

Profil kliniczny i genetyczny pacjentów z cystynurią w Polsce – analiza danych z rejestru POLtube.

Marcin Tkaczyk

POLTUBE: Katarzyna Gadomska-Prokop, Kinga Musiał, Katarzyna Zachwieja,
Jan Zawadzki, Iga Załuska-Leśniewska, Katarzyna Jobs, Anna Rogowska-Kalisz, Aleksandra
Krzemień, Przemysław Sikora, Bodo Beck, Marcin Zaniew

Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii ICZMP w Łodzi

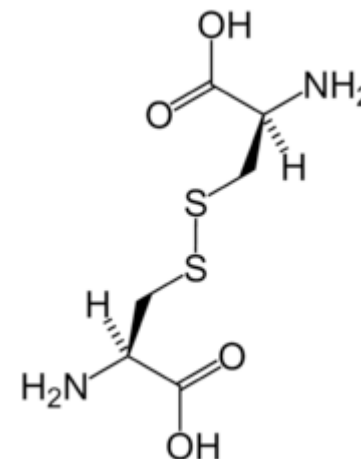
Wprowadzenie

Cystunuria (OMIM 220100) jest genetycznie uwarunkowaną tubulopatią prowadzącą do wytwarzania złogów w drogach moczowych.

Przyczyną choroby jest zaburzenie funkcji białka transportowego w cewkach bliższych dla aminokwasów dwuzasadowych i obojętnych.

Defekt polega na zaburzeniach reabsorpcji dla cystyny, lizyny, ornityny i argininy w komórkach cewek bliższych oraz komórkach nabłonka przewodu pokarmowego.

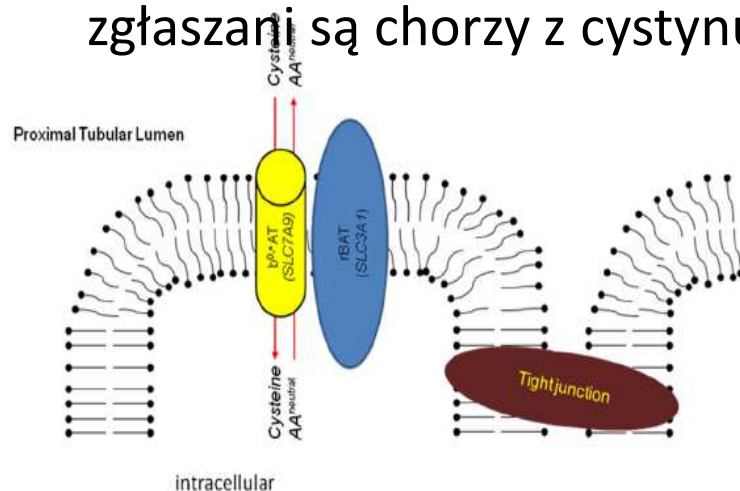
Nadmierna sekrecja lizyny, ornityny i argininy przebiega łagodnie, jedynie cystyna ma wydatną tendencję do precypitacji.





Epidemiologia cystynurii u dzieci

- Szacuje się zapadalność na cystynurię na 1:7000 noworodków (1:2500 do 1:100 000).
- Cystynuria w różnych populacjach odpowiada za przyczynę 1-6% kamicy u dzieci.
- Istnieją doniesienia o obrazie klinicznym cystynurii u dzieci w wybranych krajach w tym z Polski.
- POLTUBE jest jedynym aktywnym rejestrem w Polsce, do którego zgłaszani są chorzy z cystynurią z naszego kraju.



CYSTYNURIA 1 - SLC3A1

CYSTYNURIA NON-1 - SLC7A9





Cel badania

- POL-tube pozwala na prowadzenie badań prospektywnych typu rejestrowego.
- Celem badania była ocena profilu genetycznego i początkowej prezentacji klinicznej dzieci zgłoszonych do POL-tube.
 - podłoża genetycznego
 - danych klinicznych przy rozpoznaniu
 - oceny biochemicznej w tym wydalania cystyny
 - kluczowych elementów leczenia i profilaktyki wytwarzania złogów





Grupa badana

- W badaniu uczestniczyło osiem ośrodków nefrologii dziecięcej
 - Wrocław
 - Gdańsk
 - Katowice
 - Kraków
 - Lublin
 - Łódź
 - Poznań
 - Warszawa

Grupa badana składała się z 22 osób – 13 płci żeńskiej, 9 męskiej

Wiek przy rozpoznaniu klinicznym: 52 miesiące (zakres: 3-207 m.).

Wiek rozpoznania genetycznego: 126 miesięcy (24-278 m.)





Metodyka

-

Wywiad rodzinny i chorobowy

Objawy kliniczne

Charakterystyka biochemiczna w chwili rozpoznania

Leczenie zabiegowe i farmakologiczne stosowane u chorych.

Wyniki diagnostyki biochemicznej

Ocena defektu genetycznego metodami techniką MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) oraz sekwencjonowania genów.



Wyniki

- Cystynurię w badanej grupie rozpoznawano w oparciu o objawy kliniczne oraz badanie jakościowe próbki moczu w próbie z nitroprusydkiem sodu.

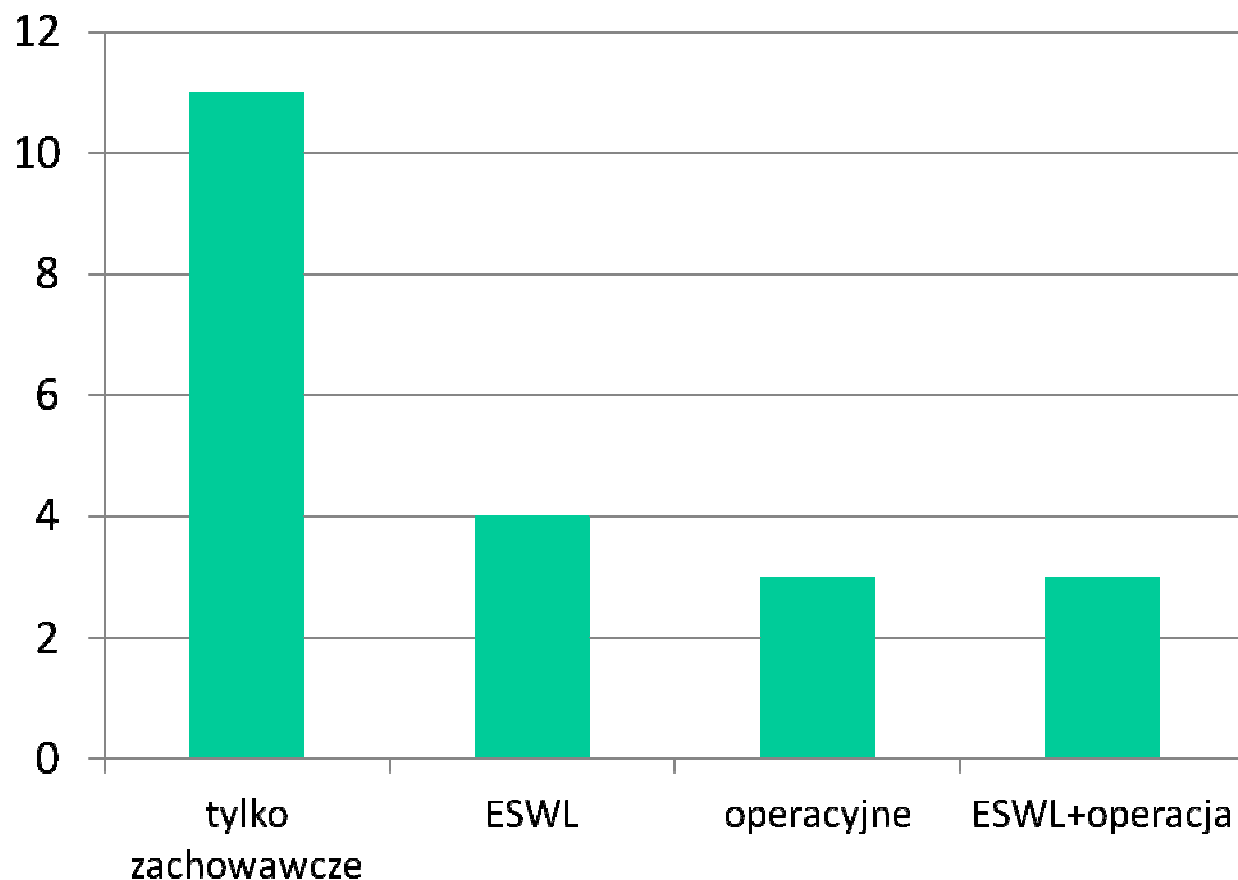


Ostre uszkodzenie nerek wystąpiło u 1/22 chorych



Interwencje urologiczne

- Połowa chorych miała wykonywane interwencje urologiczne w okresie przed rozpoznaniem klinicznym, a tym bardziej genetycznym.
- Po postawieniu diagnozy w 12 miesięcy żadne z dzieci nie wymagało interwencji chirurga.



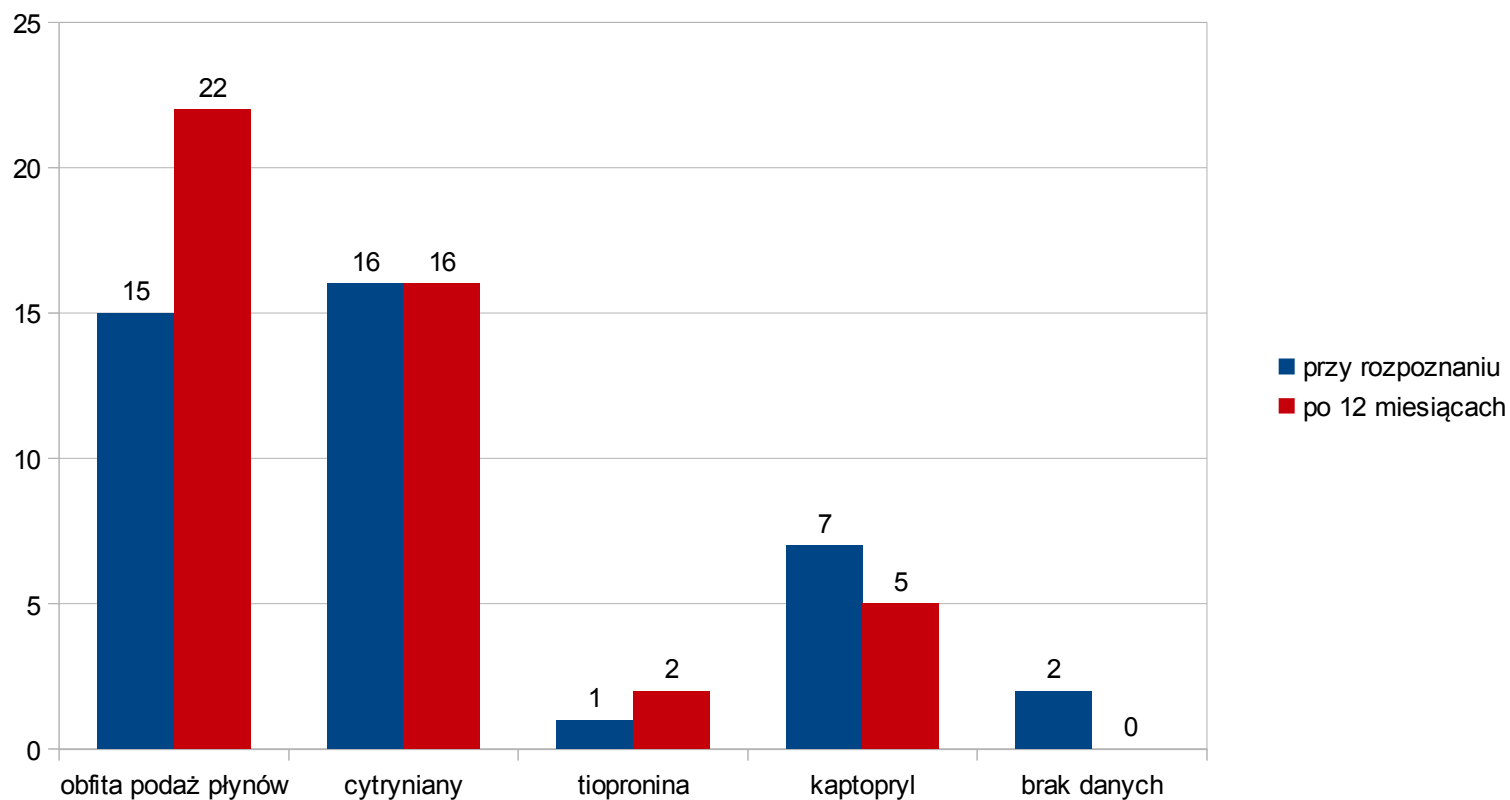


Wyniki analizy biochemicznej

	Grupa badana
Dobowe wydalanie cystyny [mg/g]	707 (52-1545)
eGFR (ml/min/1.73 BSA)	118 (81-187)
Kalciuria mg/kg/d	2,1 (0,2-4,67)
Magnezuria mmol/kg/d	0,23 (0,04-1,11)
Citraturia	Oznaczona u 2/22

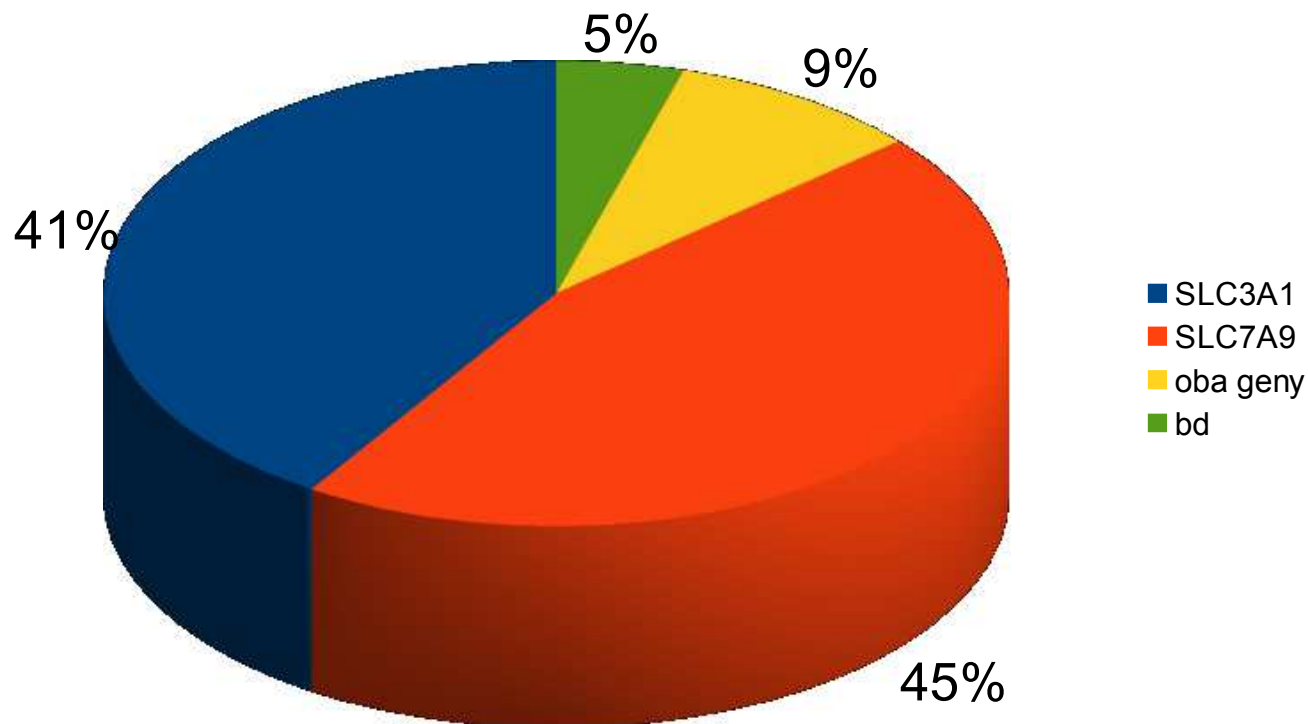


Leczenie zachowawcze po rozpoznaniu





Diagnostyka genetyczna



- Gen SLC3A1 koduje glikoproteinę rBAT, będącą podjednostką transportera aminokwasów nabłonka kanalików proksymalnych jelita cienkiego. Zlokalizowany jest na chromosomie 2 (2p21)
- Gen SLC7A9 koduje podjednostkę transportera błonowego cystyny, o nazwie bo,+AT. Jest zlokalizowany na chromosomie 19 (19q13).





Diagnostyka genetyczna

GEN SLC3A1		GEN SCL7A9	
c.1640C>T, p.Ser547Leu	c.2019C>A, p.Cys673Ter	c.857C>T, p.Ser286Phe (het)	c.1305G>A, p.Trp435Ter (het)
c.424C>G, p.Leu142Val	c.789T>G, p.Ser263Arg	Delecja SLC7A9 complet	c.604+2T>C (het)
c.1084C>T, p.Arg362Cys	Duplikacja Exons 5-9	c.419T>C, p.Phe140Ser (het)	c.368C>T, p.Thr123Met (het)
Delecja Exony 1-5 (het)	c.1094G>A, p.Arg365Gln	c.955G>A, p.Gly319Arg (het)	c.313G>A, p.Gly105Arg (het)
c.765+1G>A (het)	c.845A>G, p.Gln282Arg (het)	c.313G>A, p.Gly105Arg (hom)	c.604+2T>C (het)
Duplikacja Exon 5-9	Delecja Exon 1-7 (het)	c.422A>G, p.Tyr141Cys (het)	c.313G>A, p.Gly105Arg (het)
		c.583G>A, p.Gly195Arg (het)	c.368C>T, p.Thr123Met (het)
		c.604+2T>C (het)	c.671C>T, p.Ala224Val (het)
		c.694delT, p.Tyr232Metfs*32 (het)	c.1445C>T, p.Pro482Leu (het)
		c.1252A>C, p.Thr418Pro (het)	
SWIAT			
	p.Met457Thr (29%)	p.Gly105ARG (20%)	

Nie wykryto znamiennej częstotliwości występowania, którejkolwiek z mutacji.





Podsumowanie

Dzieci chorujące na cystynurię w Polsce zapisane do rejestru POLtube są diagnozowane w większości poniżej 10 roku życia.

Diagnostyka w wyniku poradnictwa genetycznego jest rzadka.

Objawy początkowe skłaniające do diagnostyki u dzieci to kamica i zakażenia układu moczowego.

Profil mutacji genetycznych w populacji POLtube nie jest zgodny z rozkładem alleli w innych populacjach a mutacje z równą częstością dotyczą genów odpowiedzialnych za cystynurię I jak non-I.

Postępowanie zachowawcze zmniejsza liczbę powikłań i interwencji chirurgicznych już w rocznej obserwacji.

Nefrolodzy najczęściej stosowali obfitą podaż płynów oraz leczenie cytrynianami. Stosowanie tioproniny (od 2014) nie jest szerokie.

