

# Genetycznie uwarunkowane tubulopatie w Polsce – dane z rejestru PTNefD

M. Zaniew\*, A. Moczulska, M. Szczepańska, M. Mizerska-Wasiak, A. Rogowska-Kalisz, K. Gadomska-Prokop, I. Załuska-Leśniewska, B. Pulcer, G. Siteń, J. Zawadzki, O. Bjanid, A. Wasilewska, M. Tkaczyk, J. Antoniewicz, K. Jobs, A. Krzemień, K. Kiliś-Pstrusińska, K. Pawlaczyk, P. Sikora\*

*Praca wielośrodkowa*

*\* Koordynator rejestru*

# Wprowadzenie – problematyka chorób rzadkich

- Według Unii Europejskiej rzadkie choroby, inaczej choroby sieroce (orphan diseases), to choroby występujące z częstością mniejszą niż 1 : 2000 osób. Do nich należą uwarunkowane genetycznie tubulopatie.
- Choroby rzadkie, pomimo olbrzymiej różnorodności klinicznej, są związane z podobnymi przeszkodami zarówno dla chorego, jak i lekarza – opóźnionym rozpoznaniem, trudnością z dostępem do badań diagnostycznych, brakiem zainteresowania firm farmaceutycznych, bardzo kosztowną terapią, problemami psychologicznymi, izolacją społeczną chorych, niedocenianiem problemu przez organizatorów służby zdrowia.
- W monitorowaniu rzadkich chorób ogromną rolę odgrywają rejestry chorób.

Rzadkie choroby są częste !!!

# Wprowadzenie – genetycznie uwarunkowane tubulopatie

- Niewiele danych epidemiologicznych oraz trudności w diagnostyce (niewielkie doświadczenie, ograniczone możliwości diagnostyki genetycznej w kraju) 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.).
- Stało się to powodem przeprowadzenia badania ankietowego (2012 r.) –  
„Wrodzone tubulopatie w polskich ośrodkach nefrologii dziecięcej”

# Wprowadzenie

## Badanie ankietowe – wnioski

XII Sympozjum PTNefD, Lublin 2013 r.

- rzadka rozpoznawalność m.in. zespołu Barttera, Gitelmana, dRTA.
- w większości przypadków rozpoznanie bez potwierdzenia genetycznego (80%).
- rozbieżności terapeutyczne dot. leczenia większości tubulopatii (niewielkie doświadczenie lekarzy wobec małej liczby chorych w jednym Ośrodku).

# Badanie ankietowe – diagnostyka genetyczna

XII Sympozjum PTNefD, Lublin 2013 r.

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

U 27 pacjentów (ok. 17%)  
rozpoznanie genetyczne

Badania genetyczne w diagnostyce były wykonane w **41 przypadkach (25%)**

# Wprowadzenie – Genetyczny Rejestr Tubulopatii

Powołanie w 2013 r. rejestru wrodzonych tubulopatii pod patronatem PTNefD (**POLTube**).

**Cel główny: poprawa opieki medycznej i losu osób 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.

□ **Cel badania:**

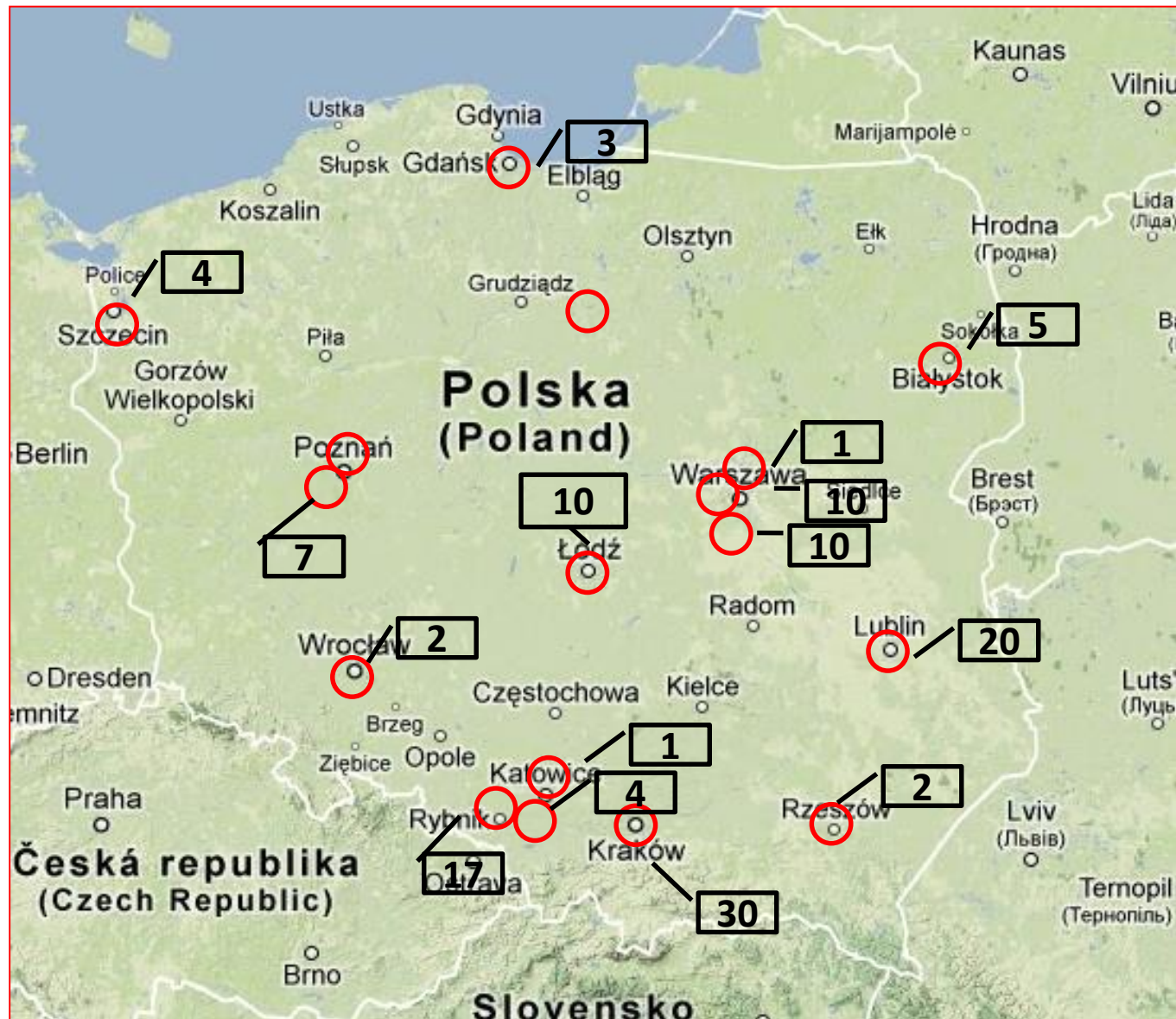
Przedstawienie dotychczasowych wyników funkcjonowania rejestru.

## Wyniki – dane ogólne (stan na luty 2014 r.)

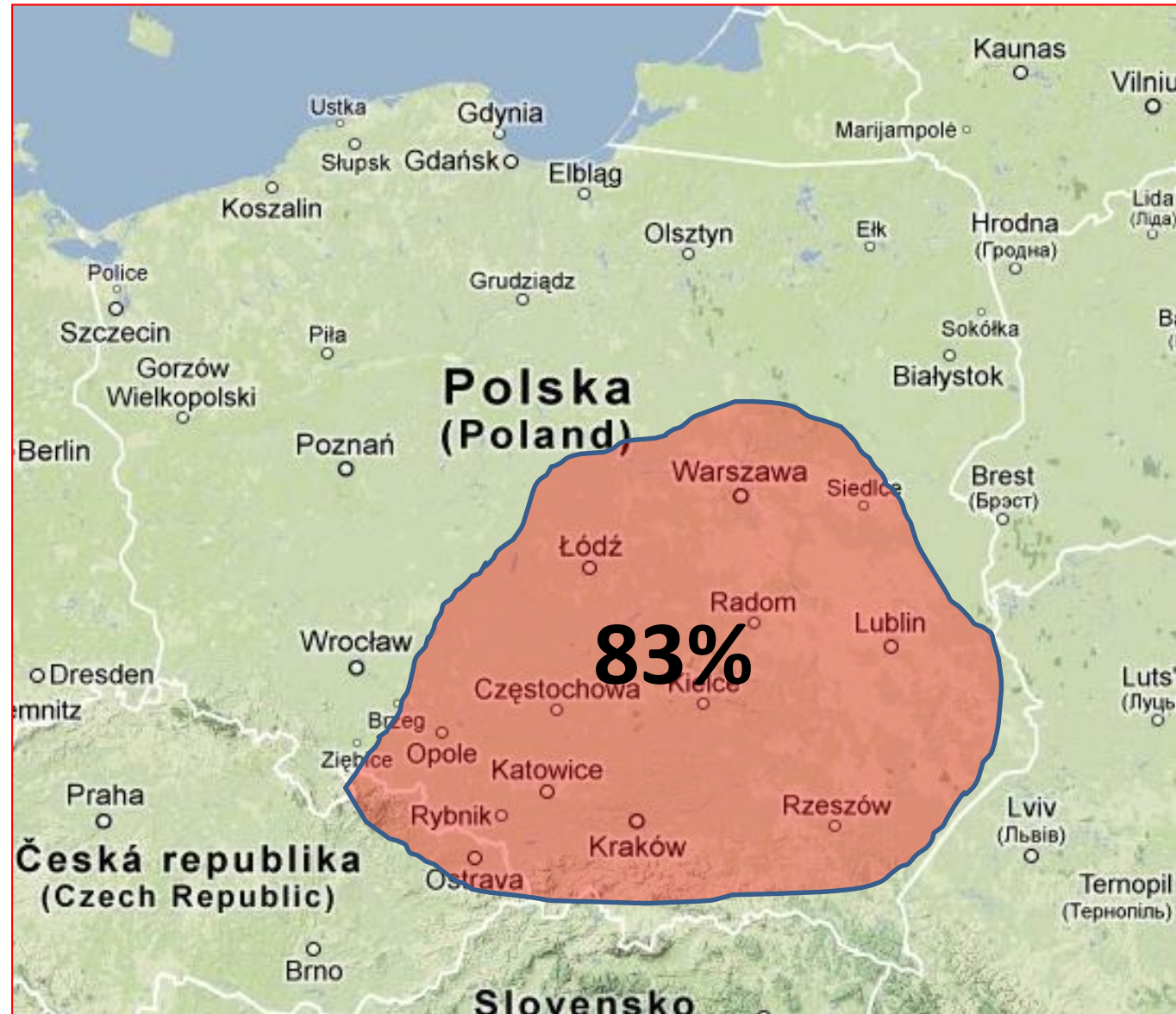
- Zebrano dane/krew **128 chorych** (w tym 12 dorosłych) pochodzących > 100 rodzin (12 rodzajów tubulopatii).
- U **98 pacjentów (77%)** rozpoznanie zostało potwierdzone genetycznie, poprzez ujawnienie mutacji określonych genów.
- U 30 (23%) chorych nie udało się dotychczas uzyskać potwierdzenia genetycznego choroby (22 chorych w trakcie analizy).
- U części (**37 spośród 47 przebadanych**) krewnych pacjentów z zespołem Lowe (10 z 17 kobiet), Denta (5 z 8 kobiet), moczówką nerkową (6 z 9 kobiet) i FHHNC stwierdzono nosicielstwo określonych mutacji genetycznych.
- Nie ujawniono pokrewieństwa rodziców.



# Częstość/rozmieszczenie tubulopatii w kraju



# Częstość/rozmieszczenie tubulopatii w kraju



# Wyniki

	Liczba pacjentów (dorośli)	Pacjenci z wynikiem genetycznym	Badanie genetyczne – w trakcie	Rodzaj genu (liczba pacjentów)	wykluczono tubulopatię/brak potwierdzenia	Geny	Model dziedziczenia
FHHNC	28(3)	28	-	CLDN16 (28)	-	CLDN16, CLDN19	AR
Denta ch.	12(0)	9	2	CLCN5 (9)	wykluczono CLCN5/OCRL (1)	CLCN5, OCRL	X-linked
Lowe'a z.	13(0)	12	-	OCRL (12)	1	OCRL	X-linked
dRTA	14(3)	10	2	ATP6V1B1 (1)/ATP6V0A4 (4)/SLC4A1 (5)	2	ATP6V1B1, ATP6V0A4, SLC4A1, CA II	AR, AD (SLC4A1)
NDI	14(1)	12	2	AVPR2 (10)/AQP2 (2)	-	AVPR2/AQP2	X-linked, AR/AD (AQP2)
Bartera z.	8(0)	-	4	-	4 (U 6 wykluczono mutację ROMK)	SLC12A2 (typ I), ROMK/KCNJ1 (typ II), CLCNKB (typ III), BSND (typ IV), CASR (typ V)	AR
Cystynuria	16(0)	15	1	SLC3A1 (3)/SLC7A9 (12)	-	SLC3A1, SLC7A9	AR
Gordona z.	13(4)	9	4	WNK1 (1)/KLHL3 (7)	-	WNK1, WNK4, KLHL3, CUL3	AD, AR (KLHL3)
Liddle'a z.	2(1)	-	2	-	-	SCNN1B, SCNN1G	AD
Glikozuria	5(0)	3	2	SLC5A2 (3)	-	SLC5A2	AR
Gitelmana z.	1(0)	-	1	-	-	SLC12A3	AR
Cystynozą	2(0)	-	2	-	-	CTNS	AR
<b>łącznie</b>	<b>128(12)</b>	<b>98</b>	<b>22</b>		<b>8</b>		

# Dyskusja - częstość

	Pacjenci z wynikiem genetycznym	Badanie genetyczne – w trakcie	Rodzaj genu (liczba pacjentów)	Pacjenci – wykluczono tubulopatię	Geny	Model dziedziczenia
FHHNC	28	-	CLDN16 (28)	-	CLDN16, CLDN19	AR
Denta ch.	9	2	CLCN5 (9)	wykluczono CLCN5/OCRL (1)	CLCN5, OCRL	X-linked
Lowe'a z.	12	-	OCRL (12)	1	OCRL	X-linked
dRTA	10	2	ATP6V1B1 (1)/ATP6V0A4 (4)/SLC4A1 (5)	2	ATP6V1B1, ATP6V0A4, SLC4A1, CA II	AR, AD (SLC4A1)
NDI	12	2	AVPR2 (10)/AQP2 (2)	-	AVPR2/AQP2	X-linked, AR/AD (AQP2)
Barttera z.	-	4	-	4 (U 6 wykluczono mutację ROMK)	SLC12A2 (typ I), ROMK/KCNJ1 (typ II), CLCNKB (typ III), BSND (typ IV), CASR (typ V)	AR
Cystynuria	15	1	SLC3A1 (3)/SLC7A9 (12)	-	SLC3A1, SLC7A9	AR
Gordona z.	9	4	WNK1 (1)/KLHL3 (7)	-	WNK1, WNK4, KLHL3, CUL3	AD, AR (KLHL3)
Liddle'a z.	-	2	-	-	SCNN1B, SCNN1G	AD
Glikozuria	3	2	SLC5A2 (3)	-	SLC5A2	AR
Gitelmana z.	-	1	-	-	SLC12A3	AR
Cystynoza	-	2	-	-	CTNS	AR
<b>łącznie</b>	<b>98</b>	<b>22</b>		<b>8</b>		

- Brak potwierdzenia genetycznego z. Barttera
- Mała liczba pacjentów z z. Gitelmana – (szacowana częstość 1:40 000)
- Brak pacjentów ch. Denta z mutacją OCRL (Dent2) – wg danych 15%

# Rejestr Tubulopatii (POLTube) - Korzyści

## 1. Promowanie i koordynacja badan genetycznych

- Wzrost liczby chorych z genetycznym potwierdzeniem rozpoznania klinicznego **17% ----- >> 77%**
- Badania genetyczne u członków rodzin (określenie nosicielstwa, podejrzenie łagodnego fenotypu)
- Poprawa poradnictwa genetycznego
- Wykrycie nowych mutacji

# Rejestr Tubulopatii (POLTube) - Korzyści

## 2. Gromadzenie danych klinicznych

- analiza genotypowo-fenotypowa poszczególnych tubulopatii, patrz sesja plakatowa – choroba Denta
- współpraca z innymi Ośrodkami (m.in. z. Lowe'a - zaburzenia hemostazy)

**Przeświadczenie – pacjent z tubulopatią, pacjentem realnym !!!**

# Wnioski

**Wprowadzenie rejestru wrodzonych tubulopatii umożliwiło:**

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

# Wnioski

**Wprowadzenie rejestru wrodzonych tubulopatii umożliwiło:**

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

**Ale jeszcze dużo przed nami ....**

- ❑ **Ocena przyczyn nierównomiernego rozmieszczenia i niskiej rozpoznawalności/zgłaszalności niektórych tubulopatii.**
- ❑ **Rozszerzenie Rejestru o pozostałe tubulopatie.**
- ❑ **Szczegółowa analiza kolejnych tubulopatii (dane kliniczne, powikłania itp.).**



# Pozostałe tubulopatie

- Pierwotna kwasica cewkowa proksymalna
- Izolowana hipomagnezemia
- Hipourykemia
- Krzywica hipofosfatemiczna
- CASR –related
- EAST
- inne

# Podziękowania

- Krzysztof Pawlaczyk, Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Poznań, Poland
- Krzysztof Kiryluk, Department of Medicine, Division of Nephrology, Columbia University, New York, USA
- Daniel Bichet, Hôpital du Sacré-Coeur, Université de Montréal, Montréal, Canada
- Rosa Vargas-Poussou, Département de Génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
- Bodo Beck, University of Cologne, Institute of Human Genetics, Cologne, Germany
- Michael Ludwig, Institute for Clinical Chemistry and Clinical Pharmacology, Bonn University Medical Center, Bonn, Germany
- Martin Konrad, Department of General Pediatrics, University Hospital Münster, Münster, Germany