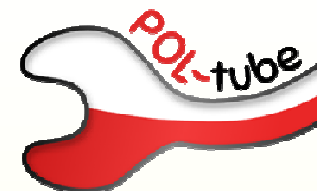




Specjalistyczny Zespół Opieki Zdrowotnej
nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu



Charakterystyka dzieci z chorobą Denta w Polsce

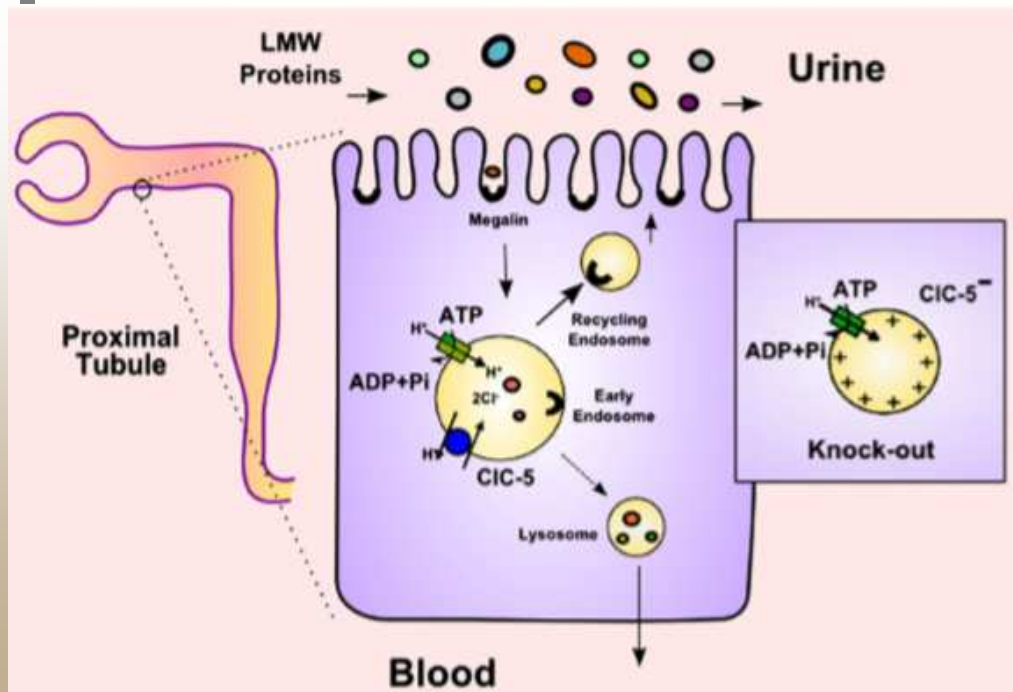
Marcin Zaniew, Małgorzata Mizerska-Wasiak, Iga Załuska-Leśniewska, Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, Anna Moczulska, Anna Niemirska, Hanna Szymanik-Grzelak, Dariusz Runowski, Piotr Adamczyk, Danuta Zwolińska, Anna Wasilewska, Jan Zawadzki, Beata Lipska-Ziętkiewicz, Franz Schaefer, Krzysztof Pawlaczyk, Przemysław Sikora, Michael Ludwig, Maria Szczepańska; POLtube

Zabrze, 11-13 Maja 2017r.

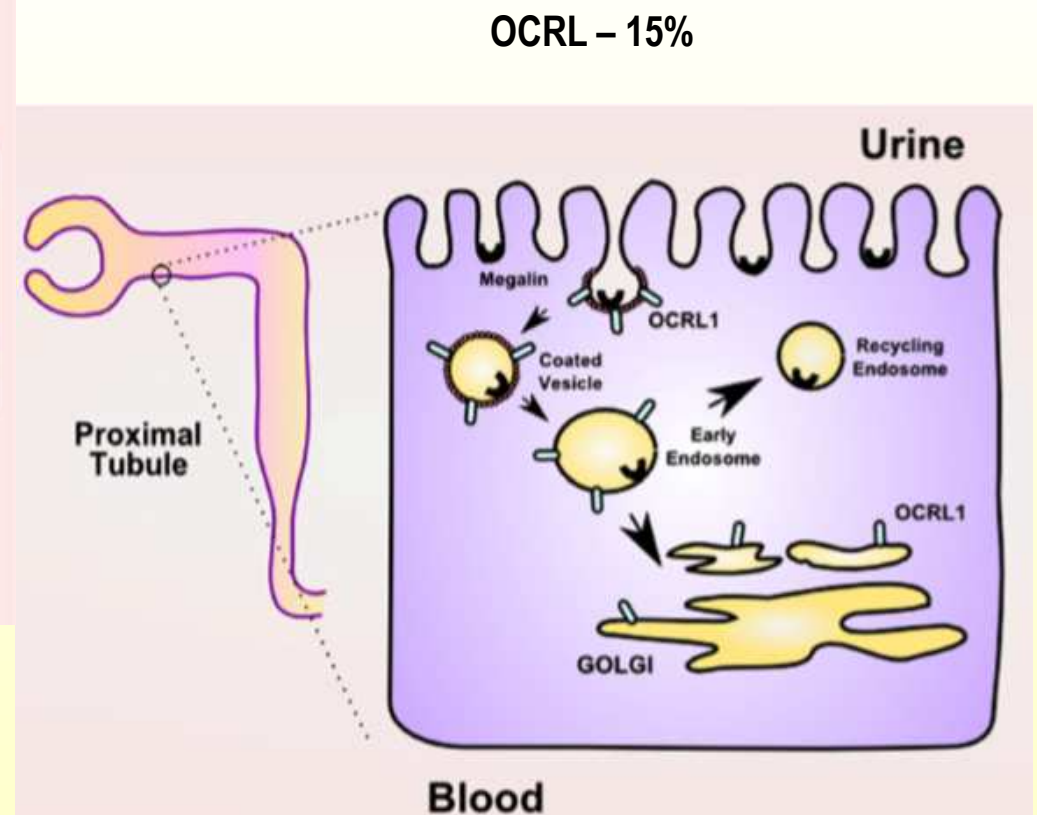
Wprowadzenie

- Choroba Denta (ch.D) jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną chorobą, która cechuje się zaburzeniami czynności kanalików proksymalnych o różnym nasileniu, występowaniem kamicy nerkowej i/lub nefrokalcynozy oraz postępującym uszkodzeniem nerek.
- Progresji do schyłkowej niewydolności nerek występuje między 3 i 5 dekadą życia w 30-80% dotkniętych mężczyzn.
- ch.D typu 1 (ok. **60-70%**), ch.D typu 2 (**15%**). Obie typy choroby są spowodowane przez mutacje genów zlokalizowanych na chromosomie X, odpowiednio genu CLCN5 (typ choroby Dent 1) lub OCRL (choroba Dent typu 2).
- U około **15%** pacjentów z fenotypem odpowiadającym ch. D nie posiada mutacji w CLCN5 i OCRL, wskazując na zaangażowanie innych genów.

Schemat zaburzeń w cewce proksymalnej związanych z defektem genu *CLCN5* i *OCRL*



CLCN5 - 60-70%



Kryteria klinicznego rozpoznania ch.D

Kryteria wg Hoopes (*Kidney Int*, 2004) – detection rate 75-90%

-LMWP (białkomocz cewkowy)

-Hiperkalciuria

-Oraz krwinkomocz, nefrokalcynoza/kamica nerkowa, niewydolność nerek, hipofosfatemia.

Hoopes RR, Raja KM, Koich A, Hueber P, Reid R, Knohl SJ, Scheinman SJ. Evidence for genetic heterogeneity in Dent's disease. Kidney Int 2004; 65:1615-1620.

Wprowadzenie - leczenie

- Suplementacja K, P, wit. D3
- Diuretyki tiazydowe mogą być stosowane do leczenia hiperkalciurii (działania uboczne: hipowolemia i hipokaliemia) *Raja KA et al. Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13:2938-2944*
Blanchard A et al. Effect of hydrochlorothiazide on urinary calcium excretion in Dent disease: an uncontrolled trial. Am J Kidney Dis 2008; 52:1084-1095)
- Stosowanie cytrynianu potasu – dieta bogata w cytryniany opóźnia postęp choroby nerek (doświadczenia na modelu mysim) *Cebotaru V et al. High citrate diet delays progression of renal insufficiency in the CIC-5 knockout mouse model of Dent's disease. Kidney Int 2005; 68:642-652)*
- Brak danych dotyczących korzyści ze stosowania ACEi (*Van Berkel Y et al. Proteinuria in Dent disease: a review of the literature. Pediatr Nephrol 2016 Oct 18*)
- Korzyści ze stosowania suplementacji fosforanów ??? (<https://www.rarediseasesnetwork.org>)

□ *Cel*

Analiza fenotypowo-genotypowa dzieci z ch.D w populacji polskiej.

□ *Metodyka i pacjenci*

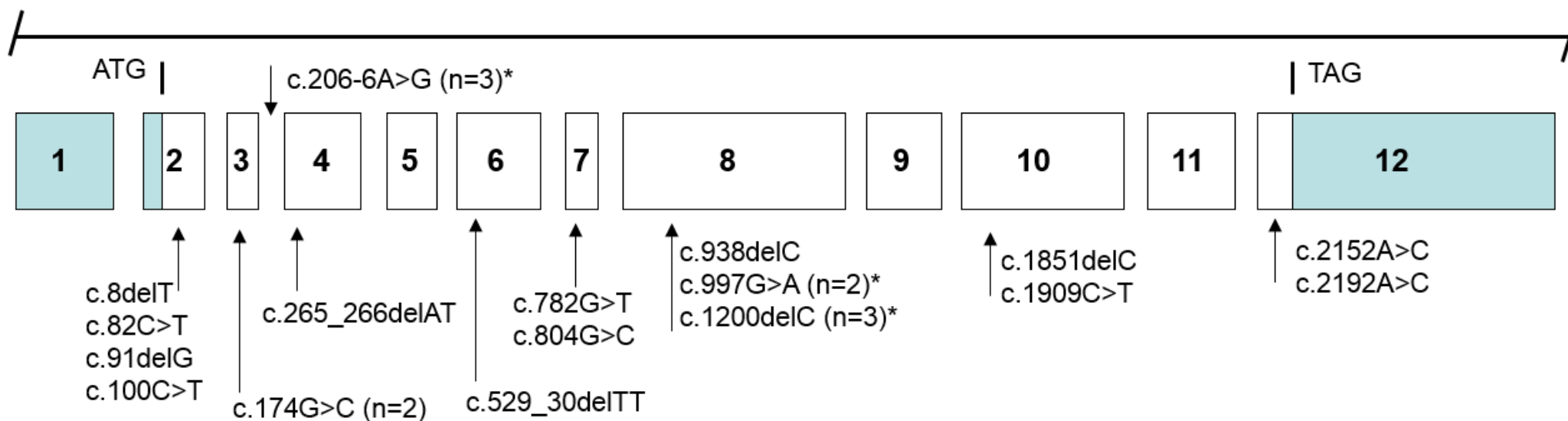
Przeprowadzono analizę danych klinicznych oraz genetycznych **24 chłopców** z ch. D (z 19 rodzin), których dane zgromadzono w ramach polskiego rejestru tubulopatii (POLtube) w latach 2012-2016.

□ *Wyniki*

- Mediana wieku rozpoznania klinicznego - 3.7 lat (zakres: 0.3-12.4); mediana wieku dla follow-up 10 lat (zakres: 4-27, n=16).
- Mediana rozpoznania molekularnego – 7 lat (zakres: 0.6-26); rozpoznanie opóźnione o 1 rok (zakres: 0-21),
- Kliniczna manifestacja - **54% białkomocz**; niskorosłość – 2, poliuria – 2, wrodzone wodonercze – 1

Rodzaj mutacji genu *CLCN5* u 23 Polskich pacjentów z ch.D

chromosome Xp11.23/p11.22



CLCN5 – 23 dzieci (95.8%); *OCRL* – 1 pacjent (4.2%)

Częstość zaburzeń u Polskich pacjentów z mutacjami genu *CLCN5* (choroba Denta typ 1; n=23), porównanie z pacjentami z Francji (Kidney Int 2016).

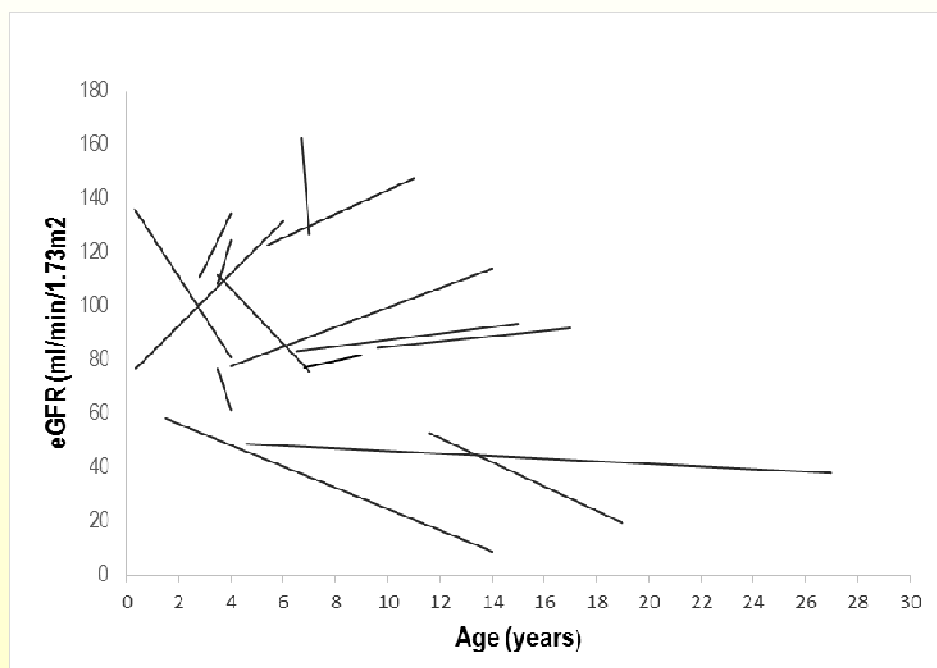
	French cohort (n=108)	Polish cohort (n=23)
Age of clinical diagnosis [median (range)]	11 (5-21) years	3.7 (0.3-12.4) years
Tubular proteinuria	93/93 (100%)	15/15 (100%)
Hypercalciuria	81/88 (92%)	19/22 (86%)
Nephrolithiasis	24/74 (32%)	3/23 (13%)
Nephrocalcinosis	44/104 (42%)	13/23 (56%)
Aminoaciduria	16/32 (50%)	1/11 (9%)
Hypouricemia	19/30 (63%)	5/21 (24%)
Hypokaliemia	31/70 (44%)	1/23 (4%)
Hypophosphatemia	-	9/23 (39%)
Hyperphosphaturia	-	7/17 (41%)
Glycosuria	26/58 (45%)	2/23 (9%)
Acidosis	9/54 (17%)	4/22 (18%)
Incomplete Fanconi syndrome	51/70 (73%)	11/23 (48%)
Complete Fanconi syndrome	8/70 (11%)	0/23 (0%)
Rickets	14/75 (19%)	2/23 (9%)
Failure-to-thrive	12/40 (30%)	5/22 (23%)

Białkomocz. Wyniki biopsji nerki u 5 dzieci z ch.D

- Białkomocz dobowy (n=15) 39.5 mg/kg/24 h (zakres: 14.5-113.4); u 3 dzieci (20%) białkomocz nerczycowy
- **Analiza białek cewkowych w moczu - u 16 dzieci (67%) !!!**

ID	Age of biopsy	Proteinuria	Albuminemia	Glomeruli, n	Light microscopy	Immunofluorescence	Electron microscopy	Immunosuppressive therapy
F9*	8 years	60 mg/kg/24 h	NA	40	FSGS (sclerosis in 3/40)	IgM (+)	NA	none
F14	7 months	150 mg/kg/24 h (P/Cr ratio 11 mg/mg)	50 g/l	NA	Minimal change disease	NA	foot-process effacement	prednisone alone
F17.1	10 months	P/Cr ratio 4 mg/mg	47 g/l	20	FSGS (sclerosis in 1/20)	no changes	foot-process effacement	none
F19.1	5 years	1.3 g/l	40 g/l	NA	Mesangial proliferation	NA	foot-process effacement	prednisone alone, Mendoza regimen, cyclophosphamide
F19.2	2 years	1.8 g/l	38 g/l	9	FSGS (sclerosis in 1/9)	NA	NA	none
*re-biopsy (2 years earlier mesangial proliferation)					FSGS, focal-segmental glomerulosclerosis; P/Cr ratio, protein-to-creatinine ratio; NA, not available			

Przewlekła choroba nerek – zmiany eGFR w czasie

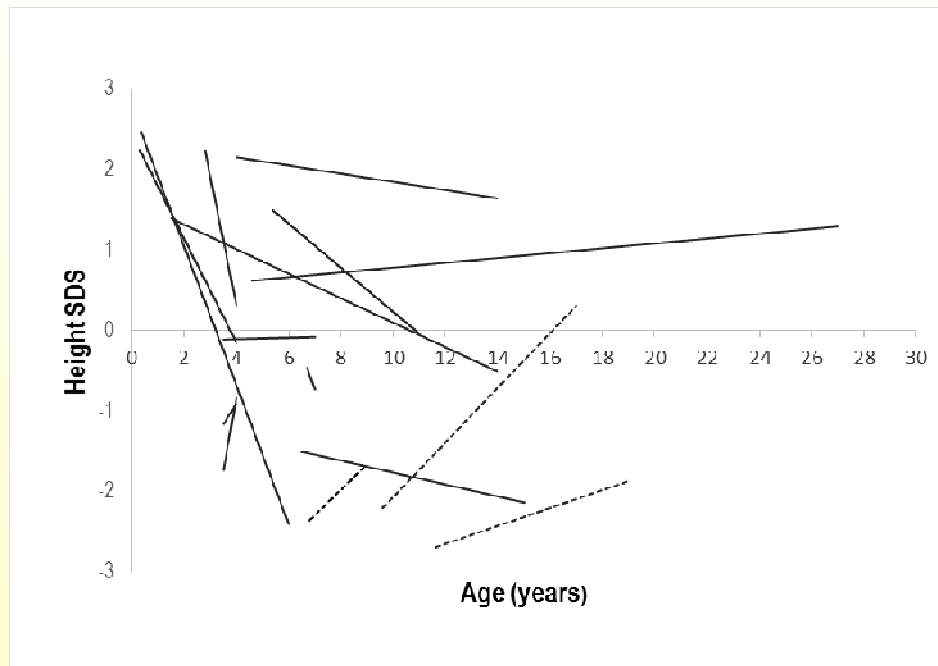


84 vs 87 ml/min/1.73 m², p=0.95

	Rozpoznanie	Obserwacja
eGFR	84 ml/min/1,73m ²	87 ml/min/1,73m ²
CKD st II	6	4
CKD st III	3	2
CKD st IV	0	1
ESRD	0	1 (leczony APD)

CKD < II stadium - 9 (45%)

Wzrost – zmiany SDS wzrostu w czasie obserwacji



- Niedobór wzrostu u 5/24 (21%) w chwili rozpoznania oraz w obserwacji u 3/16 (18.8%)
- 3 dzieci leczona hormonem wzrostu
- Istotna statystycznie zależność pomiędzy wzrostem a stężeniem fosforanów ($r=0.46$, $p<0.05$).

-0.46 vs -0.62, $p=0.46$

Leczenie, a % pacjentów z poszczególnymi zaburzeniami

% zaburzeń	leczenie	rekomendacje
Białkomocz – 100%	ACEi – 37.5%	???
Hiperkalciuria – 87%	Hydrochlorothiazyd - 42%	TAK Gdy kamica nerkowa
Hipofosfatemia – 37.5%	Supl. Fosforanów - 12.5%	TAK
Kwasica - 17%	Cytrynian K – 4.2%	Raczej TAK
Niedobór wit. D3 (< 30 ng/ml) – 75%	Wit. D3 – 12,5%	TAK
Niskorosłość - 21%	GH - 12.5%	???

21% pacjentów bez leczenia

Dyskusja – Nefrokalcynoza a progresja PChN w chorobie Denta-1

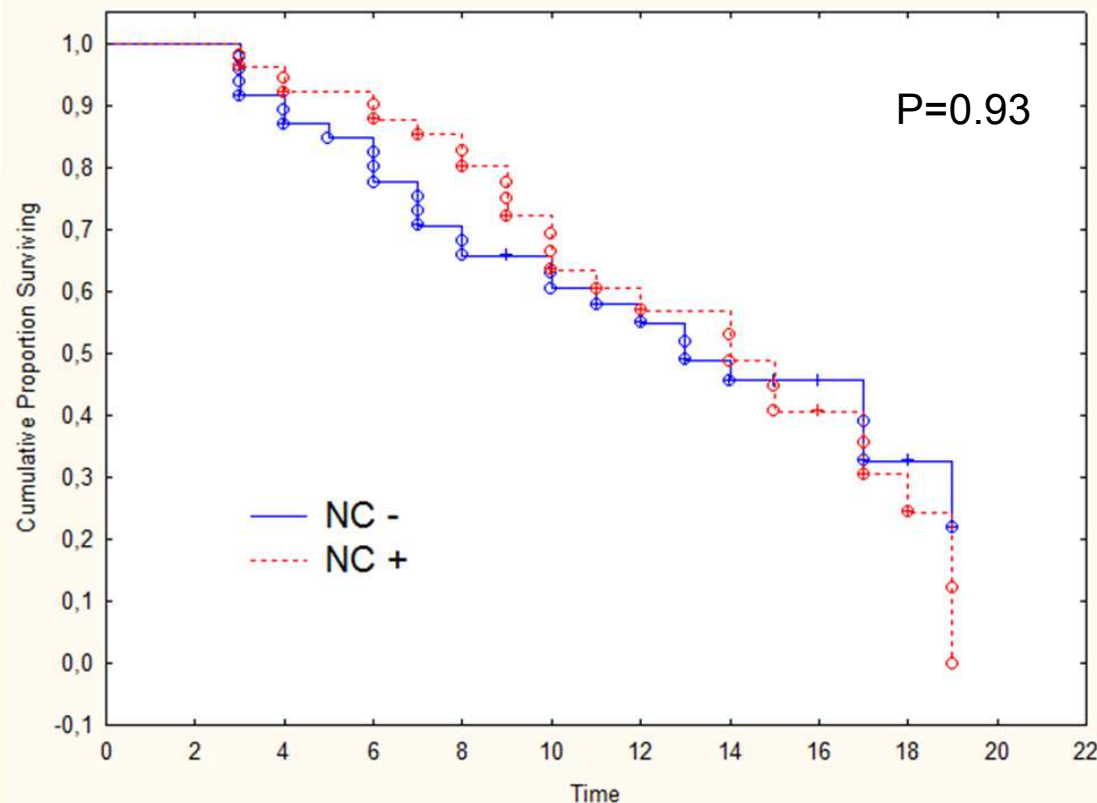
Grupa badana – n=118;

- Nefrokalcynoza u 62 chorych (44 przy rozpoznaniu i 18 w obserwacji)
- Wiek rozpoznania NC – 13.4 lat [IQR: 7.1, 25.0]
- NC+ vs NC- (–1.6 [95 % CI: –2.4; –0.8]) vs –1.0 [95 % CI: –2.0; –0.1] mL/min/1.73 m²/rok, **p = 0.14**

Nefrokalcynoza nie jest czynnikiem ryzyka szybszej progresji PChN

Blanchard A, Curis E, Guyon-Roger T et al. Observations of a large Dent disease cohort. *Kidney Int* 2016; 90(2):430-439.

Dyskusja – Nefrokalcynoza a PChN u pacjentów z mutacjami OCRL



N=100
NC- 47%
NC+ 53%

Zaniew M, Bökenkamp A, Kołbuc M et al. Long-term renal outcome in children with *OCRL* mutations: retrospective analysis of a large international cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2016 Oct 5.

Patients censored at CKD stage 3 (< 60 ml/min/1.73 m²)

Dyskusja – kryteria klinicznego rozpoznania ch.D

Kryteria wg Hoopes (*Kidney Int*, 2004) – detection rate 75-90%

-LMWP (białkomocz cewkowy)

-Hiperkalciuria

-Oraz krwinkomocz, nefrokalcynoza/kamica nerkowa, niewydolność nerek, hipofosfatemia.

Kryteria „japońskie” (*Sekine T et al. NDT 2015*) - detection rate 84%

-LMWP (białkomocz cewkowy)

-Negatywny wywiad w kierunku mitochondrialnych, polekowych zaburzeń cewek proksymalnych.

Table 5. Comparison of main clinical data of Japanese Dent patients and those reported so far

Clinical/biochemical characteristics	Previously reported data: Dent-1*	Dent disease in Japan (incidence/determined)			
		Total	Dent-1	Dent-2	Dent-NI
LWMP	100 (%)	100% (86/86)	100% (61/61)	100% (11/11)	100% (14/14)
Hypercalciuria	89 (%)	51% (37/73)	46% (25/54)	70% (7/10)	56% (5/9)
Nephrocalcinosis	76 (%)	35% (26/75)	38% (20/53)	10% (1/10)	42% (5/12)
Renal failure	42 (%)	8% (6/74)	8% (4/53)	0% (0/10)	18% (2/11)
Rickets/osteomalacia	33 (%)	2% (2/86)	0% (0/61)	9% (1/11)	7% (1/14)

Wnioski

1/ U dzieci w populacji polskiej defekt genu *CLCN5* jest główną przyczyną ch.D, a jedynym stałym objawem był białkomocz (cewkowy).

2/ Obecność izolowanego białkomoczu (u chłopców), bez względu na jego nasilenie, jest wskazaniem do oznaczanie białek drobnocząsteczkowych w moczu, których obecność może wskazywać na ch.D.

***Podziękowania dla Prof. Michaela Ludwig i jego Zespołu,
Bonn, Niemcy***

