

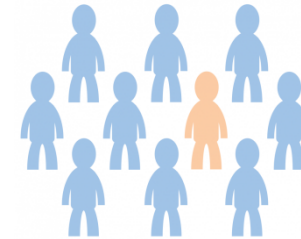
# Choroby rzadkie w nefrologii dziecięcej. Rola Europejskich Sieci Referencyjnych



Aleksandra Żurowska  
Gdański Uniwersytet Medyczny

# Co to jest choroba rzadka

- W Europie choroba rzadka zdefiniowana jest jako choroba występująca u mniej niż 5 osób na 10 000 populacji. ( 1:2000)
- Większość znanych chorób rzadkich występuje z jeszcze mniejszą częstością (< 1 : 100 000).
- Szacuje się, że w Unii Europejskiej istnieje od 5000 do 8000 chorób rzadkich.
- Łącznie występują u około 30 milionów ludzi w Europie czy USA!



# Choroby rzadkie w nefrologii

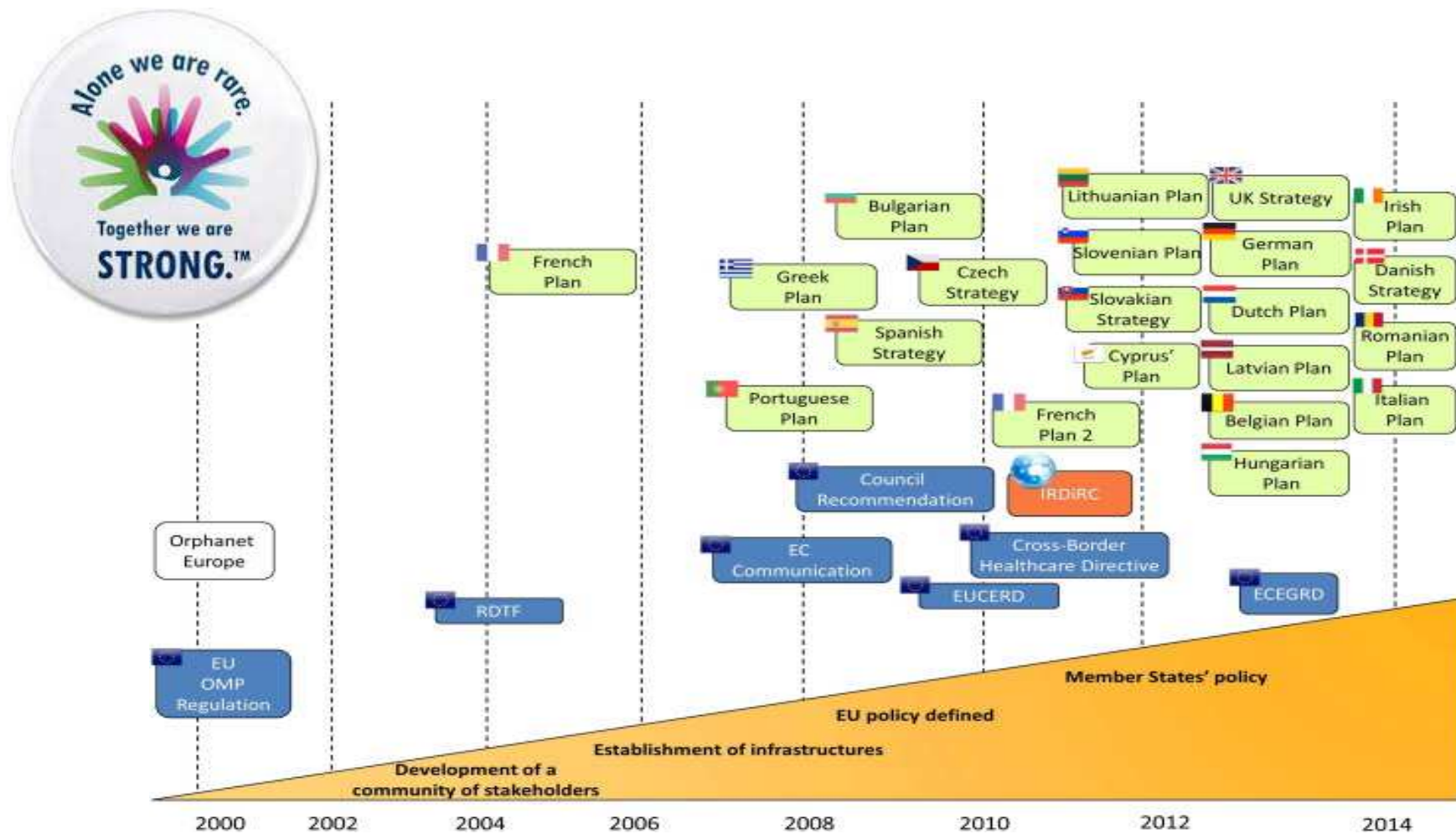


- Istnieje 40 znanych chorób rzadkich oraz około 200 ultrarzadkich chorób w nefrologii; większość chociaż nie wszystkie, mają podłoże genetyczne
- Chorobowość rzadkich chorób nerek szacowana jest na 60–80 na 100 000 populacji europejskiej
- Choroby rzadkie ujawniają się nie tylko w dzieciństwie; u połowy pierwsze objawy pojawiają się dopiero u osób dorosłych.

Devuyst O, Meij I, Jeunemaitre X, et al. for the EUNEFON consortium. EUNEFON, the European Network for the Study of Orphan Nephropathies. Nephrol Dial Transplant. 2009;24:2011–2015

# Trudności chorych z chorobami rzadkimi

- trudności ze znalezieniem odpowiednich specjalistów
- trudności z uzyskaniem szybkiej i właściwej diagnozy
- znaczne opóźnienia ( czasem wieloletnie) prawidłowego rozpoznania
- zbyt mała ilość badań prowadzonych dla danej choroby
- zbyt mała liczba istniejących terapii oraz problemem z uzyskaniem refundacji
- Poczucie izolacji chorych i frustracji diagnostycznej i terapeutycznej lekarzy

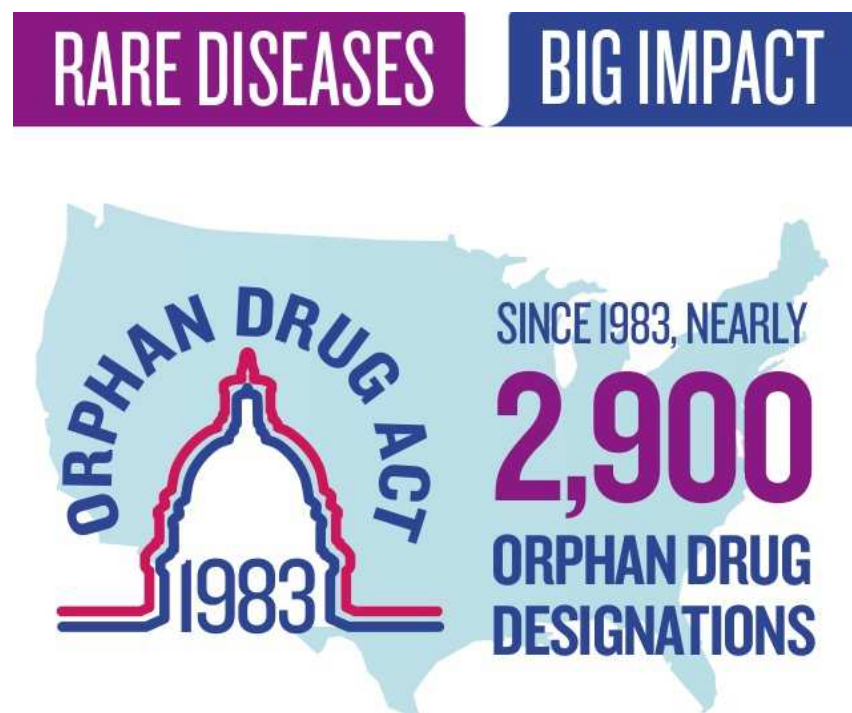


Charlotte Rodwell, Ségolène Aymé

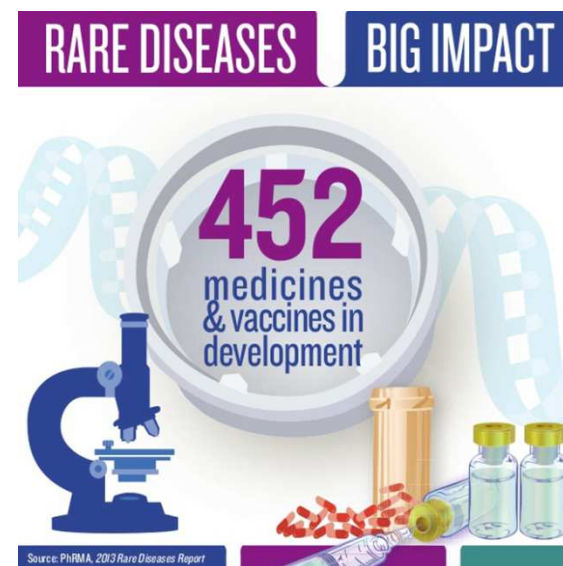
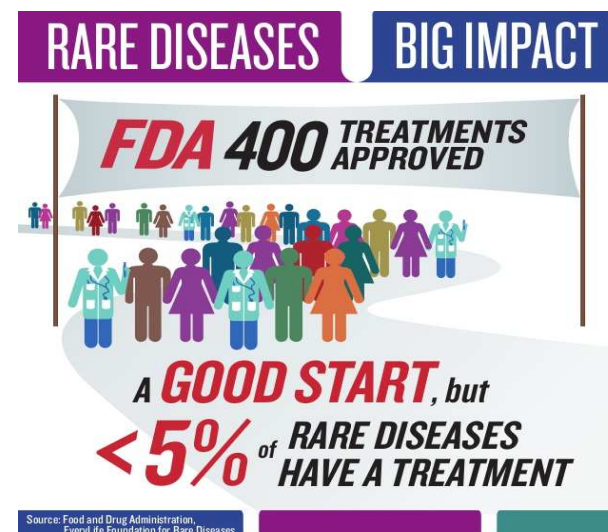
### Rare disease policies to improve care for patients in Europe ☆

Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, Volume 1852, Issue 10, Part B, 2015, 2329–2335

# Poprawiająca się sytuacja od 1983 roku z wprowadzeniem ORPHAN DRUG ACT



Source: Office of Orphan Products Development,  
Food and Drug Administration





# Źródło referencyjne o chorobach rzadkich



Źródłem referencyjnym informacji o chorobach rzadkich jest Orphanet – portal dla chorób rzadkich i leków sierocych [www.orpha.net](http://www.orpha.net).

Orphanet został utworzony w 1997 roku we Francji. Od 2000 roku stał się przedsięwzięciem europejskim, które rozrosło się do konsorcjum 40 państw Europy i świata.

# Nomenklatura nefrologicznych chorób rzadkich

1. Międzynarodowa klasyfikacja kliniczna ICD
2. Klasyfikacja genetyczna OMIM
3. Nomenklatura chorób rzadkich : numery ORPHA

W 2015 roku Orphanet opublikował nomenklaturę chorób rzadkich dostępną w języku polskim na polskiej stronie Orphanet



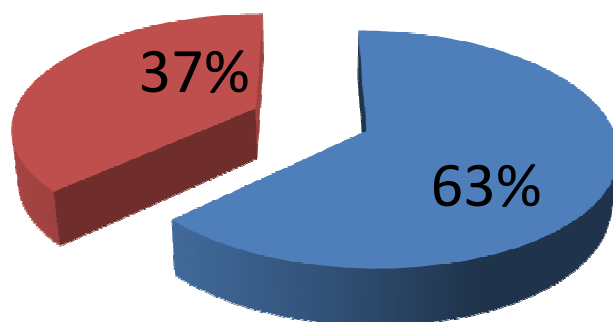
[www.orpha.net/national/PL-PL/index/strona-glowna/](http://www.orpha.net/national/PL-PL/index/strona-glowna/)



U dzieci ze SNN choroby wrodzone i genetycznie uwarunkowane stanowią ponad 60% przyczyn SNN.  
(dane Rejestru ESPN ERA/EDTA oraz Polskiego Rejestru Dzieci Leczonych Nerkozastępczo ) Choroby rzadkie prawie 100% przyczyn SNN u dzieci.

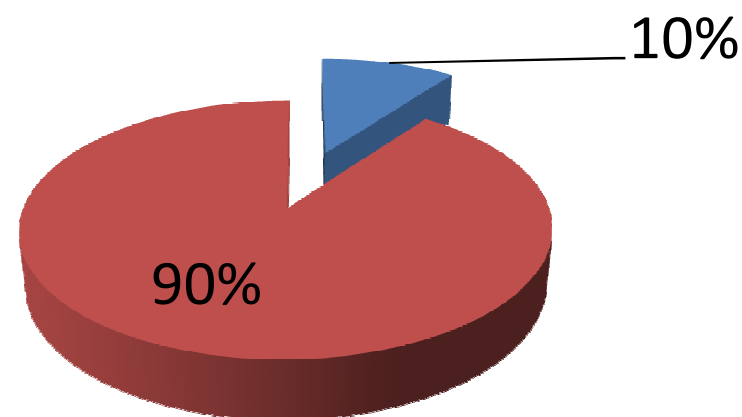
### Przyczyny SNN u dzieci

- choroby nerek wrodzone i genetycznie uwarunkowane
- choroby nabyte



### Przyczyny SNN u dorosłych

- choroby wrodzone i genetycznie uwarunkowane
- choroby nabyte



# Kliniczne implikacje zaliczenia SNN u dzieci do chorób rzadkich, często wrodzonych



- Wiele z chorób wywołujących SNN u dzieci ujawnia się bardzo wcześnie, w okresie noworodkowym czy wczesnym dzieciństwie.
- Istnieje konieczność wczesnej diagnostyki postnatalnej, czasami prenatalnej

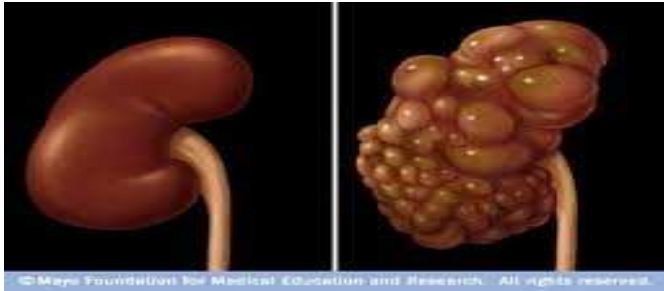
*Prof. Marcin Tkaczyk : Prenatalne zmiany w nerkach wymagające szybkiej diagnostyki nefrologicznej”*

- Dzieci z PChN wymagają wczesnego rozpoznania i specjalistycznej opieki od PCHN 1 celem maksymalnego opóźnienia rozwoju SNN.

*Prof. Danuta Ostalska Trudności w rozpoznawaniu PChN u dzieci*

- Specyfika kwalifikacji do przeszczepu nerki w chorobach genetycznie uwarunkowanych.

*Prof. Ryszard Grenda .Kwalifikacja biorców i zasady doboru żywych dawców nerek w przypadku chorób uwarunkowanych genetycznie*



## ***Wielotorbielowatość nerek (PKD polycystic kidney disease)***

ADPKD

ARPKD

## ***Torbiele w nerkach (cystic disease)***

Nephronophthisis/MCKD

Glomerulocystic kidney  
Disease

## ***Zespoły genetyczne***

Stwardnienie guzowate

Von Hippel Lindau

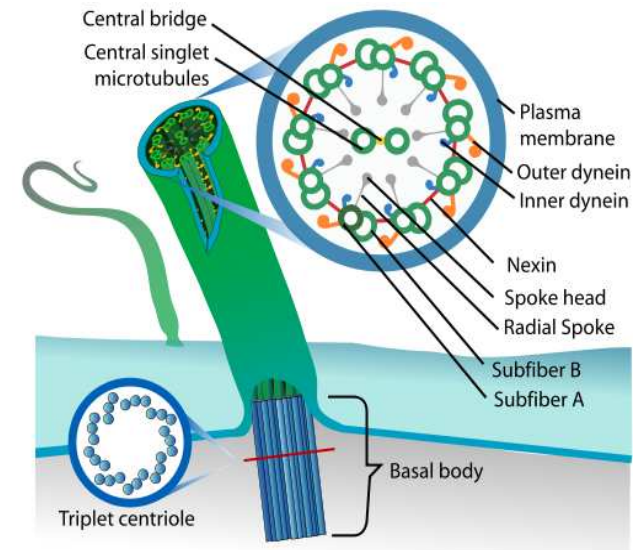
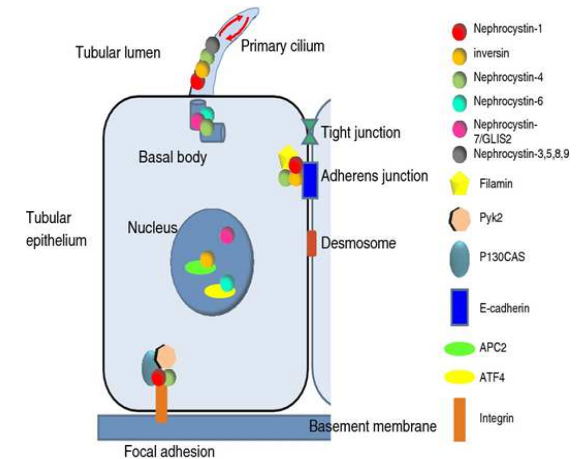
Meckel-Gruber

Bardet Biedl

Zellweger

BOR

# Ciliopatie



## Mutacje białek obecnych na ciliach - wypustkach komórek cewek nerkowych w chorobach z cystami w nerkach

| białko              | Mutacja genu | Schorzenie kliniczne        |
|---------------------|--------------|-----------------------------|
| <b>Policystin 1</b> | <b>PKD1</b>  | <b>ADPKD</b>                |
| <b>Policystin 2</b> | <b>PKD2</b>  | <b>ADPKD</b>                |
| <b>Fibrocystin</b>  | <b>PKHD1</b> | <b>ARPKD</b>                |
| hamartin            | TSC1         | Stwardnienie guzowate       |
| tuberin             | TSC2         | Stwardnienie guzowate       |
| BBS                 | BBS1-12      | Z. Bardet -Biedla           |
| nefrocytin          | NPHP1        | Nefronoftyza t.1            |
| inversin            | NPHP2        | Nefronoftyza niemowlęca t.2 |
| uromodulin          |              | MCKD/nefronoftyza           |

*Prof. Danuta Zwolińska Klasyfikacja zmian wielotorbielowatych w nerkach u dzieci*

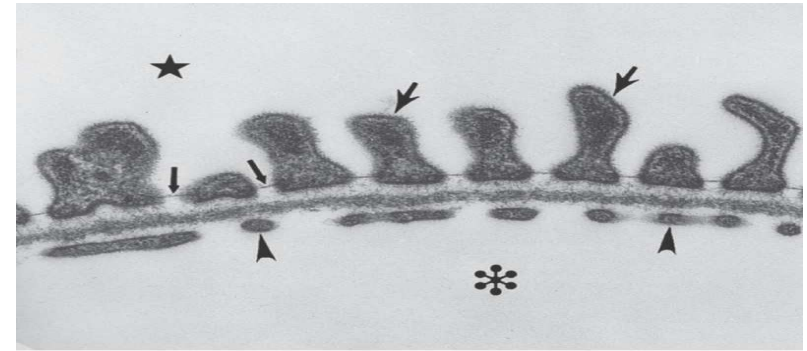
*Prof. Anna Wasilewska Zespoły genetyczne z torbielami w korze lub rdzeniu nerki.*

# Implikacje kliniczne wynikające z badań nad genetycznymi chorobami ujawniającymi się jako SOZN

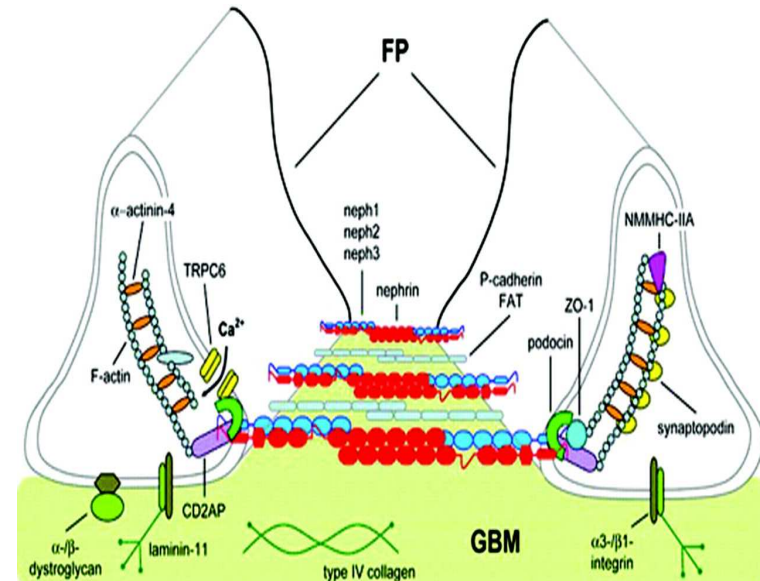
45 poznanych genów związanych z SOZN, m.innymi: NPHS1– nefryny, NPHS2 – podocyny, NPHS3 –PLCE1, FSGS1 ACTN4, FSGS2 TRCP6, FSGS3 CD2AP, Z.Piersona, Z Nail Patella, COL4A4.

Diagnostyka dostępna w Polsce od kilku lat, refundowana dla podocyny i WT1, naukowa – bezpłatna dla NGS

Implikacje kliniczne: rozpoznanie genetycznego tła SOZN chroni dziecko przed dalszą nieskuteczną, często intensywną immunosupresją



(Adapted with permission from Emoyer WE, Mundel P: Regulation of podocyte structure during the development of nephrotic syndrome. J Mol Med 76 (3-4): 172-83, 1998.)



Username

.....

Login

Home

Clinical Centers

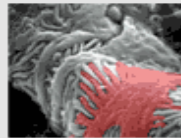
Textbook Information

PodoNet Registry Publications

EUReN Omics



**PodoNet**  
Clinical, Genetic and Experimental Research  
into Hereditary Diseases of the Podocyte



**Welcome to PodoNet**

The PodoNet Registry explores the demographics, causes and prognosis of patients with congenital and steroid resistant nephrotic syndrome. The Registry is open to all clinician scientists who want to contribute information about patients with this rare condition.

The clinical and genetic information collected serves to provide an evidence base for diagnostic and therapeutic decision-making, to establish genotype-phenotype correlations in hereditary forms of the disease, and to collect a critical mass of cases and families to foster the search for new genetic entities.

If you are a pediatric or adult nephrologist interested in participating in our registry, please complete this [Registration Form](#).

To date, 79 pediatric nephrology centers in 24 countries have registered with PodoNet. Currently, 1942 patients from 68 centers are followed in the PodoNet registry.

**Genetycznie uwarunkowany zespół nerczycowy**

**23.6 %**

**1174 pacjentów**

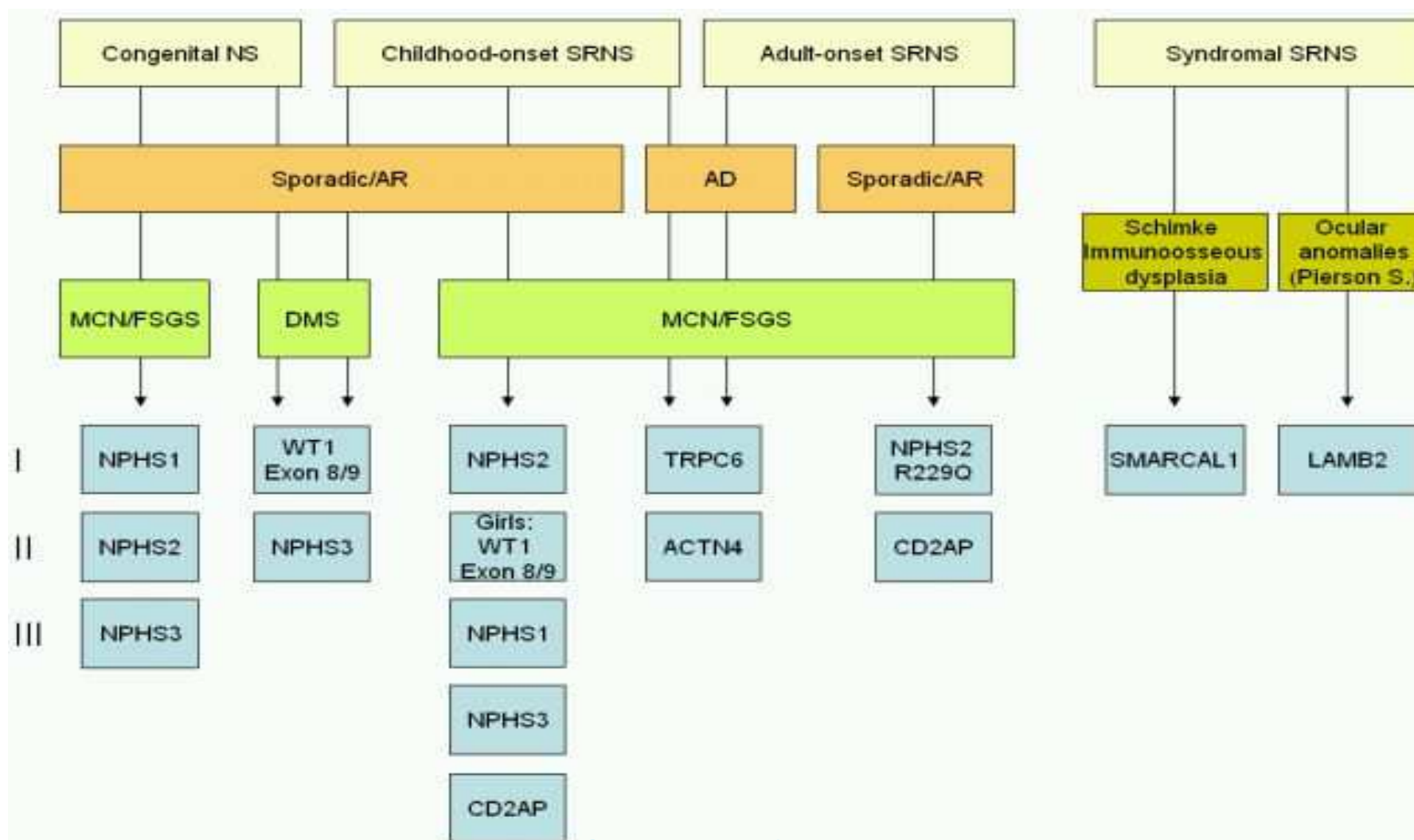
*Trautmann A. Schaefer F., Clin J Am Soc Nephrol 2015*



XVI Konferencja PTNFD Zabrze 11-13 05  
2017



# Strategia wykonania badań genetycznych w steroidoopornym zespole nerczycowym



# Choroby rzadkie w chorobach kłębuszków nerkowych



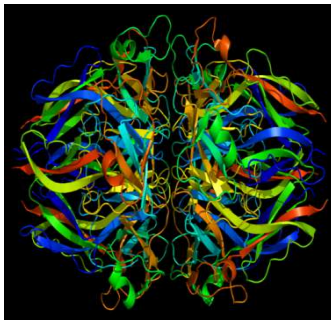
## Steroidooporny zespół nerczycowy

*Rejestr Nephrosis Online dr Magda Duklas. Steroidooporny ZN u polskich dzieci*

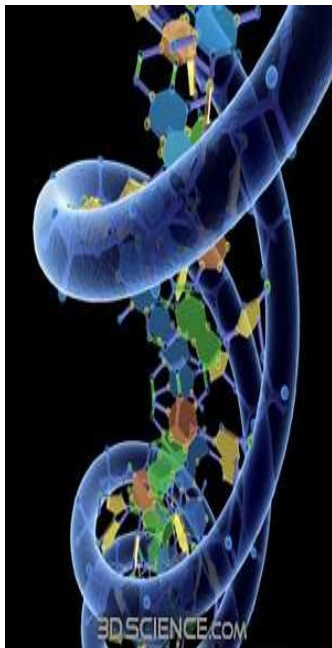
## Genetycznie uwarunkowany SOZN

*Dr Irena Bałasz. Genetycznie uwarunkowany steroidooporny zespół nerczycowy w polskiej populacji dziecięcej*

# Dziedziczne glomerulopatie z krwinkomoczemem : Zespół Alporta/TBMN - mutacje genów kodujących łańcuchy kolagenu IV



- geny COL4A3 i COL4A4  $\alpha_4$ , kodujące łańcuch  $\alpha_3$  i  $\alpha_4$  znajdują się na chromosomie 2
- geny COL4A5 kodujący łańcuchy  $\alpha_5$  znajdują się na chromosomie X



2 typy genetyczne Zespołu Alporta

80% XLAS X-Linked Alport Syndrome  
(mutacje COL4A5)

15% ARAS Autosomal Recessive Alport Syn.  
(mutacje COL4A3 i COL4A4 )

1 typ TBMN - AD mutacje COL4A3 i COL4A4

# Hereditary Nephritis Registry – www.alport.macuk.pl



Hereditary Nephritis Registry Patients

Pan Testowy (GEN) Sign out

Signed in successfully.

## Patients

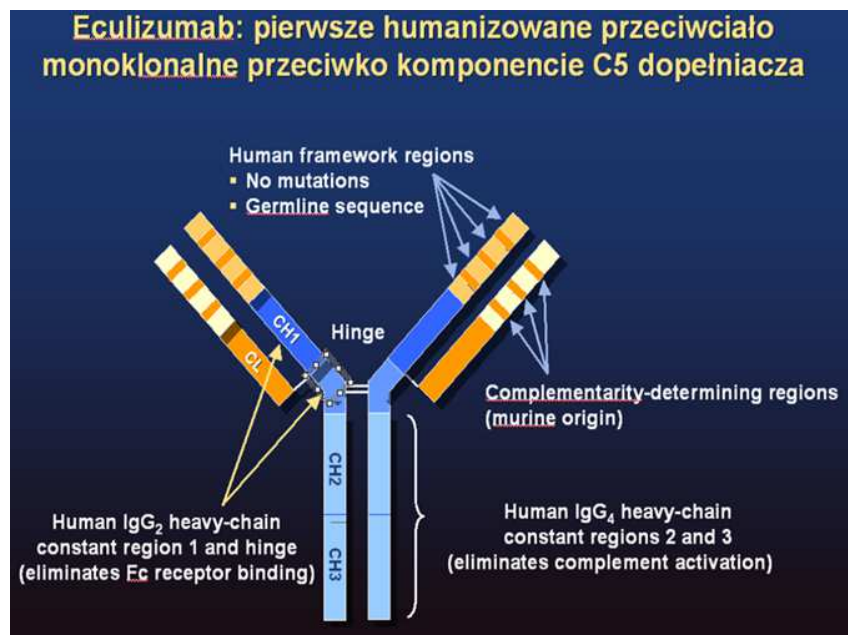
New Patient

Code or Study ID part

| Code                         | Date of birth | Study ID | Gender | Year of first urinary abnormalities |
|------------------------------|---------------|----------|--------|-------------------------------------|
| <a href="#">AdMi24022003</a> | 2003-02-24    | AL069    | F      | 2011                                |
| <a href="#">AdSt02082007</a> | 2007-08-02    | AL041    | M      | 2014                                |
| <a href="#">AlGr03012002</a> | 2002-01-03    | AL035    | F      | 2008                                |
| <a href="#">AlKr15042012</a> | 2012-04-15    | AL048    | F      | 2014                                |
| <a href="#">AlMa15102006</a> | 2006-10-15    |          | F      | 2009                                |
| <a href="#">AlNa30092007</a> | 2007-09-30    | AL018    | F      | 2008                                |
| <a href="#">AlGa26062001</a> | 2001-06-26    | AL012    | F      | 2015                                |

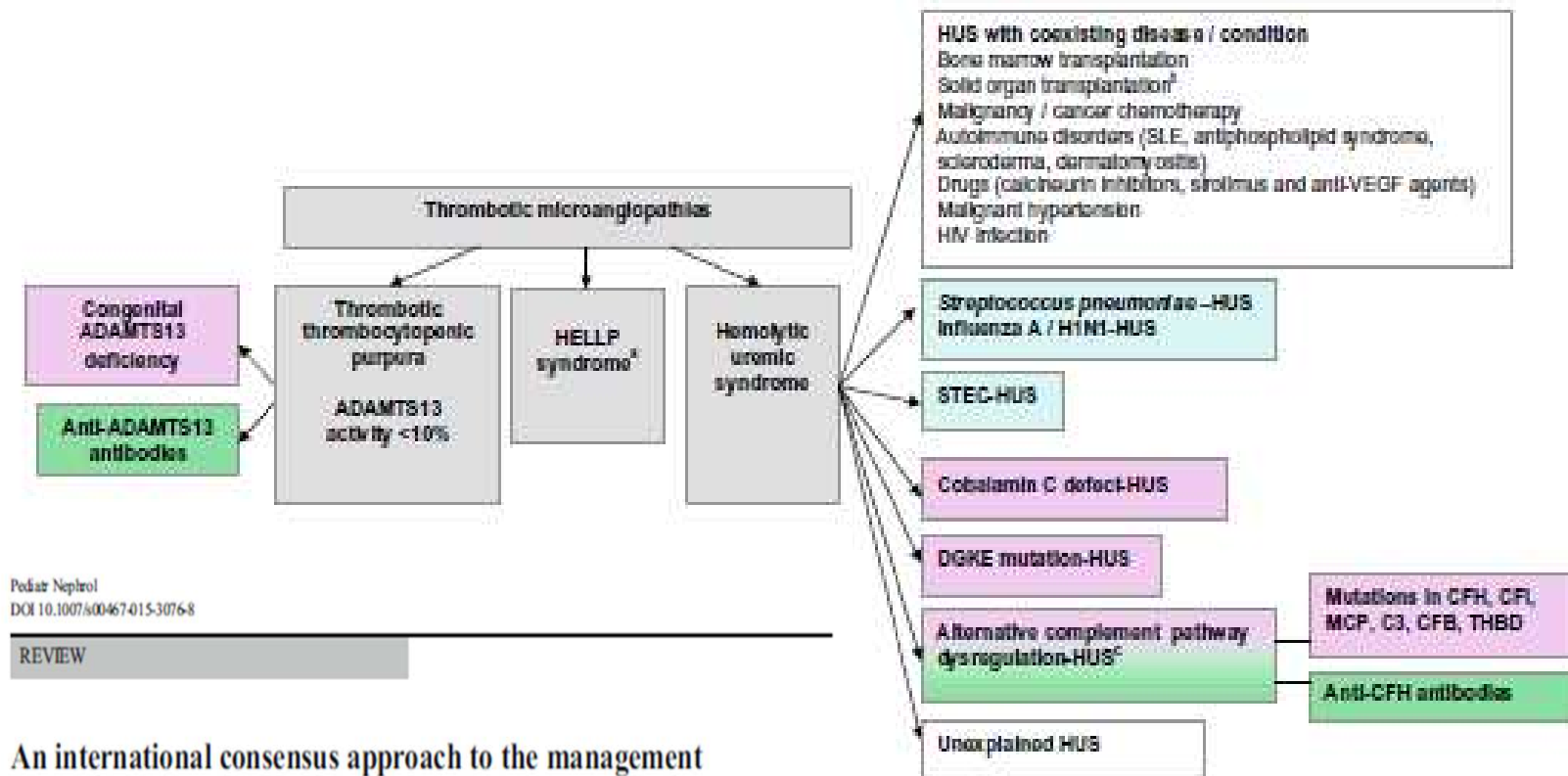
*Dr Olga Bielska. Aspekty genetyczne chorób przebiegających z krwinkomoczem.  
Wstępne doniesienia.*

Pojawienie się leku dla atypowego ZHM ( ekulizumab),  
związanego z zaburzeniami układu dopełniacza  
zrewolucjonizowało praktyczne podejście do dziecka  
z TMA – mikroangiopatią zakrzepową



**Nowy algorytm diagnostyczny chorego z objawami HUS i TTP ukierunkowany na wyodrębnienie chorych kwalifikujących się do leczenia**

# Postępowanie z dzieckiem z rozpoznaniem klinicznym atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego/TTP według Loirat C i HUS International. *Pediatr Nephrol* 2015.



*Pediatr Nephrol*  
DOI 10.1007/s00467-015-3076-8

REVIEW

## An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children

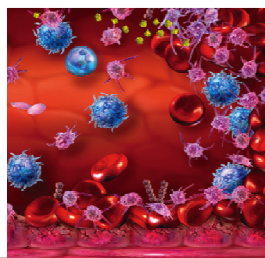
Chantal Loirat • Fadi Fakhouri • Gema Ariceta • Nesrin Besbas • Martin Bitzan • Anna Bjerre • Rosanna Coppo • Francesco Emma • Sally Johnson • Diana Karpman • Daniel Landau • Craig B Langman • Anne-Laure Lapeyraqe • Christoph Licht • Carla Nester • Carmine Pecoraro • Magdalena Riedl • Nicole C. A. J. van de Kar • Johan Van de Walle • Marina Vivardli • Véronique Fréneaux-Bacchi • for HUS International



## Odmienna patofizjologia pozwala rozróżnić aHUS i zakrzepową plamicę małopłytkową (TTP)

### Genetyczna, zależna od dopełniacza TMA (aHUS)

**Przyczyna podstawowa:** przewlekła,  
niekontrolowana aktywacja dopełniacza<sup>1-5</sup>



Wady genetyczne aktywatorów i/lub inhibitorów  
prowadzą **do ciągłej aktywacji układu dopełniacza**,  
powodując uszkodzenie komórek śródbłónki i ciągłą  
agregację płytek krwi<sup>1-5</sup>

**Cel leczenia:** Zapobieganie nadmiernej aktywacji  
dopełniacza będącej przyczyną TMA.

### Ciężki niedobór ADAMTS13 (TTP)

**Przyczyna podstawowa:** ciężki niedobór  
aktywności ADAMTS13 ( $\leq 5\%$ )<sup>6-10</sup>



Niewystarczająca aktywność ADAMTS13 ( $\leq 5\%$ )  
powoduje, że **czynnik von Willebranda nie jest**  
**rozkładany**, co jest przyczyną m.in. nadmiernej  
agregacji płytek krwi<sup>8,7,11,12</sup>

**Cel leczenia:** Usunięcie  
autoprzeciwciał przeciwko ADAMTS13

Prof. M.Szczepańska. Trudności w prowadzeniu protokołu diagnostyczno –  
terapeutycznego dla aHUS.

Prof.M.Szczepańska: Rejestr ZHM w Polsce – dane z 3 letniej obserwacji



# Tubulopatie: cystynoza

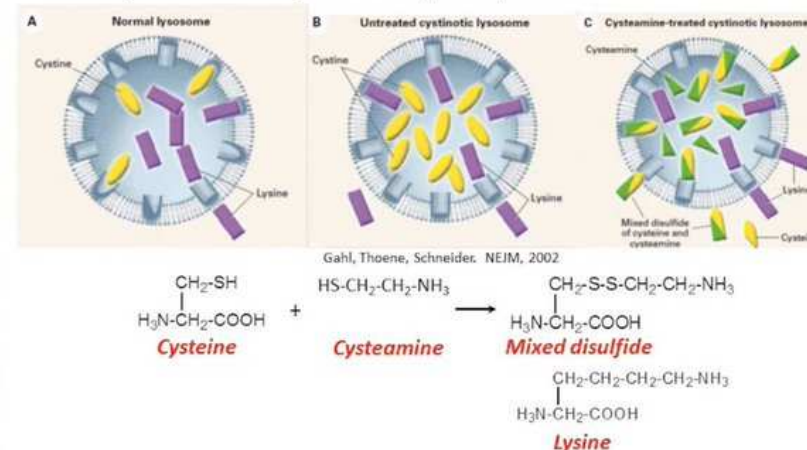


Cystynoza , jest przykładem ciężkiej ultrarzadkiej choroby metabolicznej z objawami tubulopatii dla której dostępny jest lek - CYSTAGON. W Polsce od kilku lat dostępna jest diagnostyka stężenia cystyny w leukocytach, oraz dostępny jest lek w programie lekowym i trwają starania o wprowadzenie kropli do oczu.

*Prof. Małgorzata Zajączkowska  
Sytuacja pacjenta z cystynozą w  
Polsce.*

## Cysteamine: Mechanism

- Forms disulfide with cysteine, adduct resembles lysine and exits lysosome via lysine transporter, *LAAT1*



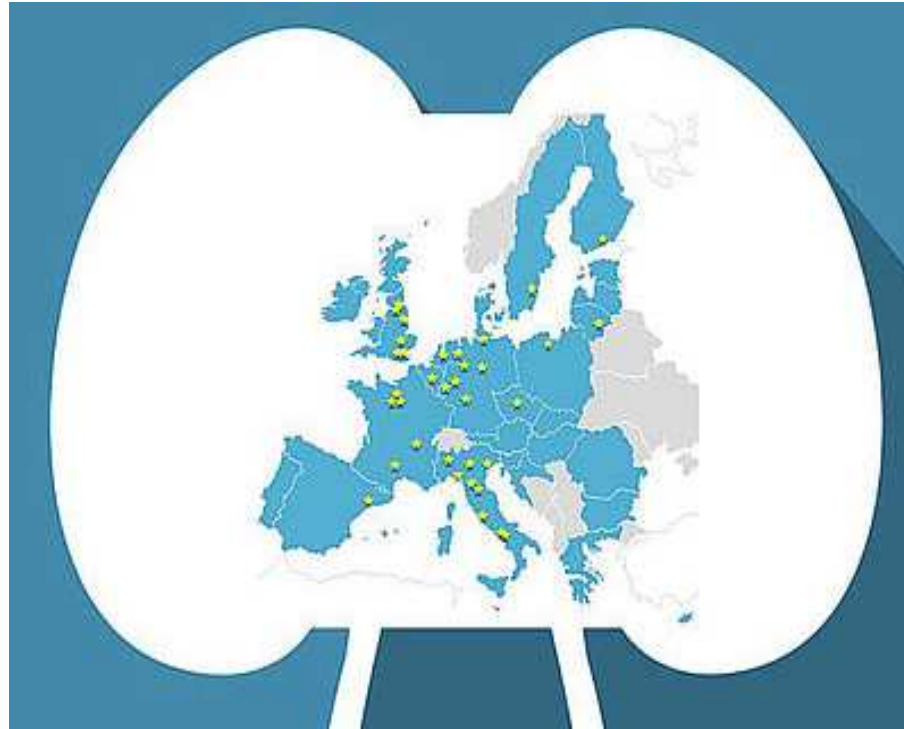
# ERN European Reference Network

## Europejska Siec Referencyjna



Jedną z najnowszych inicjatyw KE było utworzenie w 2017 roku Europejskich Sieci Referencyjnych – European Reference Network - dla chorób rzadkich i chorób złożonych.

1 marca 2017 uroczyste powołanie w Wilnie 24 sieci , w tym sieci dla rzadkich chorób nerek : ERKNet - European Reference Network on kidney diseases.



## **ERKNet**

### **European Reference Network for Kidney Diseases**

ERKNet - Europejska sieć referencyjna dla chorób nerek jest siecią ośrodków specjalistycznych dedykowanych zapewnieniem optymalnej opieki medycznej wszystkim europejskim pacjentom z rzadkimi chorobami nerek.

W skład sieci nerkowej (wspólnej dla dzieci i dorosłych) weszło 38 ośrodków europejskich, w tym 1 z Polski (Gdański Uniwersytet Medyczny)

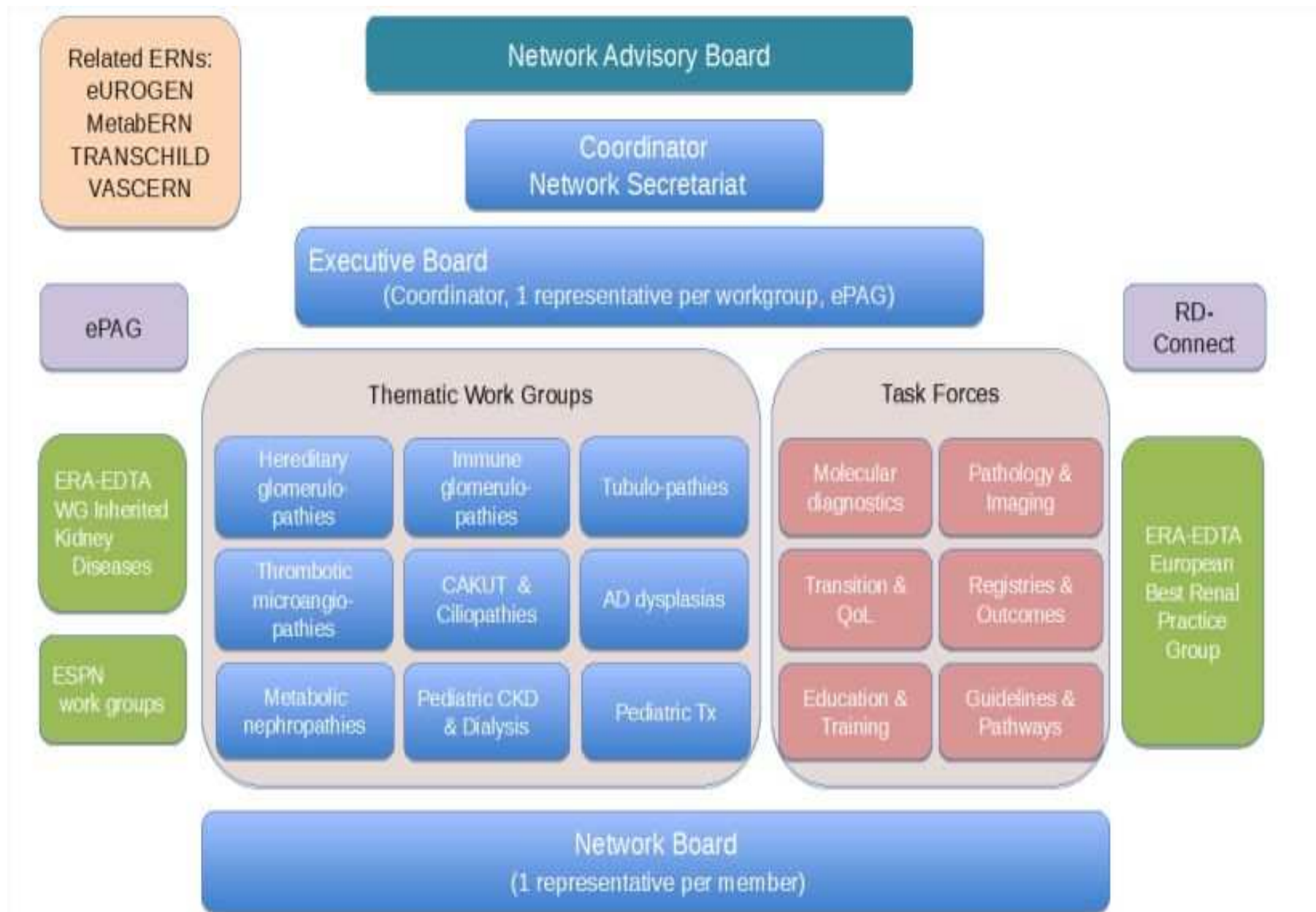
## 10 tematycznych grup roboczych



European  
Reference  
Networks

1. dziedziczne glomerulopatie
2. immunologiczne glomerulopatie
3. tubulopatie
4. nefropatie metaboliczne
5. zakrzepowe mikroangiopatie
6. autosomalnie dominujące dysplazje nerek
7. CAKUT i ciliopatie
8. nefropatie zaporowe
9. dziecięca PChN 3-5 i dializa
10. dziecięce transplantacje nerek

# Struktura ERKNet





# Grupy i stowarzyszenia pacjentów z chorobami rzadkimi



- EURORDIS - pozarządowa organizacją zrzeszającą stowarzyszenia pacjentów reprezentujących 745 chorób rzadkich w 65 krajach [www.eurordis.org](http://www.eurordis.org) - powołał *ePAG - European Patient Advocacy Groups* dla każdego tematycznego ERN.
- Zadaniem ePAG jest reprezentacja pacjentów z rzadką chorobą w każdej sieci , aby pacjenci mieli swój własny głos i wpływ na istniejący proces tworzenia i działania sieci referencyjnych.



# Cele ERKNet



European  
Reference  
Networks



- Wprowadzenie **diagnostyki molekularnej** na jak najwcześniejszym etapie celem wczesnej diagnozy i optymalizacji prowadzenia chorych.
- Wprowadzenie **wysokiej jakości opieki medycznej** według standardów międzynarodowych oraz **monitorowania** odległego rokowania.
- Dostarczanie **ekspertyzy i wsparcia dla klinicystów** w Europie w rozpoznaniu i prowadzeniu trudnych diagnostycznie chorych z rzadkimi chorobami nerek .
- Współpraca z istniejącymi Towarzystwami celem prowadzenia **specjalistycznego szkolenia** w zakresie chorób rzadkich w nefrologii.
- Współpartnerstwo z przemysłem oraz pacjentami celem poszukiwania **nowych terapii**

# PODSUMOWANIE



- Znaczna liczba chorób w nefrologii dziecięcej zaliczana jest do chorób rzadkich
- Wiele z nefrologicznych chorób rzadkich to choroby genetycznie uwarunkowane, których diagnostyka jest niedostępna lub trudno dostępna
- Wiele z współczesnych klasyfikacji chorób nefrologicznych powstała wskutek badań genetycznych nad chorobami rzadkimi
- Coraz więcej jest propozycji terapeutycznych dla wybranych nefrologicznych chorób rzadkich ( cystynoza, aZHM, TTP )
- Powołanie ERKNet ma na celu poprawić w najbliższych latach dostęp do informacji, szkolenia, diagnostyki i prowadzenia chorych z nefrologicznymi chorobami rzadkimi.

# Dziękuję za uwagę!



XVI Konferencja PTNFD Zabrze 11-13 05  
2017



# CAKUT Congenital Anomalies Kidney and Urinary Tract

## Molecular Mechanisms of Disease Progression and Renoprotective Pharmacotherapy in Children

Renal Failure (EU Grant QLG1-CT-2002-



# ESCAPE



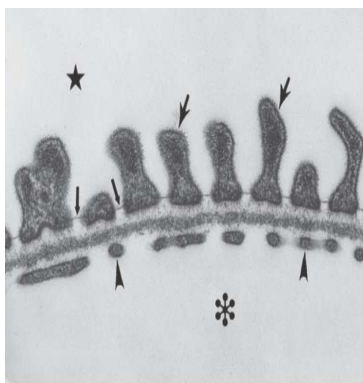
**PAX2:** 7 mutations  
**EYA1:** 1 mutation  
**SALL1:** 1 mutation  
**SIX1:** 2 variations  
**SIX2:** 3 variations  
**RET:** 6 mutations, 2 variations in 5 patients  
**GDNF:** 1 variation  
**HNF1b:** 4 deletions, 2 mutations, 2 variations  
**BMP4:** 3 variations  
**UPIIa:** 1 mutation  
**SOX8, GFRA1, WNT11:** No variations

22% patients with mutations/deletions  
16% patients with unknown variations (not found in controls)  
5% patients with unknown variations (also in controls)



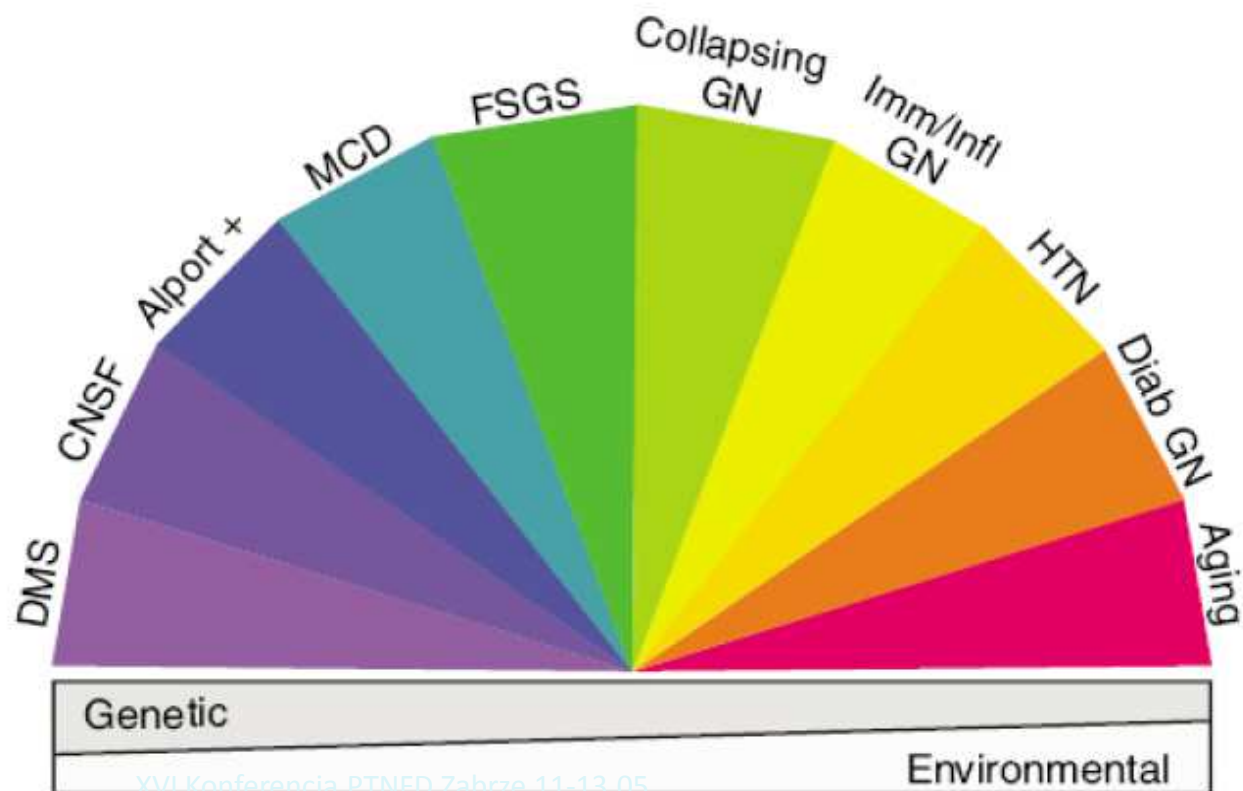
# Choroby rzadkie w glomerulopatiach.

## Podocytopatie – choroby kłębuszków nerkowych obejmujące spektrum chorób wrodzonych oraz nabytych



(Adapted with permission from Sroger WC, Hovvick P. Regulation of podocyte structure during the development of nephrotic syndrome. J Am Med Assoc 1991; 265: 1551-1555.)

### The spectrum of podocyte diseases



XVI Konferencja PTNFD Zabrze 11-13.05  
2017



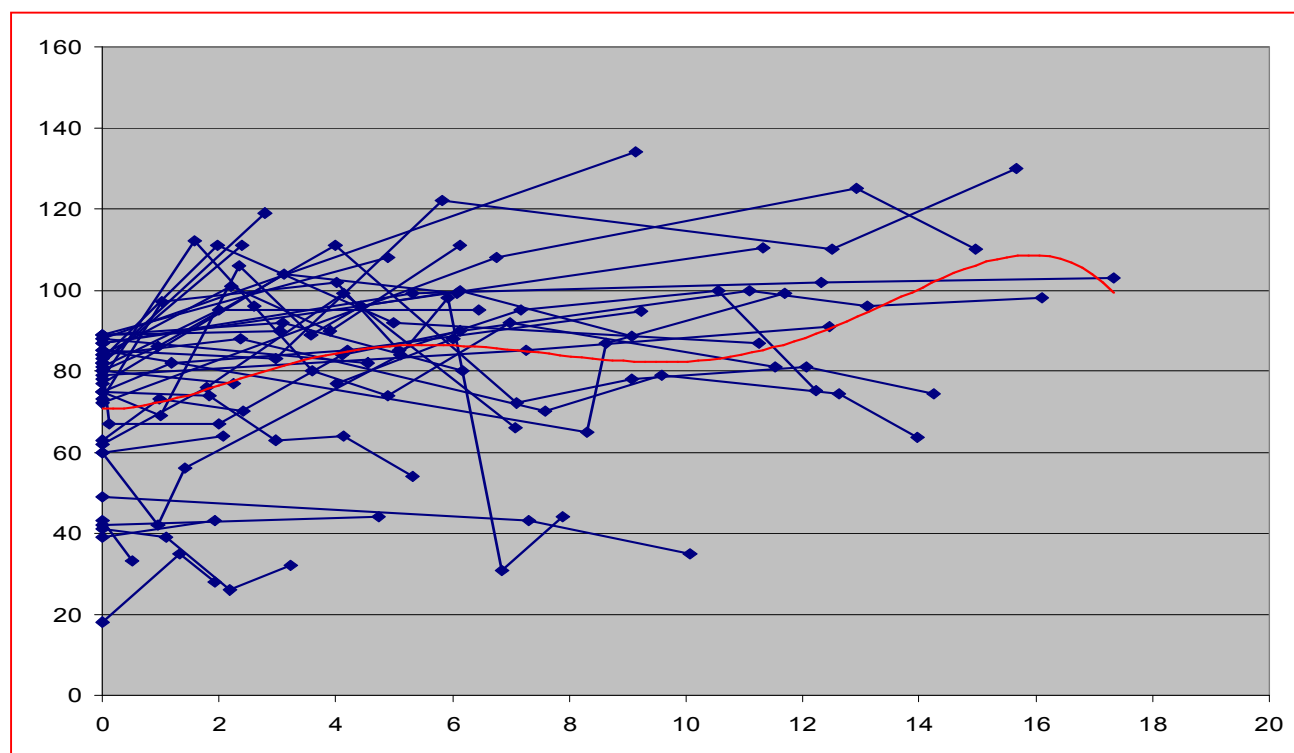
Implikacje kliniczne dla dzieci z CAKUT:

Renoprotekcja: Długotrwałe utrzymanie funkcji nerek u dzieci z wadami wrodzonymi

Dyskutowane znaczenie kliniczne badań genetycznych

Dzieci z wyjściowym klirensiem inuliny  $< 90 \text{ ml/min} \times 1.73 \text{ m}^2$

Inulin clearances ( $\text{ml/min} \times 1.73 \text{ m}^2$ )



Czas w latach

# Polityka UE dla chorób rzadkich

- Komisja Europejska (KE) zajmuje się problemami chorób rzadkich od wielu lat, usiłując wprowadzić programy dla chorób rzadkich we wszystkich krajach unijnych.

[http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/policy](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy)