

Malattia di Dent: dalla diagnosi alla ricerca

00003

Autori

Licia Peruzzi
Franca Anglani (redattore)

Contenuti

1. Abstract
2. LA SINDROME DI DENT: breve inquadramento
3. SCOPO DELLA PROCEDURA: diagnosi e ricerca
4. UTILITA' DELLA PROCEDURA
5. DEFINIZIONI
6. FLOW CHART DIAGNOSTICA
7. PARTECIPAZIONE AL REGISTRO INTERNAZIONALE
8. MATERIALE DI SUPPORTO
9. Bibliografia
10. FEED BACK

Abstract

release 1 pubblicata il 15 aprile 2011 18:46 da Licia Peruzzi

La malattia di Dent è una nefropatia ereditaria X-linked recessiva, caratterizzata da proteinuria a basso peso molecolare (LMWP), ipercalciuria, difetti della funzione del tubulo prossimale tipo Fanconi, nefrolitiasi o nefrocalcinosi, sia nell'adulto che nel bambino.

(vedi anche l'inquadramento della malattia nella procedura: [Guida alla diagnosi di malattie renali genetiche](#))

La malattia è causata nel 60% dei pazienti da mutazioni del gene CLCN5, codificante per il canale del cloro 5, nel 25% del gene OCRL1, le cui mutazioni sono responsabili anche della sindrome di Loewe, e nel 15% dei casi da mutazioni di geni non ancora identificati. Queste mutazioni determinano alterazioni del meccanismo di endocitosi tubulare prossimale con perdita di proteine, ormoni, vitamina D.

La malattia di Dent è classificata tra le malattie rare per la prevalenza nella popolazione inferiore a 1/2000 ma è probabilmente sottodiagnosticata in particolare nell'età adulta.

Nel bambino la diagnosi viene fatta sul riscontro ecografico di nefrocalcinosi o sul riscontro di proteinuria tubulare; nell'adulto è più frequente la calcolosi o la proteinuria, in genere studiata con la biopsia renale dove si trova un quadro aspecifico di proliferazione mesangiale o glomerulosclerosi; in molte famiglie italiane dopo la diagnosi su bambini si è risaliti alla malattia anche su parenti adulti seguiti per insufficienza renale cronica o portatori di trapianto renale.

La malattia di Dent ha infatti un elevato rischio di evoluzione verso l'insufficienza renale cronica, con un meccanismo ancora non ben definito di danno interstiziale progressivo.

La diagnosi molecolare della malattia permette un migliore inquadramento diagnostico, di evitare terapie inutili e l'adozione di provvedimenti che possano rallentare l'evoluzione della malattia verso l'uremia.

La diagnosi molecolare di malattia di Dent viene eseguita in Italia per il gene CLCN5 presso il Laboratorio di Istomorfologia e Biologia Molecolare del Rene della Clinica Nefrologica, Università di Padova e per il gene OCRL1 presso il Laboratorio di Genetica Umana del Dipartimento di Scienze Biomediche e Sperimentali dell'Università di Cagliari.

(vedi anche la procedura: [Guida alla diagnosi delle malattie renali genetiche](#))

E' attivo da maggio 2010, il registro internazionale della malattia di Dent (Dent's Disease Registry) fondato da J. Lieske, Rare Kidney Stone Consortium, Mayo Clinic, Rochester (USA) e aperto alla collaborazione internazionale, che prevede la registrazione dei principali segni clinici di malattia alla diagnosi e dopo un follow-up di 1 anno, dei casi con una diagnosi molecolare confermata.

Perché partecipare al registro?

Le possibili ricadute cliniche prospettate sono soprattutto due: sviluppare un consenso e delle linee guida per la diagnosi e il trattamento in questa malattia ancora miscosciuta, e attuare attraverso i test

genetici condotti nei familiari una prevenzione secondaria. L'individuazione precoce di soggetti affetti prima dell'insorgenza dei sintomi prelude a prospettive di cura e di studio.

Prospettive di ricerca:

1) studio delle relazioni genotipo-fenotipo, soprattutto riguardo alla definizione del fenotipo clinico associato a mutazioni di CLCN5 e associato a mutazioni di OCRL1, che sembra essere, allo stato delle conoscenze attuali, più compromesso del primo. Solo lo studio di un numero di pazienti elevato permetterà di trarre conclusioni definitive

2) individuazione di coorti di pazienti ben definite su cui condurre trials clinici.

Questo strumento associato a studi di ricerca di base in modelli in vivo ed in vitro, potrebbe portare allo sviluppo di nuovi trattamenti, orientati alla patogenesi, atti alla prevenzione della nefrocalcinosi/nefrolitiasi e della insufficienza renale cronica.

La partecipazione a questo registro è supportata dal Gruppo di Studio Adulto Bambino della Società Italiana di Nefrologia.

LA SINDROME DI DENT: breve inquadramento

release 1 pubblicata il 15 aprile 2011 18:51 da Licia Peruzzi

- La malattia di Dent (Sindrome di Dent tipo 1; OMIM id 300009 e Dent tipo 2 OMIM id 300555) è una malattia ad ereditarietà X-linked caratterizzata da proteinuria a basso peso molecolare (LMWP), ipercalciuria, difetti della funzione del tubulo prossimale tipo Fanconi, nefrolitiasi o nefrocalcinosi, sia nell'adulto che nel bambino.
- Si tratta di una malattia rara, verosimilmente sottodiagnosticata, ad andamento evolutivo fino all'insufficienza renale cronica terminale.
- La malattia è dovuta nel 60% dei casi a mutazioni del gene CLCN5, codificante per il canale del cloro 5, nel 25% del gene OCRL1, le cui mutazioni sono responsabili anche della sindrome di Lowe, e nel 15% dei casi da mutazioni di geni non ancora identificati
- Il malfunzionamento del canale del Cloro CLCN5 determina una alterazione del meccanismo di formazione delle vescicole di endocitosi e di recycling delle proteine con perdita urinaria di proteine a basso peso molecolare normalmente riassorbite dal tubulo (Figura 1)
- Il meccanismo patogenetico dell'ipercalciuria è più complesso legato verosimilmente alla perdita di vitamina D e di proteine leganti la vitamina D
- Molti aspetti fisiopatologici della malattia e i meccanismi di evoluzione del danno interstiziale sono ancora sconosciuti.
- La malattia è rara, verosimilmente sottodiagnosticata per l'eterogeneità del quadro clinico (in Italia sono stati accertati mediante diagnosi molecolare a tuttora solo 53 casi)
- Il registro Internazionale della Sindrome di Dent si pone come obiettivo la raccolta di una grande casistica che consenta correlazioni genotipo fenotipo, la messa a punto di protocolli di trattamento e che rappresenti la base per studi di ricerca clinica e sperimentale
- Il Gruppo di Studio Adulto Bambino della SIN ha deciso di aderire a questo Registro

raccogliendo la casistica italiana, sensibilizzando i nefrologi alla diagnosi e fornendo il a tutto il percorso dal sospetto clinico alla diagnosi molecolare al trattamento.

RIFERIMENTI:

[SINDROME DI DENT TIPO 1: OMIM id 300009](#)

[SINDROME DI DENT TIPO 2: OMIM id 300555](#)

[ORPHANET](#)

MATERIALE DIDATTICO (v. *LA SINDROME DI DENT: meccanismo molecolare [documento a parte]*)

Figure

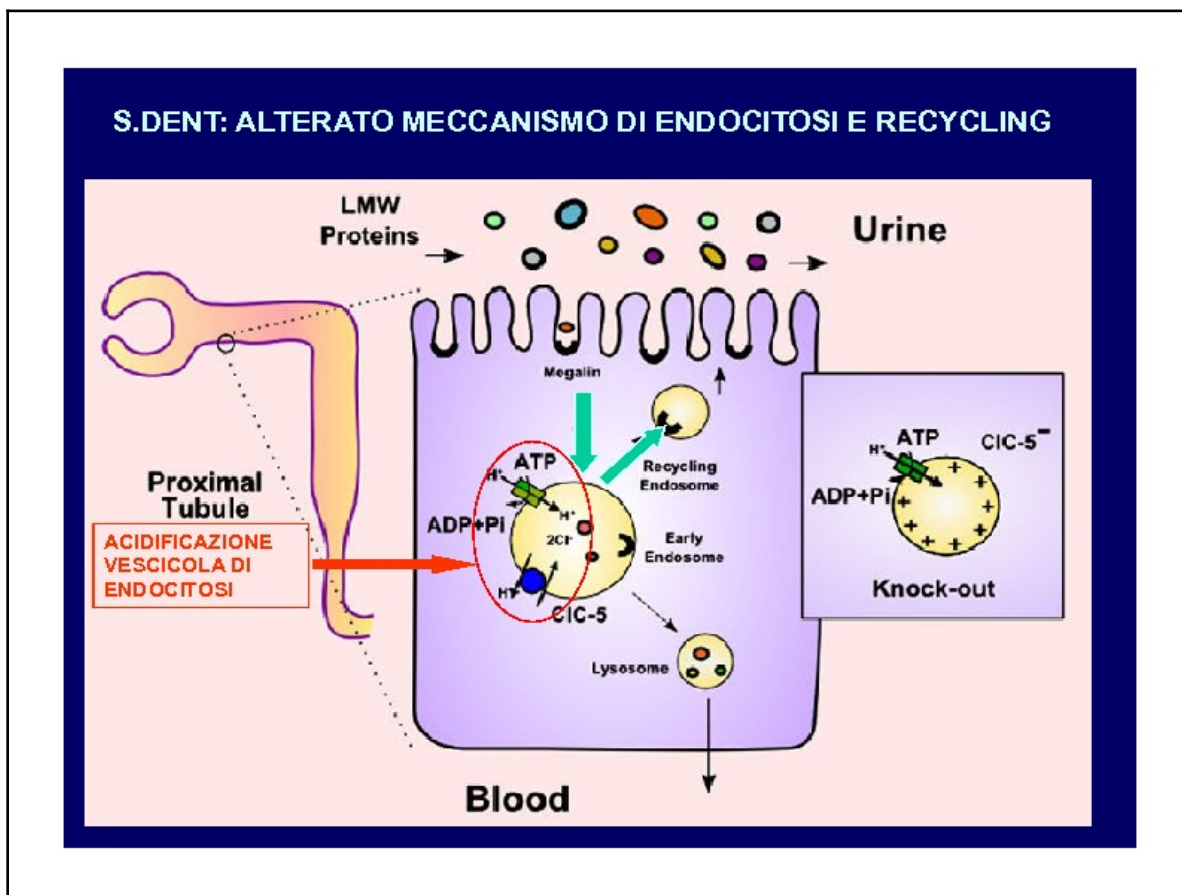


Figura 1. ALTERAZIONE MECCANISMO DI ENDOCITOSI

Documenti allegati

- LA SINDROME DI DENT: meccanismo molecolare

SCOPO DELLA PROCEDURA: diagnosi e ricerca

release 1 pubblicata il 15 aprile 2011 18:51 da Licia Peruzzi

La malattia è sottodiagnosticata: si propone una semplice flow-chart diagnostica da utilizzare quale guida per la individuazione dei casi e si allega materiale informativo di supporto alla diagnosi e alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici della malattia

(v. *FLOW CHART DIAGNOSI S DI DENT [documento a parte]*)

La raccolta dei dati utili per la partecipazione al Registro Internazionale della Sindrome di Dent viene effettuata attraverso la scheda di raccolta dati allegata

(v. *SCHEDA REGISTRO INTERNAZIONALE S DENT [documento a parte]*)

Documenti allegati

- FLOW CHART DIAGNOSI S DI DENT
- SCHEDA REGISTRO INTERNAZIONALE S DENT

UTILITA' DELLA PROCEDURA

release 1 pubblicata il 15 aprile 2011 18:57 da Licia Peruzzi

La malattia di Dent deve essere presa in considerazione nella diagnostica di casi di bambini o adulti, prevalentemente di sesso maschile, che presentino:

- **proteinuria a basso peso molecolare**
- **ipercalciuria**
- **difetti della funzione del tubulo prossimale tipo Fanconi**
- **nefrolitiasi o nefrocalinosi**

La malattia è ancora sottodiagnosticata.

Molti aspetti fisiopatologici della malattia e i meccanismi di evoluzione del danno interstiziale sono ancora sconosciuti.

Il registro Internazionale della Sindrome di Dent si pone come obiettivo la raccolta di una grande

casistica che consenta correlazioni genotipo fenotipo, la messa a punto di protocolli di trattamento e che rappresenti la base per studi di ricerca clinica e sperimentale

Il Gruppo di Studio Adulto Bambino della SIN ha deciso di aderire a questo Registro raccogliendo la casistica italiana, sensibilizzando i nefrologi alla diagnosi e fornendo il supporto a tutto il percorso dal sospetto clinico alla diagnosi molecolare al trattamento.

DEFINIZIONI

release 1 pubblicata il 06 giugno 2011 22:20 da Franca Anglani

- Malattia di Dent (OMIM 300009 e 3000555): malattia dovuta a mutazione dei geni CLCN5 e OCRL1
- Sindrome di Lowe (OMIM 309000) dovuta a mutazione del gene OCRL1
- X-linked: ereditarietà diagenica da femmine portatrici a maschi affetti
- LMWP: proteinuria a basso peso molecolare
- Retinol Binding Protein: proteina di basso peso molecolare legante il retinolo
- Beta 2 microglobulina: proteina a basso peso molecolare associata a molecole HLA di classe I
- Alfa 1 microglobulina: proteina di basso peso molecolare
- Nefrocalcosi: deposizione interstiziale renale di sali di calcio

FLOW CHART DIAGNOSTICA

release 1 pubblicata il 15 aprile 2011 19:01 da Licia Peruzzi

Per la diagnosi di sindrome di Dent può essere utilizzata la seguente flow chart:

Figura 1

Vedi anche Anglani et al [GIN 2011](#)

Figure

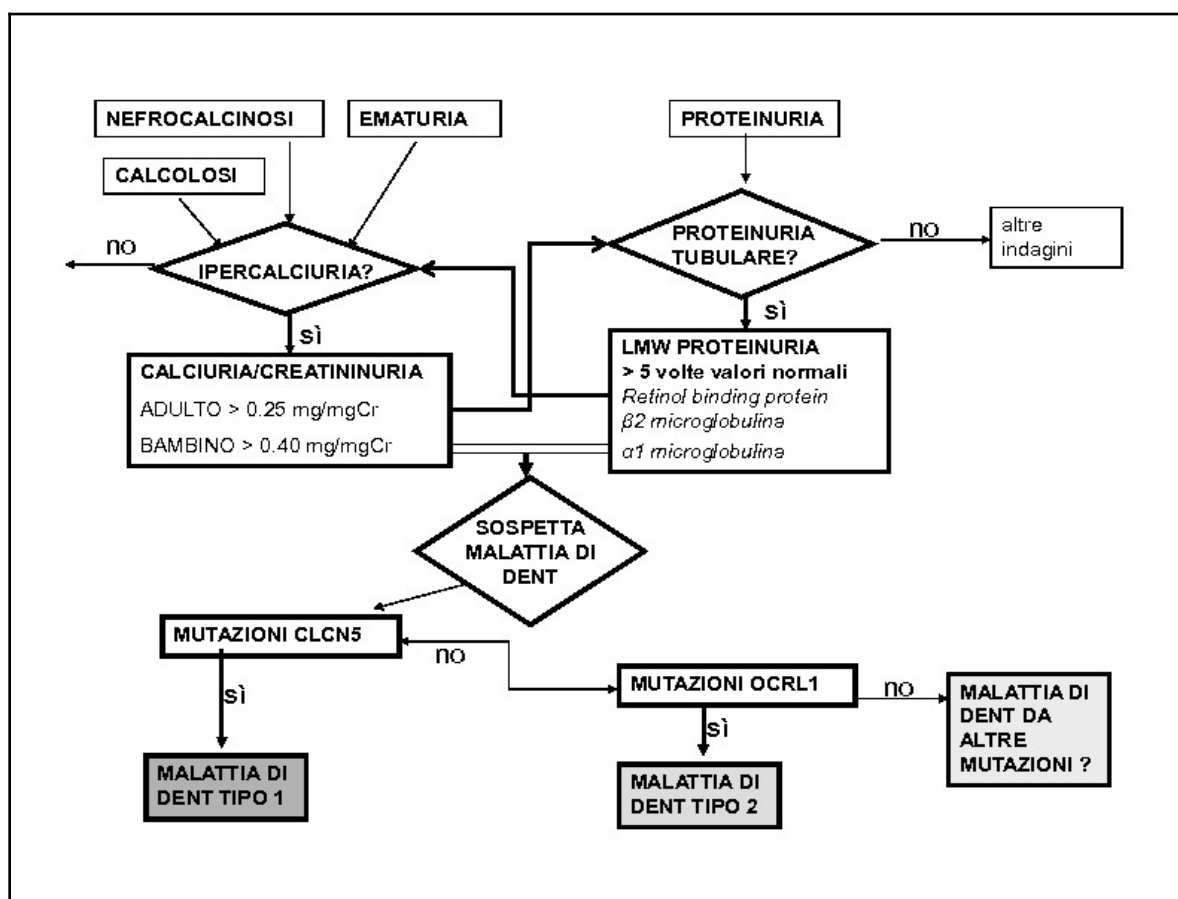


Figura 1. FLOW CHART DIAGNOSTICA SINDROME DI DENT

PARTECIPAZIONE AL REGISTRO INTERNAZIONALE

release 1 pubblicata il 06 giugno 2011 22:21 da Franca Anglani

Il Consortium for Hereditary Causes of Nephrolithiasis and Renal Failure della Mayo Clinic (Dr.s Lieske and Milliner) di Rochester (USA) si propone di studiare quattro forme ereditarie di calcolosi uremigena: l'iperossaluria primitiva, la cistinuria, la litiasi da 2,8-diidrossiadenina e la malattia di Dent. In particolare, la collaborazione che ci è stata richiesta riguarda il progetto dal titolo "Defining the natural history and treatment options for Dent's Disease" che ha come scopo, tra gli altri, la costituzione di un Registro Internazionale dei pazienti con malattia di Dent.

(v. *International Dent's disease Registry [documento a parte]*)

La maggior parte degli specialisti, urologi e nefrologi, non hanno avuto occasione di conoscere la malattia di Dent né durante la loro formazione specialistica, né durante la loro attività lavorativa. L'esperienza clinica limitata e la mancanza di laboratori che possono fornire metodi diagnostici sicuri fanno sì che la malattia di Dent sia, nel mondo, sotto diagnosticata, che non ci siano indicazioni per una terapia mirata, che, in definitiva, il trattamento dei pazienti con malattia di Dent non sia ottimale.

Un registro dei pazienti con malattia di Dent potrà espandere le nostre conoscenze sulla variabilità dell'espressione clinica della malattia se riusciremo ad accumulare in maniera sistematica e ad analizzare le informazioni riguardo questa nefropatia. Il registro, raccogliendo le opzioni diagnostiche e terapeutiche che sono state adottate permetterà di individuare percorsi o identificare cambiamenti di percorso che aiuteranno migliorare la decisione clinica. Il registro stesso è fonte di informazione/formazione.

La presenza nel territorio italiano di due laboratori per la diagnosi molecolare di malattia di Dent (per il gene CLCN5, il Laboratorio di Istomorfologia e Biologia Molecolare del Rene della Clinica Nefrologica, Università di Padova; per il gene OCRL1, il Laboratorio di Genetica Umana del Dipartimento di Scienze Biomediche e Sperimentali dell'Università di Cagliari), ha permesso di raccogliere una casistica di pazienti con diagnosi molecolare di malattia di Dent consistente e raffrontata al panorama internazionale dei casi pubblicati.

E' a questo registro che la Clinica Nefrologica dell'Azienda-Università di Padova è stata chiamata a partecipare, sia alla sua definizione che alla sua compilazione. Un espresso invito della lettera di intenti che abbiamo sottoscritto è quello di portare a conoscenza dei nefrologi italiani questo registro attraverso il quale poter partecipare allo studio, segnalando i pazienti con malattia di Dent, e consultandolo per studi epidemiologici, clinici, ecc. Il Gruppo di Studio Adulto Bambino si è fatto portavoce e attore di questo obiettivo.

Lo scopo del registro è di migliorare la diagnosi, il trattamento la qualità della vita dei pazienti con malattia di Dent. Il registro raggiungerà il suo scopo attraverso varie vie:

- 1) i dati del registro permetteranno di delineare linee guida basate sull'evidenza per la diagnosi e il trattamento
- 2) le informazioni che attraverso il registro verranno diffuse permetteranno di approfondire la conoscenza della malattia sia per i medici che per i pazienti
- 3) il registro potrà identificare coorti di pazienti per trials clinici
- 4) i dati raccolti permetteranno di promuovere la ricerca sulle patogenesi della malattia nonché sulle cause della sua progressione verso IRC
- 5) attraverso il registro tutti i casi di sospetta malattia di Dent potranno aver la diagnosi molecolare della malattia di Dent. Una diagnosi molecolare completa, l'individuazione cioè delle mutazioni del DNA che sono causa della malattia permetterà di porre una corretta diagnosi anche in assenza di segni clinici certi, di dare una consulenza genetica alla famiglia, individuando le femmine portatrici che possono trasmettere la malattia al 50% dei loro figli maschi e, nel caso di un bambino, di metter in atto tutte le strategie conosciute per prevenire l'insorgenza dell'insufficienza renale nella vita adulta; nel caso di un adulto di rallentare l'evoluzione dell'insufficienza renale verso la fase terminale.

Come partecipare

I vari centri nefrologici italiani dell'adulto e del bambino che hanno casi di malattia di Dent accompagnata da una diagnosi molecolare (presenza di mutazioni di CLCN5 e OCRL1) potranno compilare on line una scheda di raccolta dati, una per paziente. I dati così raccolti verranno poi immessi nel registro internazionale tramite il sistema REDCap cui ha accesso la Clinica Nefrologica di Padova come *individual user group* .

(v. *SCHEDA REGISTRO INTERNAZIONALE S DENT [documento a parte]*)

Documenti allegati

- International Dent's disease Registry
- SCHEDA REGISTRO INTERNAZIONALE S DENT

MATERIALE DI SUPPORTO

release 1 pubblicata il 15 aprile 2011 19:07 da Licia Peruzzi

INTERNATIONAL DENT'S DISEASE REGISTRY

(v. *International Dent's disease Registry [documento a parte]*)

(v. *LA SINDROME DI DENT: meccanismo molecolare [documento a parte]*)

(v. *SCHEDA REGISTRO INTERNAZIONALE S DENT [documento a parte]*)

Documenti allegati

- LA SINDROME DI DENT: meccanismo molecolare
- International Dent's disease Registry
- SCHEDA REGISTRO INTERNAZIONALE S DENT

Bibliografia

release 1 pubblicata il 15 aprile 2011 19:07 da Licia Peruzzi

Questi articoli consentono un inquadramento aggiornato sulla malattia di Dent

[Claverie-Martin 2011](#)

[Devuyst O 2010](#)

[Wellhauser 2010](#)

[Tosetto 2009](#)

[Cho HY 2008](#)

[Levtchenko 2007](#)

CANALE CLCN5 ([OMIM id 300008](#))

GENE OCRL1 ([OMIM id 300535](#))

Bibliografia completa può essere reperita da [Pub Med](#)

FEED BACK

release 1 pubblicata il 15 aprile 2011 19:07 da Licia Peruzzi

La partecipazione al Registro Internazionale della Sindrome di Dent è un utile strumento per migliorare la consocenza della malattia e per consentire di raccogliere una casistica adeguata per eseguire studi genotipo fenotipo ed avviare eventuali protocolli di follow-up o di trattamento.

La scheda raccolta dati così come è stata configurata dal registro è piuttosto lunga anche se non complessa e certamente migliorabile.

Sono benvenuti i contributi da parte di tutti quelli che l'hanno utilizzata ed eventuali suggerimenti e proposte attraverso lo spazio dedicato ai commenti su questo sito oppure contattando direttamente

Franca Anglani

e-mail: franca.anglani@unipd.it