

 UMC Utrecht

Genetische aspecten en mictieproblematiek, wat weten we nu echt?

Albertien M. van Eerde, MD PhD, clinical geneticist
UMC Utrecht Expert Centre Hereditary and Congenital Nephrologic and Urologic Disorders

Urotherapie FIGI 20240311

 UMC Utrecht  NIERSTICHTING  European Reference Network  ERN eUROGEN  European Reference Network

1

Disclosure belangen spreker

(potentiële) belangenverstrengeling Geen / Zie hieronder

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven Bedrijfsnamen

- Sponsoring of onderzoeksgeld
- Honorarium of andere (financiële) vergoeding
- Aandeelhouder
- Andere relatie, namelijk ...

2

Wie ben ik. En jullie?

- Klinisch geneticus
- associate professor translationele nefrogenetica

3

Belangrijkste take home: overleg!

- Overleg
- Overleg
- Overleg
- Overleg

4

Context general

  Academic Medical Centre

 AZU UMC Utrecht

- UMCU Genetics:
 - 29 clinical geneticists
 - 15 laboratory specialists genetics
 - 250 employees
- Netherlands
 - Population of 17,5 million
 - 8 academic hospitals, w. genetics departments
- Clinical Geneticist
 - 4 yr specialty training
 - Patients: preconceptional-prenatal-0-100 yrs

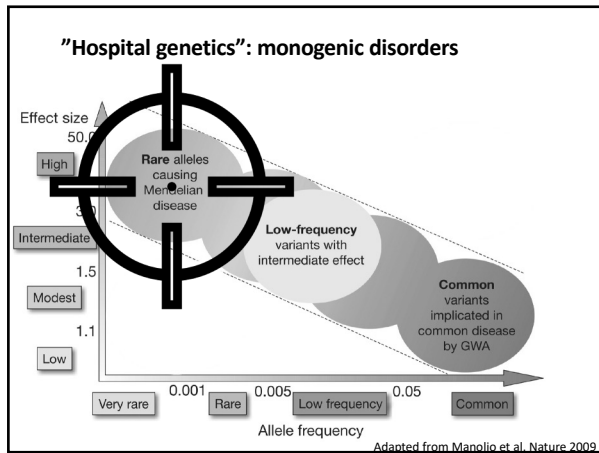
5

Context genetic care

- Reimbursed from mandatory health insurance:
 - Genetic counseling
 - Genetic testing
- Types of test available (from academic lab):
 - Genepanels (from WES)
 - (trio) WES
 - SNP array
 - Mitochondrial DNA
 - Etc etc
- Who can request
 - organspecialists with enough experience:
 - Single genes / Genepanels in symptomatic patients
 - Clinical geneticists:
 - Presymptomatic patients / broad testing/ complex cases/families / and of course symptomatic

 Maaikje Wijndas Studio Oehoe

6



7



8

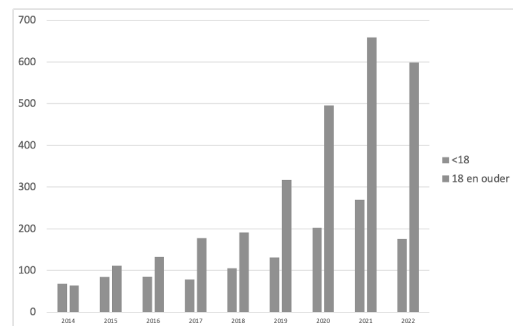
Belangrijk om te weten over genetisch testen/ nefro/uro genetica

- Genetici zijn heel goed in "niet prikken"
 - De verwijzindicatie herkennen is veel belangrijker dan de patient/ouders alles proberen uit te leggen
- (ook grote) genetische tests kunnen als het moet snel gedaan worden (<2 weken)
 - Ook/juist prenataal
- Lang niet alle erfelijke aandoeningen hebben >1 aangedane persoon in de familie
- Expertise centra met (online en multicenter) MDOs
- Een aangeboren afwijking bij een eerder kind is een GUO indicatie in een volgende zwangerschap
- DNA opslaan is makkelijk en makkelijk uit te leggen, zonder consent doen we er niets mee.



9

Nephrogenetics genepanels: booming

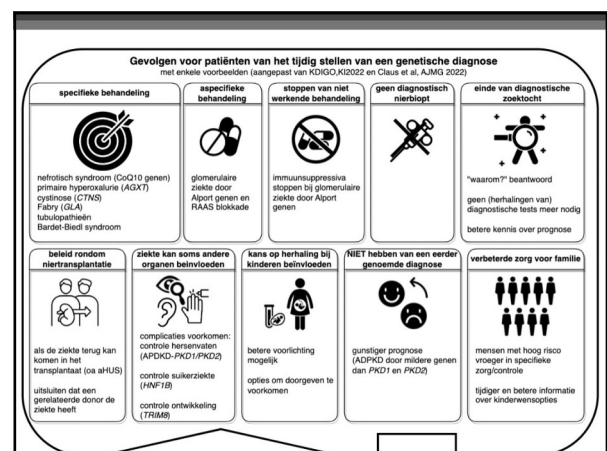


10

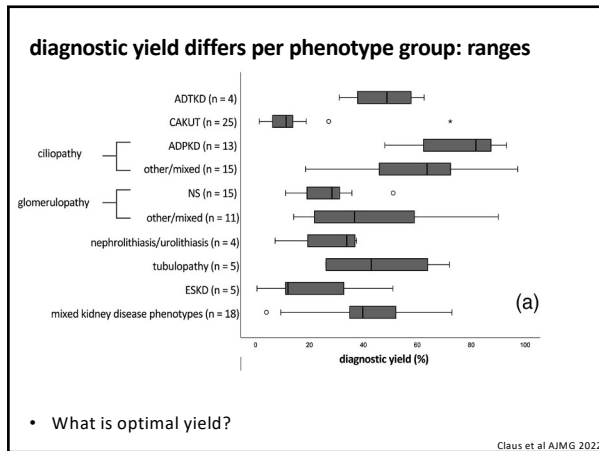
Single-gene kidney disorders: potential clinical presentations

- Proteinuria (fault in glomerular structure) ← **hematurie**
- Loss of electrolytes, sugar, amino acids (tubular defects)
- Blobs on ultrasound (cysts & tumours) ← **Medullaire spons**
- Seen on an X-ray (calculi and nephrocalcinosis) ← **Medullaire spons**
- Unusual anatomy (congenital – CAKUT kids) ← **Medullaire spons**
- Onbegrepen nierziekte/nierfalen

11



12



13

Lagere urinewegen

- CAKUT 'congenital anomalies of the kidney and urinary tract'
 - brede (incl PUV, UPJO, MCDK, etc)
 - vs smalle definitie (gerelateerd aan embryonale ureter budding)
 - VUR
 - renale adyplasie
 - Dubbelsysteem
- LUTO wordt daar soms wel soms niet bij gezet.
- meer functioneel / aansturing / stevigheid

dysfunctional voiding

14

Een voorbeeld

GENITOURINARY
External Genitalia (Male)
 - Cryptorchidism
Kidneys
 - **Hydronephrosis**
Ureters
 - **Hydroureter**
 - Urethral valves
 - Urethral obstruction
Bladder
 - Enuresis
 - Urinary tract infection
 - Mild neuropathic bladder

- Urofacial syndroom (Ochoa syndroom)
- Mutaties in genen die de innervatie (van de blaas) beïnvloeden

Oa Daly et al AJHG 2010

15

DD

Differential diagnoses, all of which lack the facial features of UFS

Hinman–Allen syndrome, or non–neurogenic neurogenic bladder (identical urinary tract features to UFS)
Primary vesicoureteric reflux accompanied by severe bladder dysfunction
Posterior urethral valves or urethral atresia (anatomical lesions obstructing the urethral lumen are present)
Prune belly, or Eagle–Barrett, syndrome (probably not a single disease [1]), wrinkled skin over distended abdomen; absent or thin anterior abdominal muscles; persistent megablaas postnatally (sometimes with hypocontractile detrusor and undescended testicles)
Megacystis–microcolon–intestinal hypoperistalsis syndrome (wrinkled skin over distended abdomen with microcolon and dilated small intestines)

16

Prune Belly

100100
PRUNE BELLY SYNDROME; PBS

INHERITANCE
 - Autosomal recessive

HEAD & NECK
Eyes
 - Impaired pupillary constriction to light
Mouth
 - Dry mouth

ABDOMEN
External Features
 - Visible intestinal pattern (so-called 'prune belly', in some patients)
 - Thin, lax, protruding abdominal wall (in some patients)
Gastrointestinal
 - Constipation

GENITOURINARY
Internal Genitalia (Male)
 - Cryptorchidism (in some patients)
Kidneys
 - Hydronephrosis
Ureters
 - Hydroureter
Bladder
 - Distended bladder
 - Hyporeflexic bladder
 - Areflexic bladder
 - Posterior urethral valve

Prune belly syndrome - A, At birth B, At nine years of age (surgical scars noted from a prior abdominaloplasty procedure) (Contributed by Southshore Siderman, MD)

- Mutaties in **CHRM3** CHOLINERGIC RECEPTOR, MUSCARINIC, 3

17

Megablaas microcolon

MEGACYSTIS-MICROCOLON-INTESTINAL HYPOPERISTALSIS SYNDROME 1; MMIHS1

INHERITANCE
 - Autosomal recessive

ABDOMEN
Gastrointestinal
 - Distal microcolon
 - Intestinal malrotation
 - Ganglia present in mid-intestine

GENITOURINARY
Kidneys
 - Hydronephrosis
Ureters
 - Hydroureters
Bladder
 - Distended bladder

PRENATAL MANIFESTATIONS
Amniotic Fluid
 - Polyhydramnios
 - Oligohydramnios
 - Anhydramnios
Delivery
 - Prolonged labor

MISCELLANEOUS
 - Distended bladder seen on prenatal ultrasound
 - Generalized subcutaneous edema on prenatal ultrasound
 - Intrauterine or neonatal death

MOLECULAR BASIS
 - Caused by mutation in the myosin light chain kinase gene (MYLK, 603022.0003)

- MYOSIN LIGHT CHAIN KINASE; MYLK
- Start contractie glad spierweefsel

18

191800

BLADDER DYSFUNCTION, AUTONOMIC, WITH IMPAIRED PUPILLARY REFLEX AND SECONDARY CAKUT; BAIPRCK

Alternative titles; symbols

URINARY BLADDER, ATONY OF

Phenotype-Genes Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
15q25.1	Bladder dysfunction, autonomic, with impaired pupillary reflex and secondary CAKUT	191800	AR	3	CHRNA3	118503



19

Genen database (OMIM) query

- Search (((((((((((hydroureter[Clinical Synopsis]) OR bladder[Clinical Synopsis]) OR urethral valve[Clinical Synopsis]) OR urethral obstruction[Clinical Synopsis]) OR enuresis[Clinical Synopsis]) OR urinary tract infection[Clinical Synopsis]) OR neuropathic bladder[Clinical Synopsis]) OR vesicoureteric reflux[Clinical Synopsis]) OR voiding dysfunction[Clinical Synopsis])) AND "has locus"[Properties]) AND "has symbol"[Properties]) NOT "prefix none"[Properties]
- 183 genen/syndromen
- natuurlijk vaak meer aan de hand
- Oa
 - Bindweefselaandoeningen
 - EDS
 - NB chromosoom afw (oa tris 21)



20

Bekende genen voor lagere urinewegen: staan op het CAKUT panel

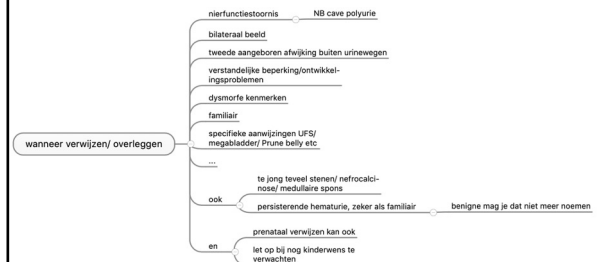
- Echter als veel meer aan de hand, dan vaak keuze voor breder onderzoek



21

Overleggen/verwijzen (suggestions)

- Let vooral op bij patiënten die geen indicatie hebben voor een (kinder) nefroloog
- Overleggen voor minder kan ook

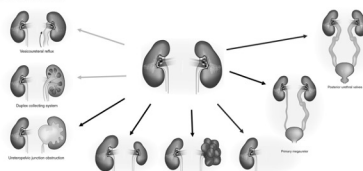


22

Ons nierstichting consortium

ArtDECO

Aetiology of renal and urinary tract anomalies defines Diagnostic Efficacy and Clinical Outcome



*CAKUT = Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract

After: Westland et al. Clin J Am Soc Nephrol 2020

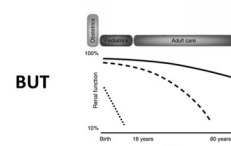


23

The knowledge gap

CAKUT = ~40% of children with kidney failure

Kidney survival differs between CAKUT patients

**BUT**

PROBLEM: Clinical decision-making in CAKUT patients is hampered by

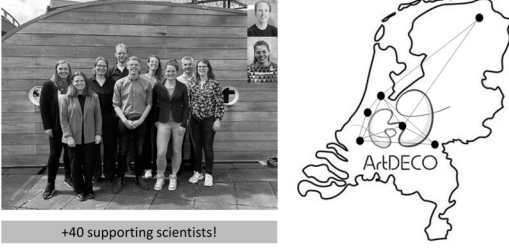
- largely unknown aetiology of disease
- unpredictable long-term clinical outcome

Weaver et al. *Pediatr Nephrol* 2017
 Wühl et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013
 Adapted from: Chevalier. *Kidney Int* 2009



24

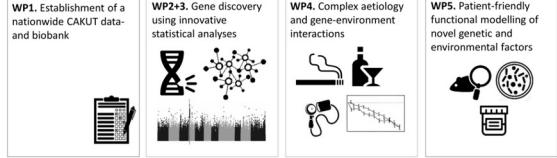
Our Team



+40 supporting scientists!

A&DECO

25



WP1. Establishment of a nationwide CAKUT data- and biobank

WP2+3. Gene discovery using innovative statistical analyses

WP4. Complex aetiology and gene-environment interactions

WP5. Patient-friendly functional modelling of novel genetic and environmental factors

A&DECO

26

Take home

- bewustzijn
- OVERLEG

Belangrijk om te weten over genetisch testen/ nefro/uro genetica

- Genetisch zijn heel goed in "niet prikken"
 - De verwijfsindicatie herkennen is veel belangrijker dan de patient/ouders alles proberen uit te leggen
- (ook grote) genetische tests kunnen als het moet snel gedaan worden (<2 weken)
 - Ook/juist prenatiaal
- Lang niet alle erfelijke aandoeningen hebben >1 aangedane persoon in de familie
- Expertise centra met (online en multicenter) MDOs
- Een aangeboren afwijking bij een eerder kind is een GUO indicatie in een volgende zwangerschap
- DNA opslaan is makkelijk en makkelijk uit te leggen, zonder consent doen we er niets mee.

U

27

UMCU Expert Centre Hereditary and Congenital Nephrologic and Urologic Disorders

Nephrogenetics Group Kirsten Renkema Marijn Stokman Laura Claus Margriet Gosselink Iris Lekkerkerker Team GeNepher	Genetics Gijf van Haften Bert vd Zwaag Klaske Lichtenbelt Peter van Tintelen Obstetrics Titia Lely Ellen Nijkamp Nephropathology Tri Nguyen Roel Goldschmeding	(Ped) Nephrology Marc Lillen Maarten Rookmaaker Mandy Keijzer Gerrit vd Berg Franka van Reekum Marianne Verhaar Arjan van Zullen Julius/Genetics Geert Frederix	(Ped) Urology Aart Klijn Rogier Schroeder Laetitia de Kort Pharmacology (UU) Manoe Janssen Elena Sendino Garvi Roos Masereeuw Exp. Nephrology Gisela Slaats Carla Pou Casellas
---	--	--	---



vaneerde@umcutrecht.nl

28