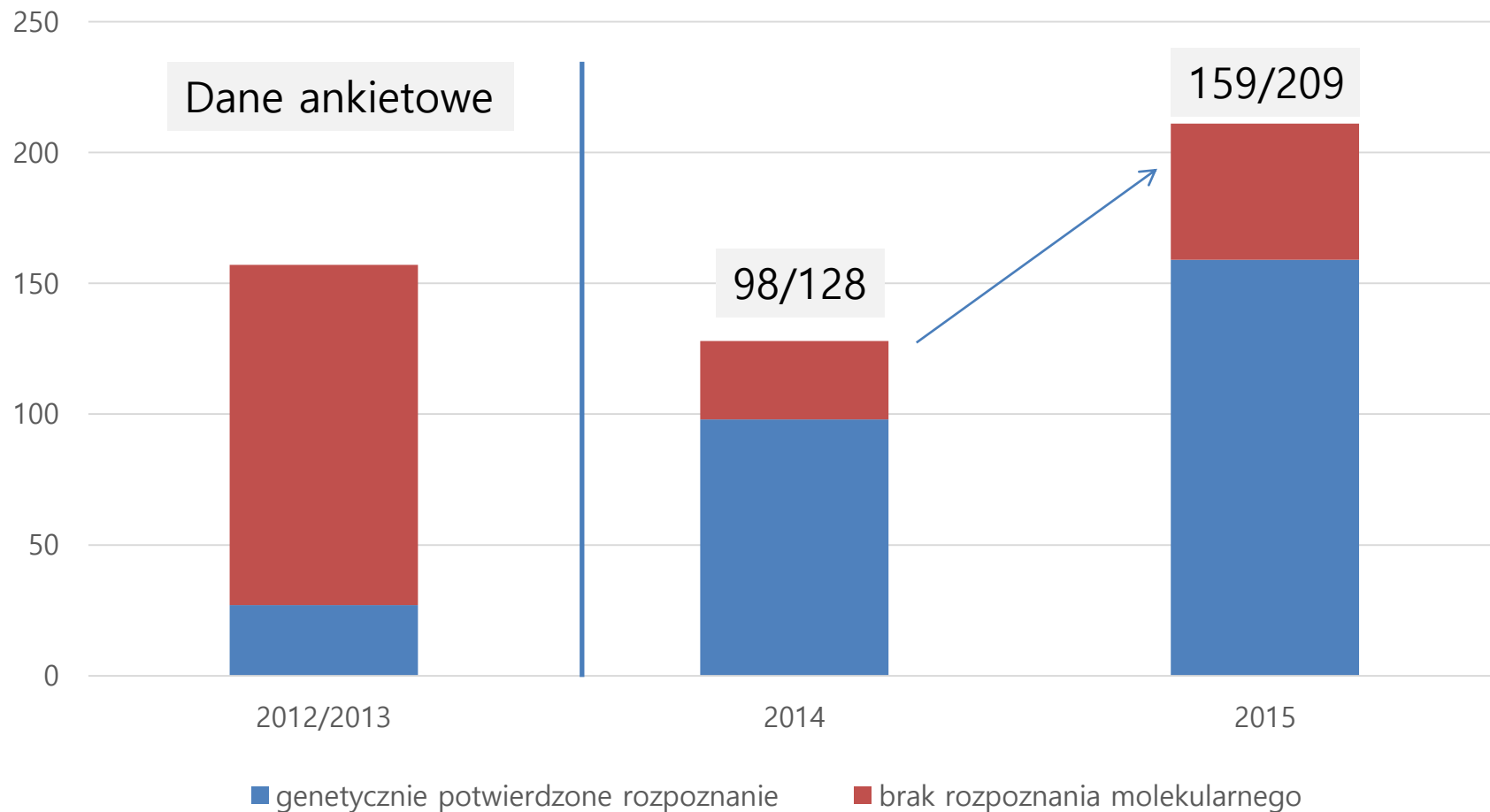
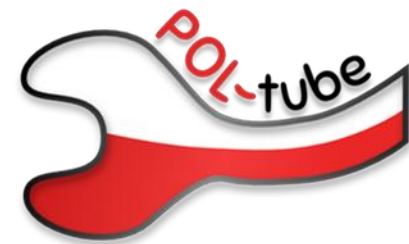
Powołanie w 2013 r. rejestru wrodzonych tubulopatii pod patronatem PTNefD

Cel: poprawa opieki nad pacjentami z wrodzonymi tubulopatiami

Poprzez:

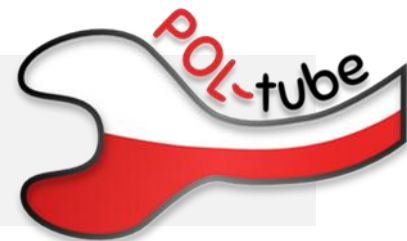
- Identyfikacja i monitorowanie (skala problemu).
- Gromadzenie danych epidemiologicznych i klinicznych.
- Promowanie i pomoc w diagnostyce genetycznej.
- Promowanie problematyki.
- Określenie kierunku działań edukacyjnych i ich efektywności.

Liczba pacjentów zarejestrowanych w POLtube



Wyniki – dane ogólne

(stan na maj 2015 r.)

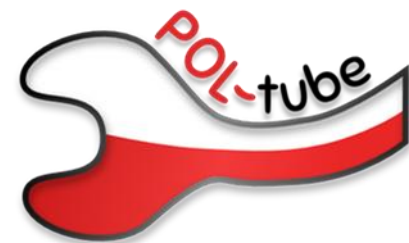


- Zebrano dane/krew **209 chorych** pochodzących > 169 rodzin (15 rodzajów tubulopatii).
- U **159 pacjentów (76%)** rozpoznanie zostało potwierdzone genetycznie, poprzez ujawnienie mutacji określonych genów.
- U 46 (22%) chorych nie udało się dotychczas uzyskać potwierdzenia genetycznego choroby.
- Przebadano **107 krewnych** (FHHNC, n=32; Lowe s., n=26; DD, n=11; dRTA, n=8); u części stwierdzono nosicielstwo określonych mutacji genetycznych.
- Nie ujawniono pokrewieństwa rodziców.

	No. of p ts	No. of f amilies	Pts with molecu lar diagn osis	Gen test - pending	Responsible gene (n)	No mutati on	Not inclu ded to ge n testing
FHHNC	35	22	34	1	CLDN16 (34), no CLDN19	-	-
dRTA	27	19	21	1	ATP6V1B1 (4)/ATP6V0A4 (6)/SLC4A1 (11)	5	-
Lowe	23	21	21	1	OCRL (21)	1	-
Cystinuria	19	14	16	1	SLC3A1 (3)/SLC7A9 (13)	2	-
NDI	20	19	19	1	AVPR2 (12)/AQP2 (7)	-	-
Dent disease	18	17	14	1	CLCN5 (14), no OCRL	3	-
Gordon	14	7	8	5	WNK1 (1)/KLHL3 (7), no WNK4, CUL3	-	1
Bartter/Gitelman	19	19	9	4	aBS, SLC12A1 (3)/cBS, CLCNKB (4)/GS, SLC12A3 (2), no KCNJ1, BSND, CASR	1	6
Glycosuria	11	9	3	8	SLC5A2 (3)	-	-
Liddle s.	3	3	1	-	SCNN1B (1), no SCNN1G	2	-
Cystinosis	4	3	2	1	CTNS (2)	1	-
other hypoMg	13	13	11	2	HNF1b (11), no FXYD2, TRPM6, CNNM2, KCNA1	-	-
other	3	3	-	3	-	-	-
total	209	169	159	30		15	7

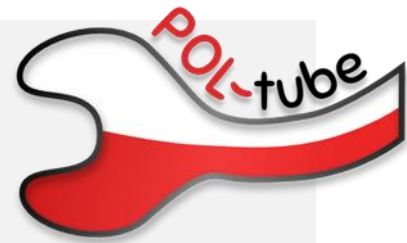
	No. of p ts	No. of f amilies	Pts with molecu lar diagn osis	Gen test - pending	Responsible gene (n)	No mutati on	Not inclu ded to ge n testing
FHHNC	35	22	34	1	CLDN16 (34), no CLDN19	-	-
dRTA	27	19	21	1	ATP6V1B1 (4)/ATP6V0A4 (6)/SLC4A1 (11)	5	-
Lowe	23	21	21	1	OCRL (21)	1	-
Cystinuria	19	14	16	1	SLC3A1 (3)/SLC7A9 (13)	2	-
NDI	20	19	19	1	AVPR2 (12)/AQP2 (7)	-	-
Dent disease	18	17	14	1	CLCN5 (14), no OCRL	3	-
Gordon	14	7	8	5	WNK1 (1)/KLHL3 (7), no WNK4, CUL3	-	1
Bartter/Gitelm an	19	19	9	4	aBS, SLC12A1 (3)/cBS, CLCNKB (4)/GS, SLC12A3 (2), no KCNJ1, BSND, CASR	1	6
Glycosuria	11	9	3	8	SLC5A2 (3)	-	-
Liddle s.	3	3	1	-	SCNN1B (1), no SCNN1G	2	-
Cystinosis	4	3	2	1	CTNS (2)	1	-
other hypoMg	13	13	11	2	HNF1b (11), no FXYD2, TRPM6, CNNM2, KCNA1	-	-
other	3	3	-	3	-	-	-
total	209	169	159	30		15	7

Częstość tubulopatii w Polsce



Tubulopathy	Prevalance	Current no. of patients	Predicted no. of patients in Poland
FHHNC (CLDN16)	< 1 in 1.000.000	34	38
Dent disease (CLCN5/OCRL1)	1:400.000	14	28
Lowe syndrome	1 in 500.000	21	76
NDI	1 in 660.000	19	58
Cystinosis	1.7 in 1.000.000	3 (adults, n=10)	64
Bartter syndrome	1 in 1.000.000	7	38
Gitelman syndrome	1 in 40.000	2	950

Wnioski



Wprowadzenie rejestru umożliwiło:

- poznanie dotychczas nieznanych danych epidemiologicznych,
- doprowadziło do uzyskania wysokiego odsetka potwierdzeń genetycznych,
- poprawiło poradnictwo genetyczne i stanowi podstawę do wielu analiz.

Retrospective cohort study of familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis due to *CLDN16* mutations

Przemysław Sikora¹, Marcin Zaniew², Lea Haisch³, Barbara Pulcer⁴, Maria Szczepańska⁵, Anna Moczulska⁶, Anna Rogowska-Kalisz⁷, Beata Bieniaś¹, Marcin Tkaczyk⁷, Danuta Ostalska-Nowicka⁸, Katarzyna Zachwieja⁶, Lidia Hyla-Klekot⁴, Karl Peter Schlingmann³ and Martin Konrad³

Grupa badana - n=25 dzieci z FHHNC

- CLDN16 (Leu151Phe), najczęstsza mutacja w Polsce.
- Normomagnezemia nie wyklucza FHHNC; diagnostycznie istotne FEMg% u wszystkich chorych

FHHNC – familial **hypermagnesuria**/hypercalciuria and NC

- Tiazydy skuteczne w zakresie obniżania kalciurii u większości chorych (88%)
4.8 vs 8.9 mg/kg ($P < 0.001$)
- Zróżnicowanie terapeutyczne
suplementacja Mg (25/25), tiazydy (19/25), cytrynian K (18/25)

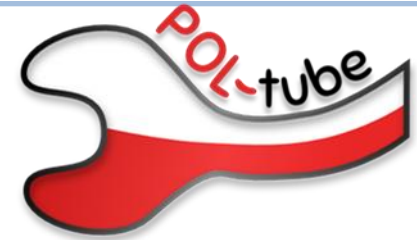
Characterization of 28 novel patients expands the mutational and phenotypic spectrum of Lowe syndrome

Florian Recker • Marcin Zaniew • Detlef Böckenhauer • Nunzia Miglietti •
Arend Bökenkamp • Anna Moczulska • Anna Rogowska-Kalisz • Guido Laube •
Valerie Said-Conti • Belde Kasap-Demir • Anna Niemirska • Mieczysław Litwin •
Grzegorz Siteń • Krystyna H. Chrzanowska • Małgorzata Krajewska-Walasek •
Sidharth K. Sethi • Velibor Tasic • Franca Anglani • Maria Addis • Anna Wasilewska •
Maria Szczepańska • Krzysztof Pawlaczyk • Przemysław Sikora • Michael Ludwig

Grupa badana - n=28 dzieci (19 z POLtube) z zesp. Lowe

- 10 nowych mutacji
- Korelacja genotypowo-fenotypowa (p.Asp523Asn) związana z późnym ujawnieniem się zaćmy (10 r.ż.) u dziecka z Polski
- Zaburzenia hematologiczne- 9 (32.1%); trombocytopenia /niskie Plt u 6 dzieci
- Hyperosmia/hyperacusis - 2 dzieci z Polski
- CKD $\geq$ stage 2 (eGFR $<$ 90 ml/min) – 18/28 (64.3%)
10.7% (3/28) (eGFR $<$ 30 ml/min/1.73 m²)

Lowe CKD Study



- **Study team:** *Marcin Zaniew, Detlef Bockenhauer, Arend Bockenkamp, Michael Ludwig (supported by Inherited Kidney Disorders WG ESPN)*
- **Objective:** to investigate prevalence, progression and determinants of CKD in children with Lowe syndrome
- **Method:** A retrospective, cross-sectional, international, questionnaire-based study (optional: longitudinal analysis of eGFR)
- **Patients:** 100 children with OCRL mutations

To date, 59 children; South Korea (n=25); Poland (n=15); Italy (n=7), Greece (n=6); other (Macedonia, Slovenia, Serbia, Sweden, Germany, UK)

Dent disease in children: diagnostic and therapeutic considerations
Maria Szczepańska&Marcin Zaniew^{et al.} Clin Nephrol, 2015 (submitted)

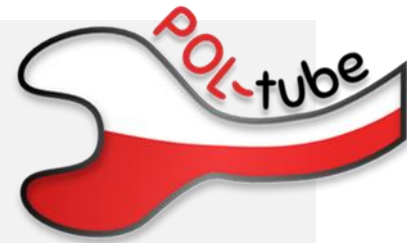
Grupa badana - n=10 dzieci z POLtube

- 5 nowych mutacji
- Niska rozpoznawalność choroby Denta
- Zróżnicowanie terapeutyczne –
 tiazyny (7/10), cytrynian K (0/10), ACEi (3/10)

KONIECZNE STANDARDY TERAPEUTYCZNE !

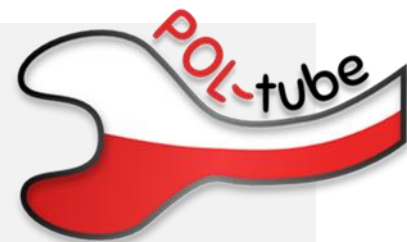
- Skuteczność tiazydów – 4.95 vs 8.95 mg/kg/24 hrs;
 normokalciuria - 2
- Brak efektu ACEi; GH – 3/10 (poprawa wzrostu)

Dalsze działania



- Pierwotna kwasica cewkowa proksymalna ???
- **SLC22A12/SLC2A9** – hipourykemia
- **UMOD** - hiperurykemia (np. familial juvenile hyperuricemic nephropathy)
- **PHEX/FGF23** - krzywica hipofosfatemiczna
- **CASR** - (rodzinna hiperkalcemia hipokalciuryczna, hipokalcemia hiperkalciuryczna)
- **KCNJ10** - EAST (epilepsy, ataxia, deafness, tubulopathy)
- **CYP24A1** (nefrokalcynoza z hiperkalciurią, idiopatyczna hiperkalcemia)
- **CLC34A3** hiperkalciuria/hipofosfatemia (z/bez krzywicy)
- Inne

Dalsze działania



- Badania genetyczne w rodzinach chorych, określenia nosicielstwa w rodzinach, modelu dziedziczenia
- Umieszczenie informacji o projekcie na stronie PTP, PTN, Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych oraz profil na FB
- Stworzenie „klimatu” dla tubulopatii w PTNefD – np. sesje tubulopatyczne podczas corocznych konferencji nefrologów dziecięcych
- Działania edukacyjne – np. Warsztaty dla młodych nefrologów dziecięcych
- Dalsze publikacje....



Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej



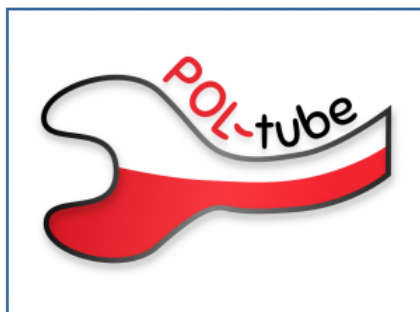
Menu

[Strona główna](#)[O PTNFD](#)[Statut](#)[Ośrodki](#)[Zjazdy](#)[Zalecenia](#)[Badania wieloośrodkowe](#)[Edukacja](#)[POLtube](#)[Historia](#)[Konkursy](#)[Informacje od konsultanta
krajowego](#)[Linki](#)

Konsultant krajowy

*prof.dr hab.n.med.
Danuta Zwolińska*

POLtube



Wrodzone zaburzenia czynności cewek nerkowych (tubulopatie) należą do grupy chorób rzadkich i ultrarzadkich. Problematyka tych schorzeń w polskiej populacji dzieci i młodzieży nie była dotychczas przedmiotem systemowych badań. Stało się to powodem powołania w 2013 r. Rejestru Uwarunkowanych Genetycznie Tubulopatii (POLtube) pod patronatem Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD). Jego zadaniem jest gromadzenie i opracowywanie danych epidemiologicznych i klinicznych, umożliwianie diagnostyki genetycznej, wymiana doświadczeń oraz ogólne promowanie tej problematyki w środowisku medycznym dla poprawy opieki nad chorymi.

Wstępne wyniki naszej działalności przedstawiane na XII Konferencji PTNFD w 2013 r. w Lublinie (prezentacja w załączeniu) wskazywały na trudności w klinicznym rozpoznawaniu, a zwłaszcza genetycznej diagnostyce tych chorób. Mimo krótkiego okresu funkcjonowania rejestru możemy już odnotować wymierną poprawę w tym zakresie, co było tematem prezentacji na XIII Konferencji PTNFD w 2014 r. (prezentacja w załączeniu).

Przeprowadzona diagnostyka genetyczna służy nie tylko ostatecznemu potwierdzeniu choroby, ale również może decydować o leczeniu i rokowaniu (korelacja genotypowo-fenotypowa) oraz umożliwiać przeprowadzenie szeroko rozumianego poradnictwa genetycznego. Ponadto jest źródłem dla analiz i

Podziękowania



Krzysztof Kiryluk



Daniel Bichet



Martin Konrad



Bodo Beck



Hae Il Cheong



Michael Ludwig



Thorsten Marquardt

Rosa Vargas-Poussou