

INTERNATIONAL DENT'S DISEASE REGISTRY: UN'OPPORTUNITÀ PER LE RICADUTE CLINICHE E PER LE PROSPETTIVE DI RICERCA DELLA MALATTIA DI DENT

Franca Anglani^{1§}, Dorella Del Prete¹, Licia Peruzzi^{2§}

¹Clinica Nefrologica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova, Padova

²S.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

[§]Franca Anglani è membro del *Rare Kidney Stone Consortium*, Licia Peruzzi è coordinatore del Gruppo di Studio Adulto Bambino della Società Italiana di Nefrologia

La malattia di Dent è una nefropatia ereditaria trasmessa come carattere *X-linked* recessivo, colpisce prevalentemente il sesso maschile e le donne portatrici sane possono trasmettere la malattia ai figli. È caratterizzata da proteinuria a basso peso molecolare (LMWP), ipercalcemia, difetti della funzione del tubulo prossimale tipo Fanconi, nefrolitiasi o nefrocalcosi, sia nell'adulto che nel bambino. La LMWP rappresenta la manifestazione clinica più consistente della malattia di Dent e può essere presente anche nelle donne portatrici.

La malattia è causata, nel 60% dei pazienti, da mutazioni del gene *CLCN5*, codificante per il canale del cloro 5, mentre, nel 25% dei casi, è coinvolto il gene *OCRL1*, le cui mutazioni sono responsabili anche della sindrome di Lowe; infine, nel 15% dei casi, è causata da mutazioni di geni non ancora identificati. Queste mutazioni determinano alterazioni del meccanismo di endocitosi tubulare prossimale con perdita di proteine e macromolecole a basso peso molecolare (1).

La malattia di Dent è classificata tra le malattie rare, sebbene la sua prevalenza non sia stata chiaramente determinata. Circa 250 pazienti sono stati riportati, a

tutt'oggi, nella letteratura internazionale ma, probabilmente, si tratta di una nefropatia sottodiagnosticata, in particolare in età adulta.

Nel bambino, la diagnosi viene fatta sul riscontro ecografico di nefrocalcosi e/o sul riscontro di proteinuria tubulare; nell'adulto, è più frequente la calcolosi associata a proteinuria, in genere studiata con la biopsia renale, dove si trova un quadro aspecifico di proliferazione mesangiale o di glomerulosclerosi (Fig. 1). In molte famiglie italiane, dopo la diagnosi sui bambini, si è risaliti alla malattia anche su parenti adulti seguiti per insufficienza renale cronica o portatori di un trapianto renale. La malattia di Dent ha, infatti, un elevato rischio di evoluzione verso l'insufficienza renale cronica intorno al III-V decennio di vita, con un meccanismo ancora non ben definito di danno interstiziale progressivo (2).

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

La diagnosi molecolare della malattia di Dent viene eseguita in Italia per il gene *CLCN5* presso il Labora-

Fig. 1 - Flow-chart per la diagnosi clinica di malattia di Dent.

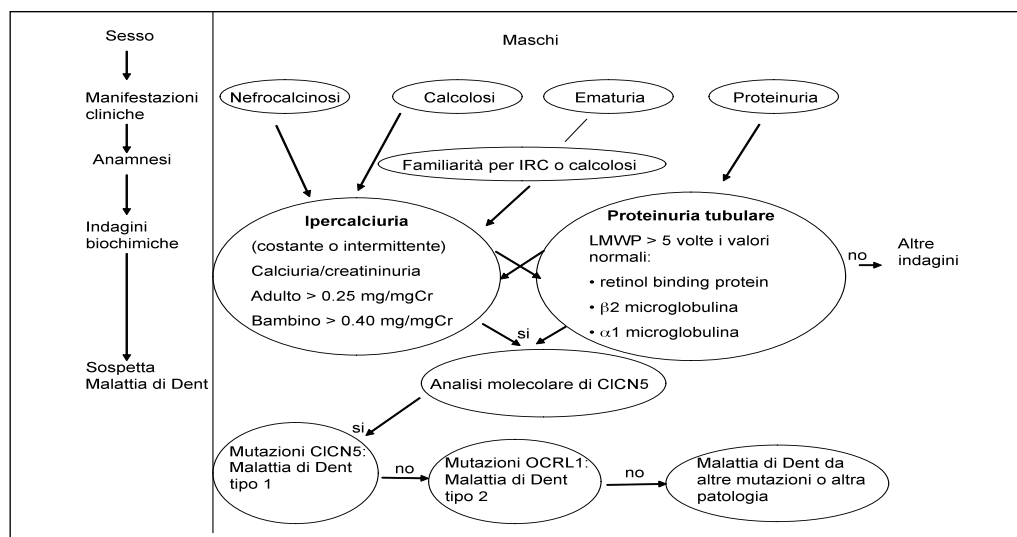




Fig. 2 - Elenco dei centri nefrologici italiani che hanno contribuito a individuare 53 pazienti con diagnosi clinica e molecolare di malattia di Dent.

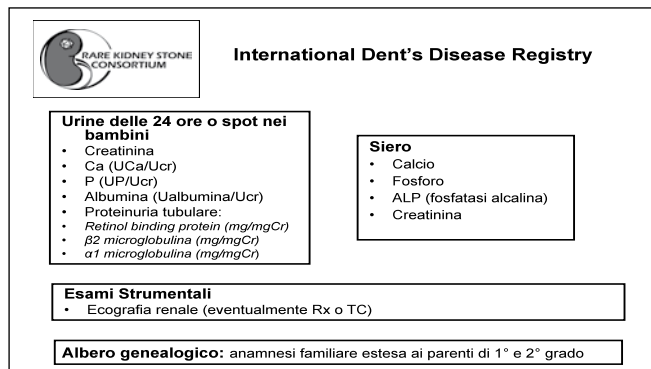


Fig. 3 - Parametri di registrazione alla diagnosi e dopo un follow-up di 1 anno.

torio 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.

Dal 2004 a oggi sono state eseguite diagnosi molecolari per sospetta malattia di Dent in 90 probandi e in 65 familiari provenienti da 20 centri nefrologici pediatrici e dell'adulto italiani e sono stati individuati 53 pazienti con malattia di Dent confermata dall'analisi molecolare (Fig. 2) (3, 4, 5).

E attivo, dal maggio 2010, il registro internazionale della malattia di Dent (*International Dent's Disease Re-*

gistry), 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 della malattia alla diagnosi e, dopo un *follow-up* di 1 anno, dei casi con una diagnosi molecolare confermata. Nella Figura 3 sono riportati i parametri urinari, sierici e strumentali richiesti.

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 di questa malattia ancora misconosciuta e attuare, attraverso i test genetici condotti nei familiari, una prevenzione secondaria. L'individuazione precoce dei soggetti affetti prima dell'insorgenza dei sintomi prelude a prospettive di cura e di studio.

Le prospettive di ricerca possono riguardare: 1) studio delle relazioni genotipo-fenotipo, soprattutto riguardo alla definizione del fenotipo clinico associato a mutazioni di CLCN5 e 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* e *in vitro* potrebbe portare allo sviluppo di nuovi trattamenti, orientati alla patogenesi e atti alla prevenzione della nefrocalcinosi/nefrolitiasi e dell'insufficienza renale cronica.

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

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Franca Anglani
 Clinica Nefrologica
 Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
 Via Giustiniani 2
 35128 Padova
 e-mail: franca.anglani@unipd.it

BIBLIOGRAFIA

1. Devuyst O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 28.
2. Claverie-Martin F, Ramos-Trujillo E, Garcia-Nieto V. Dent's disease: clinical features and molecular basis. *Pediatr Nephrol* 2010.
3. Tosetto E, Ceol M, Mezzabotta F, et al. Novel mutations of the CLCN5 gene including a complex allele and A 5' UTR mutation in Dent disease 1. *Clin Genet* 2009; 76 (4): 413-6.
4. Tosetto E, Addis M, Caridi G, et al. Locus heterogeneity of Dent's disease: OCRL1 and TMEM27 genes in patients with no CLCN5 mutations. *Pediatr Nephrol* 2009; 24 (10): 1967-73.
5. Tosetto E, Ghiggeri GM, Emma F, et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in Dent's disease--the results of an Italian collaborative study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (9): 2452-63.