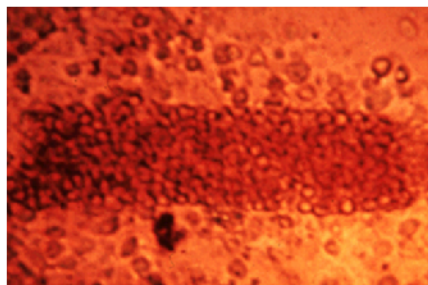




Rola badań genetycznych w diagnostyce krwinkomoczu

Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska
Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

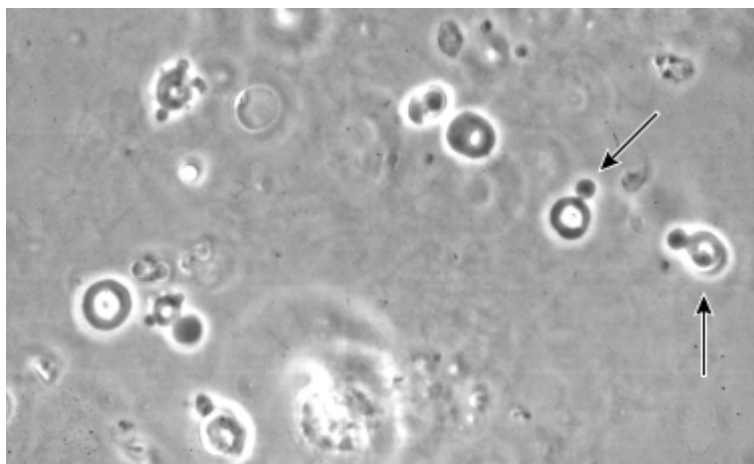


Krwinkomocz

- **Krwinkomocz >5 erytrocytów wpw (40x powiększenie)**
- **Częstość występowania 0,16-18,1% populacji**
- **3-4% w badaniach populacyjnych dzieci szkolnych w pojedynczej porannej próbce moczu, w 2 próbkach 1%. Z tego tylko u 1/3 stwierdza się krwinkomocz po 6 miesiącach**

Krwinkomocz pochodzenia kłębuszkowego

- **Krwinki dysmorficzne (K-F) >30% lub >5% akantocytów**



Znajomość przyczyny uszkodzenia kłębuszka u dziecka z krwinkomoczem

Potrzebna w celu:

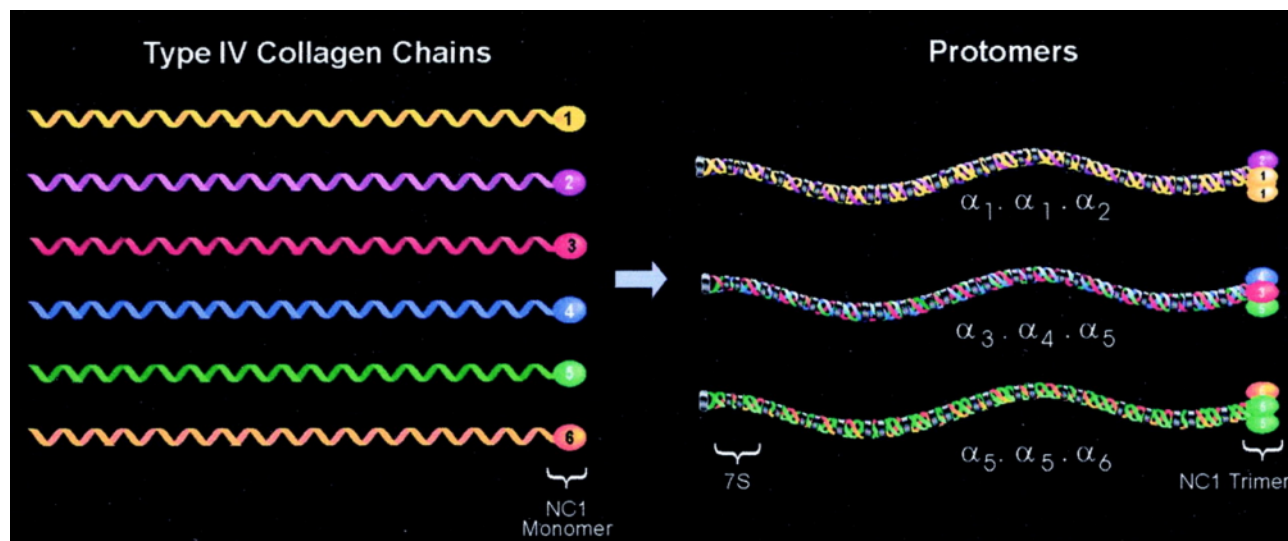
- ustalenia rozpoznania i przekazania rodzicom i pacjentom informacji o rokowaniu
- umożliwienia doradztwa i wykonania badań przesiewowych zagrożonych członków rodziny pacjenta
- umożliwienia podejmowania świadomych decyzji dotyczących reprodukcji i oddawania narządów

Badania genetyczne mogą przyczyniać eliminować konieczność inwazyjnej biopsji nerek

Krwinkomocz

- **Zespół Alporta**
- **Nefropatia cienkich błon**
- **Zespół HANAC**
- **MYH9-associated disease,**
- **Nefropatia CFHR5**

- Większość wrodzonych chorób objawiających się krwinkomoczem zależna jest od mutacji w genach kolagenu typu IV
- Sześć łańcuchów alfa tworzących sieci heterotrimerów



łańcuchy kolagenu $\alpha 1$ do $\alpha 6$ są kodowane przez geny COL4A1 do COL4A6, które znajdują się w parach na

chromosomie 13 (COL4A1 i COL4A2)

chromosomie 2 (COL4A3 i COL4A4)

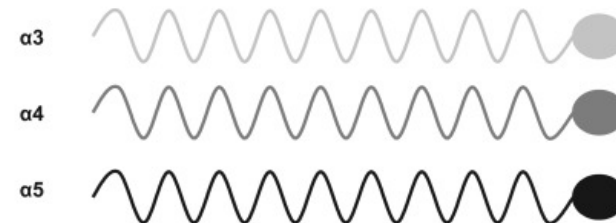
chromosomie X (COL4A5 i COL4A6)

Każde białko łańcucha alfa zawiera domeny kolagenowe, które mają resztyglicynowe, które są konieczne do powstania potrójnej spirali

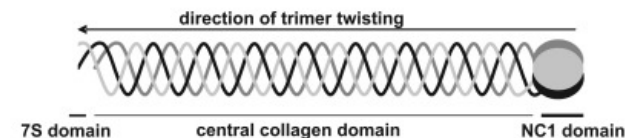
a) collagen IV α chain structure



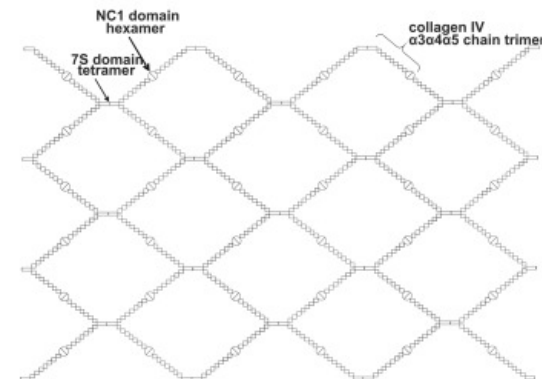
b) collagen IV α chains of the glomerular basement membrane



c) trimer of $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ chains



d) collagen IV structure in the basement membrane



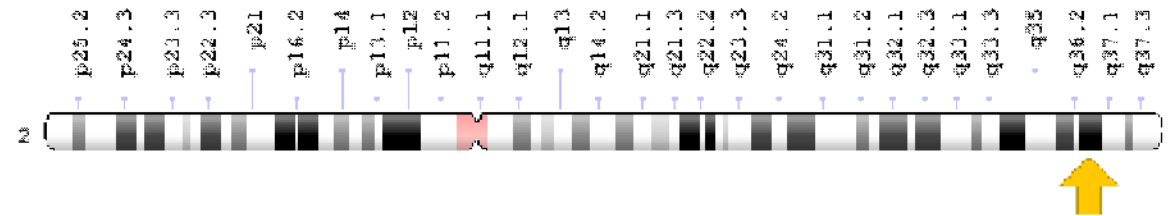
Pavĺína Plevová, Josef Gut, JanJanda

Familial hematuria: A review

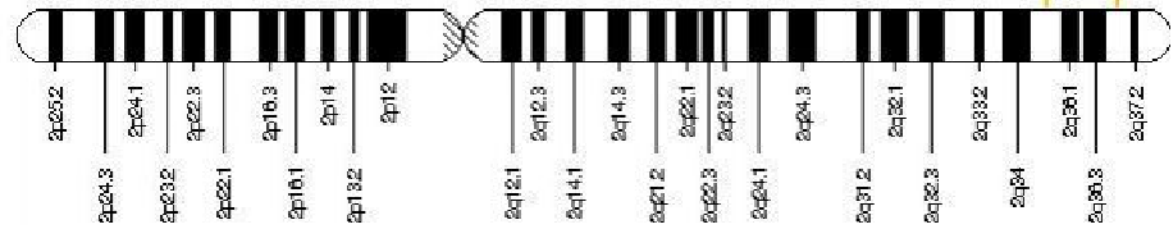
Medicine, Volume 53, Issue 1, 2017, 1–10

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medic.2017.01.002>

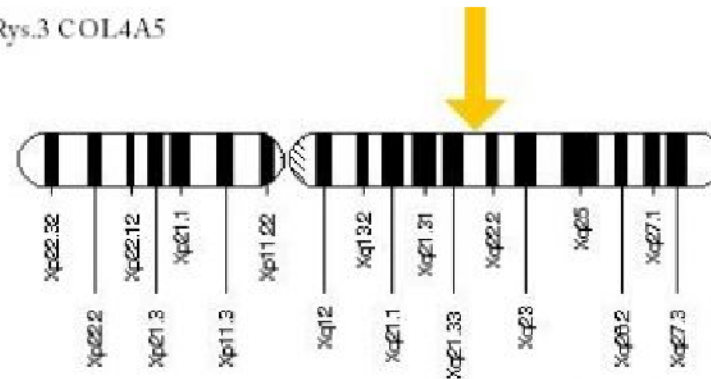
- Mutacje w genach COL4A3, COL4A4, COL4A5 których produktem są łańcuchy kolagenu typu IV alfa3, alfa4 lub alfa5 odpowiedzialne są za wystąpienie zespołu Alporta lub zespołu błon cienkich
- Mutacja genu COL4A1 (alfa 1) odpowiedzialna jest za wystąpienie zespołu HANAC

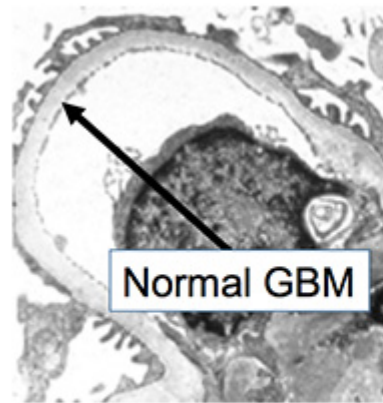


Rys.2 - COL4A4

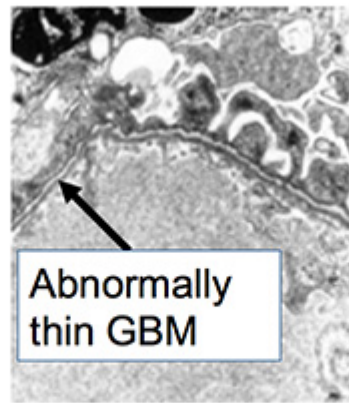


Rys.3 COL4A5





Normal



Thin Basement
Membrane Lesion



Alport Syndrome

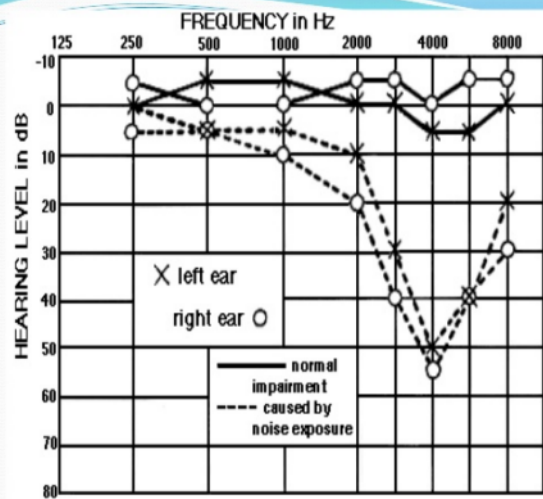


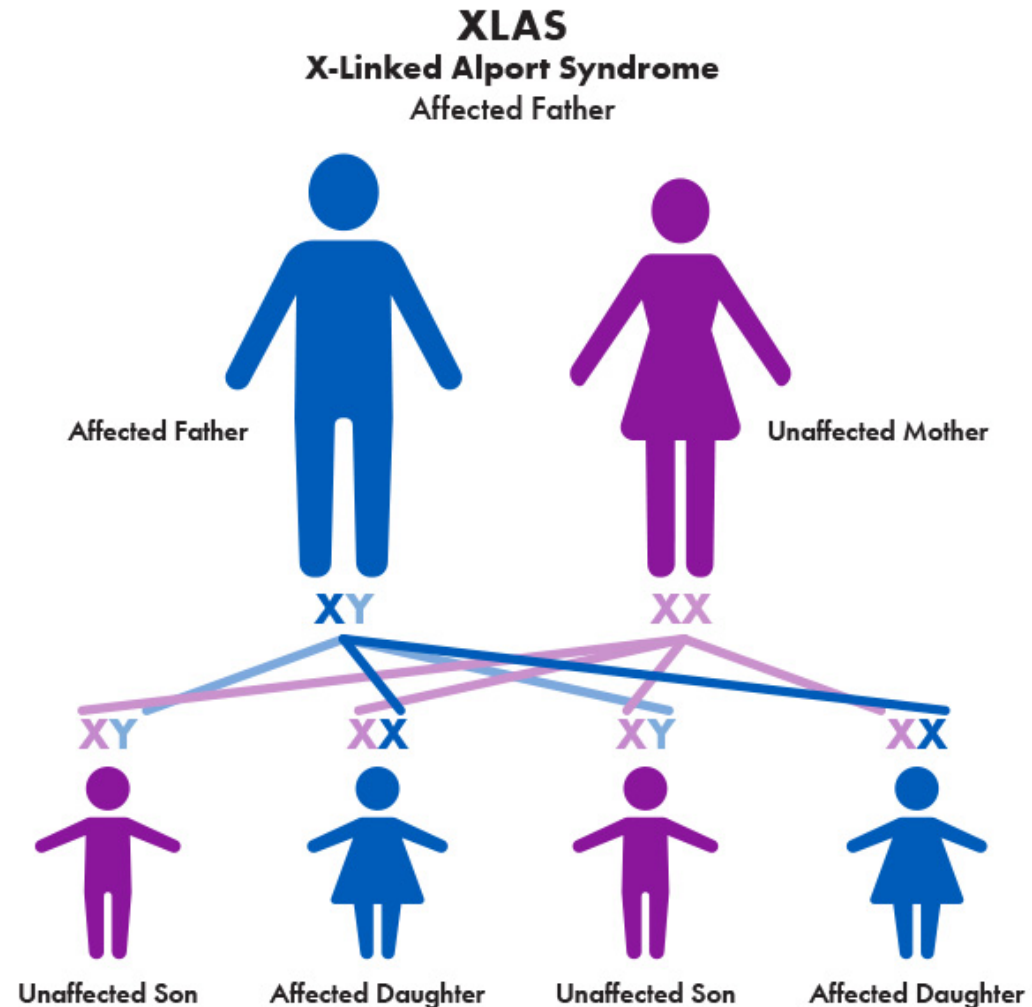
Figure 3. Anterior and posterior lenticonus in right (A) and left (B) eyes.

Zespół Alporta Dziedziczenie sprzężone z chromosomem X (XLAS)

- Najczęstsza mutacja - 80-85%
- Mutacja COL4A5 łańcucha 5 kolagenu typu IV

Jeśli chory ojciec

- synowie są zdrowi
- kobiety są nosicielkami
- 10 – 15% XLAS spontanicznych mutacji



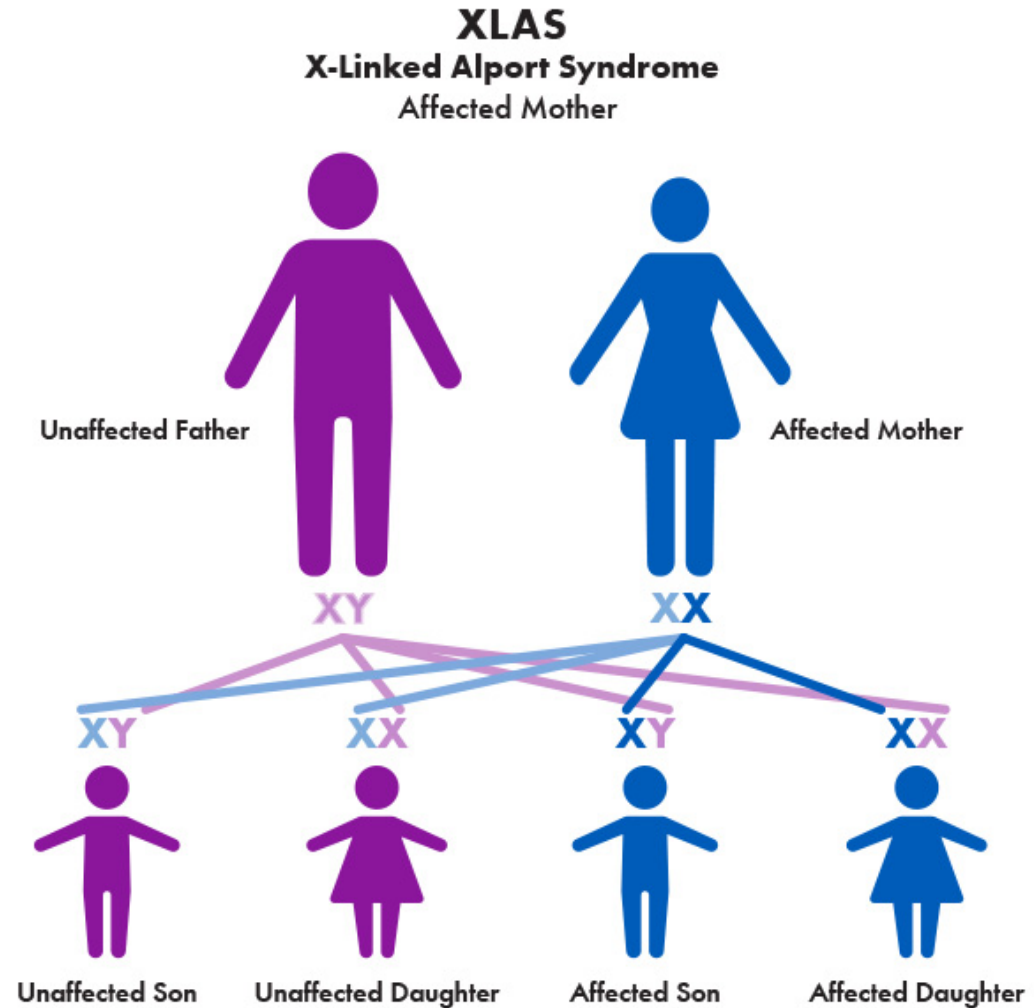
X is the gene from the Father that carries Alport Syndrome. All daughters will be affected and sons will not be affected.

Zespół Alporta

Dziedziczenie sprzężone z chromosomem X (XLAS)

Jeśli chora matka

- 50% szansa urodzenia chorego dziecka
- Wczesna niewydolność nerek u chłopców
- łagodniejszy przebieg choroby u dziewczynek ale także mogą rozwinąć PChN

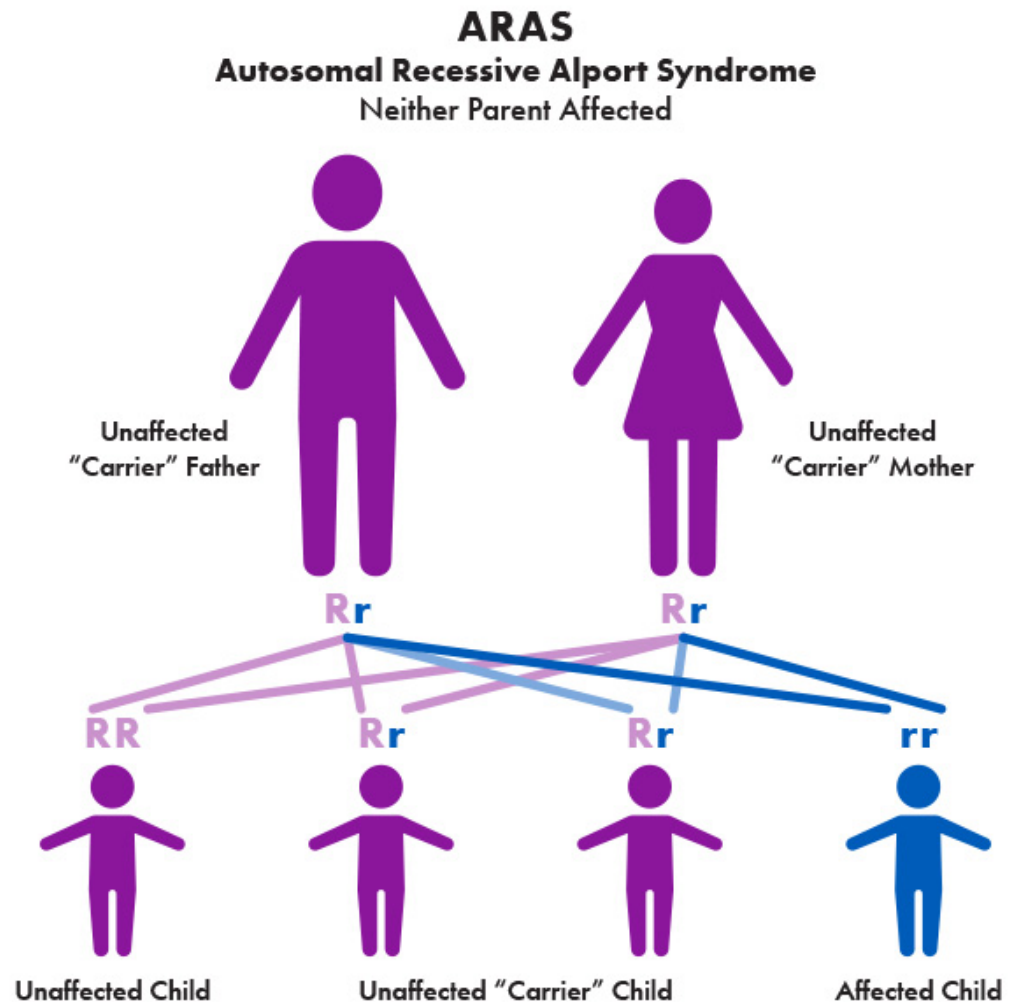


X is the gene from the Mother that carries Alport Syndrome. Each child will have a 50% probability of inheriting the Alport Syndrome gene from the affected Mother.

Zespół Alporta

Dziedziczenie autosomalnie recesywne

- Częstość 15%
- Mutacja w obrębie genu COL4A3 lub COL4A4
- Łańcucha alpha-3 lub alpha-4
- Rodzice zwykle mają krwinkomocz, bez postępu do PChN
- 25% szans na urodzenie chorego dziecka
- Przebieg podobny u kobiet i mężczyzn

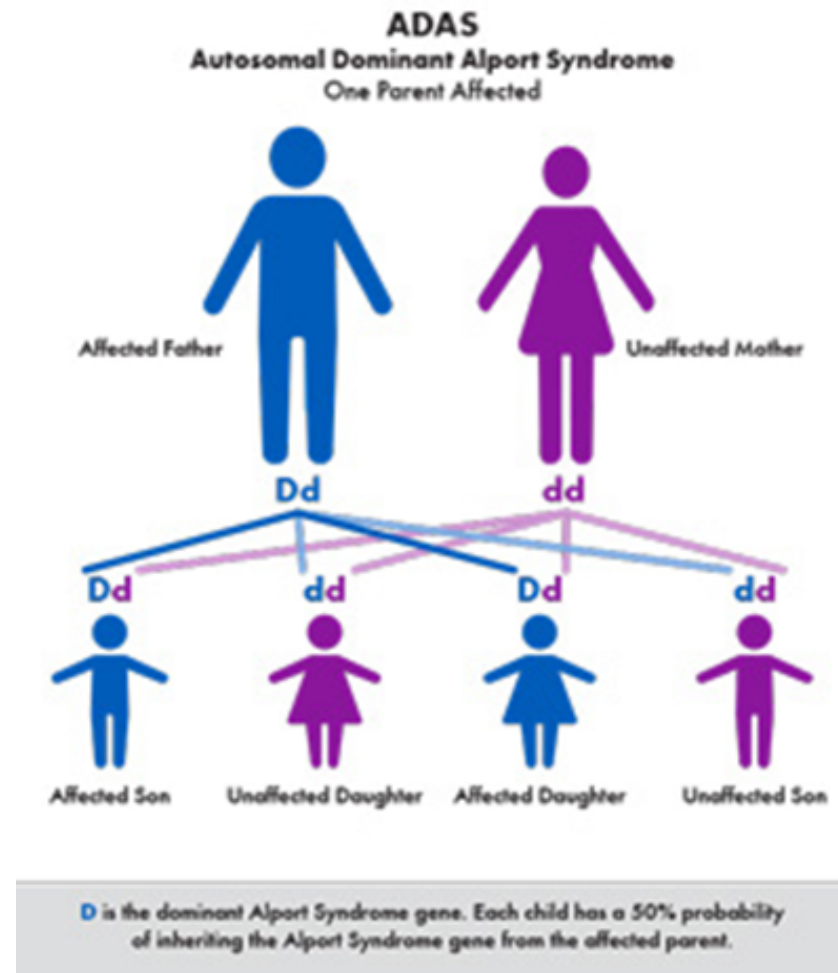


r is the recessive Alport Syndrome gene. Each child has a 25% probability of inheriting both **r** genes from each of their parents.

Zespół Alporta

Dziedziczenie autosomalnie dominujące (ADAS)

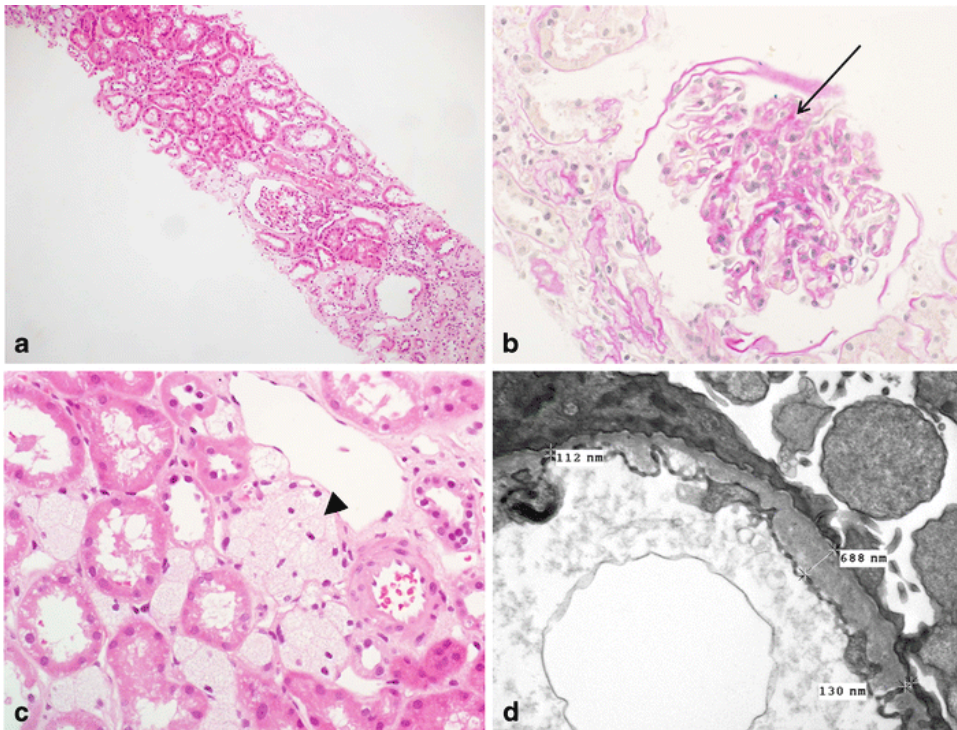
- Częstość 5%
- mutacja COL4A3 lub COL4A4
- PChN (niewydolność nerek po 40 rż), utrata słuchu
- Problemy okulistyczne rzadko
- Nie ma różnic w przebiegu choroby między chłopcami i dziewczynkami
- Mutacja jednej kopii COL4A3 lub COL4A4 powoduje zespół błon cienkich (TBMN)
- 50% szansa urodzenia chorego dziecka



Zespół cienkich błon **(nefropatia cienkich błon, łagodna rodzinna hematuria)**

- Cienkie błony podstawne u dzieci 200-250 nm
- Heterozygota (*COL4A3, COL4A4*)
 - *krwinkomocz*
 - *łagodny przebieg*
 - *bez objawów pozanerkowych*
- Homozygota *COL4A3, COL4A4*, lub *COL4A5*
 - krwinkomocz, białkomocz
 - postęp do PChN
- Przebieg zależy od genów modyfikujących

Biopsja nerki - 25 letnia kobieta z krwinkomoczem i niewielkim białkomoczem



Nefropatia cienkich błon

20 % atrofia cewek (a) pojedyncze kłębuszki z segmentalnym twardnieniem (b), komórki piankowate (c,); ME odcinkowe zcieńczenie błon z odcinkowym pogrubieniem (d).

Obraz ultrastrukturalny podobny do zespołu Alporta ale całość obrazu odpowiada TBMN Heterozygota, mutacja *COL4A3* (c.2083G> A zamiana glicyny w argininę) podobnie jak 5 członków jej rodziny, którzy mają krwinkomocz i/lub niewydolność nerek

Zespół HANAC

hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms, and muscle cramps syndrome

- Częstość nieznana opisano kilkanaście rodzin
- *Mutacja COL4A1*
- Dziedziczenie autosomalnie dominujące
- Objawy: angiopatia, krwinkomocz, tętniaki, skurcze mięśni (HANAC), postęp do PChN (?), torbiele w nerkach, tętniaki wewnątrzczaszkowe, kręte naczynia na dnie oka, wylewy do siatkówki, leukoencefalopatia, podwyższony poziom kinazy kreatynowej
- Biopsja nerki: pogrubienie i rozwarstwienie błony podstawnej torebki Bowmana, cewek i kapilar w śródmiaższu. Błony podstawne kapilar kłębuszka są prawidłowe

4 autosomalnie dominujące zespoły:

- anomalia May-Hegglin
- zespół Sebastiana
- Fechtnera
- Epsteina

wszystkie charakteryzują się makrotrombocytopenią

- Częstość 1:100 000 (?)
- Korelacja genotypu z fenotypem jest słaba, ta sama mutacja opisywana czasem w wielu rodzinach wykazujących różne objawy kliniczne
- glomerulopatia
- Wtręty w cytoplazmie leukocytów (Döhle-like bodies) -Fechtner
- Upośledzenie słuchu
- Zaćma (Fechtner)
- Progresja do PChN w młodym wieku – mechanizm nieznan

Zaburzenia związane z mutacją genu MYH9

Niekonwencjonalne miozyny

Chromosom 22q

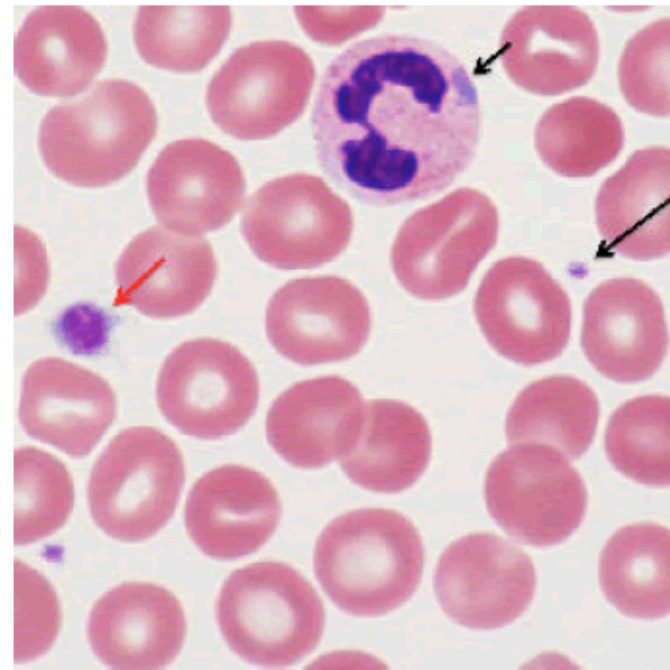
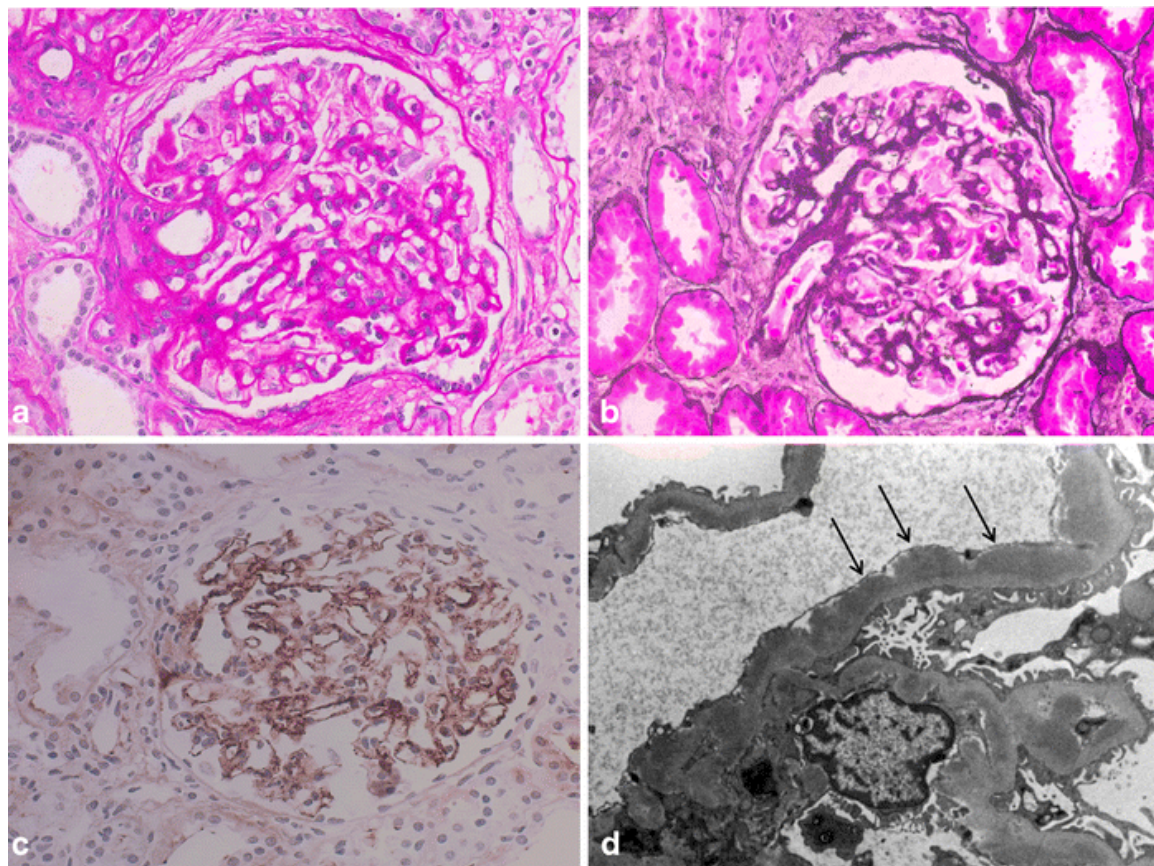


Figure 1: MYH9-related disorder with characteristic inclusion bodies in the neutrophils (small black arrow) and large platelets (red arrow). Normal- sized platelets are also seen (long black arrow).

Nefropatia CFHR5

(Complement factor H-related protein 5)

- 1:6000 wśród greków cypryjskich
- Mutacja w obrębie CFHR5
- Objawy: krwinkomocz, czasami z krwiomoczem
- Pomyłki z nefropatią IgA
- Postęp do SNN szczególnie u mężczyzn



Nefropatia CFHR5 27 letnia kobieta

Biopsja nerki: rozplem macierzy i komórek mezangium (a). Pogrubienie ścian naczyń (b), IF C3 silna reakcja w mezangium i wzdłuż błon podstawnych (c). ME elektronowo gęste złogi subendotelialne (d)

Choroba	Zygosity	Gen	SNN	
			Ryzyko wystąpienia	SNN wiek mediana
X-linked Alport (male)	Homozygota	COL4A5	>90 %	25
X-linked Alport (female)	Heterozygota	COL4A5	15 %	49
AR Alport	Homozygota	COL4A3/COL4A4	>90 %	15
AR Alport	Heterozygota	COL4A3/COL4A4	10 %	49
AD TBMN	Heterozygota	COL4A3/COL4A4	14 %	60
HANAC	Heterozygota	COL4A1	n/d	–
Epstein/Fechtner	Heterozygota	MYH9	30 %	15
CFHR5 nephropathy (male)	Heterozygota	CFHR5	80 %	49
CFHR5 nephropathy (female)	Heterozygota	CFHR5	20 %	56

Gale D How benign is hematuria? Using genetics to predict prognosis Pediatr Nephrol 2013

Podsumowanie

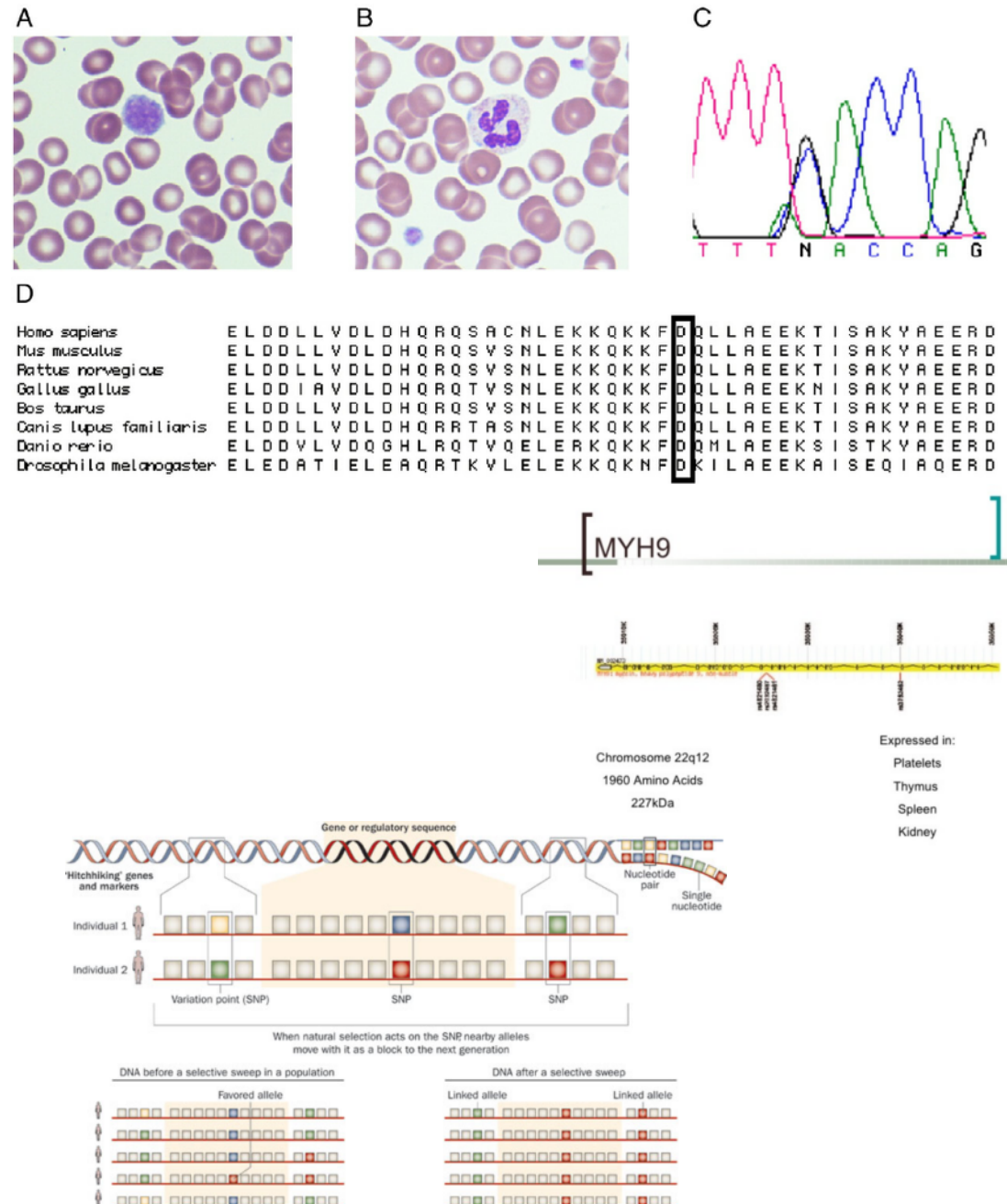
- Badania genetyczne u pacjentów z krwinkomoczem pozwalają rozpoznać chorobę i czasami ustalić rokowanie
- Ryzyko postępu do SNN wahasieę od 15% wśród heterozygot COL4A do ponad80 % u mężczyzn z nefropatią CFHR5 lub X-linked Alport
- W zespole HANAC można uniknąć poważnych powikłań krwotocznych u pacjentów z tętniakami wewnątrzczaszkowymi, wykonując profilaktyczne zabiegi neurochirurgiczne
- Badania genetyczne pozwalają uniknąć inwazyjnej biopsji nerki

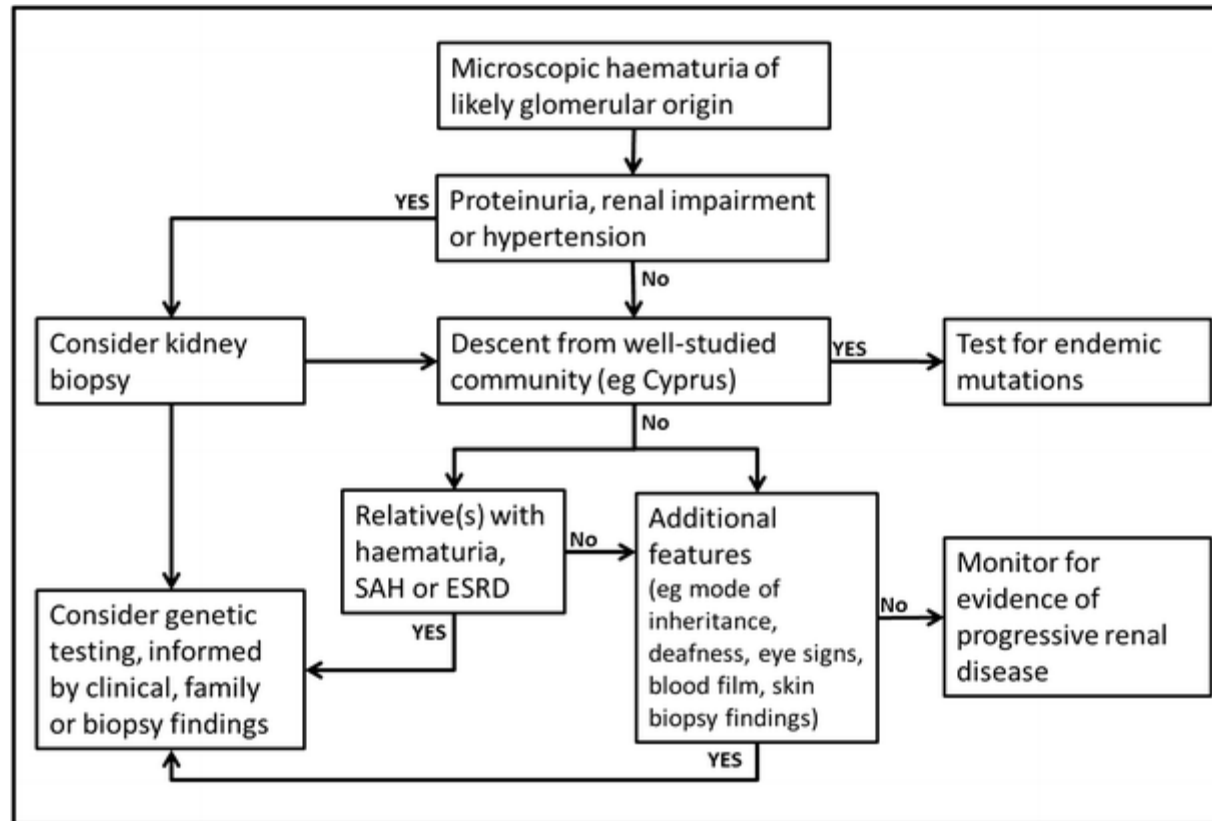
Dziękuję za uwagę

MYH9 -related disease

Features of MYH9 -related disease. Panels A & B are pictures of Leishman stained peripheral blood films from the patient exhibiting characteristics of May-Hegglin anomaly (MYH9 -related disease). Panel (A) illustrates a giant platelet. Panel (B) illustrates a typical neutrophil inclusion (Döhle body). Magnification is x1000. Panel (C) is the heterozygous G/C sequence variation (c.4523G N C) leading to p.D1447H that is the underlying...

Reduced variability in a specific genomic region can occur as a result of natural selection. Mutations that confer a selective advantage and increase reproductive success under certain environmental conditions will ultimately spread rapidly through a population (selective sweep). In the case of *APOL1*, the G1 and G2 mutations (which confer protection against infection with *Trypanosoma brucei rhodesiense*) seem to have undergone a selective sweep in the regions of Africa where this pathogen is present. This adaptive selection pressure also confers a 'hitchhiking'





Approach to diagnosis in a patient with microscopic hematuria of likely glomerular origin. An invasive kidney biopsy is usually indicated if there is coexisting proteinuria, hypertension, or renal impairment. Testing for endemic mutations can provide an effective way of making a firm diagnosis, depending on the ethnic origin of the patient. The choice of which gene(s) to test depend on the clinical features in both the patient and their family, underscoring the need for detailed family assessment in this situation. SAH, subarachnoid hemorrhage; ESRD, endstage renal disease Gale D How benign is hematuria? Using genetics to predict prognosis *Pediatr Nephrol* 2013