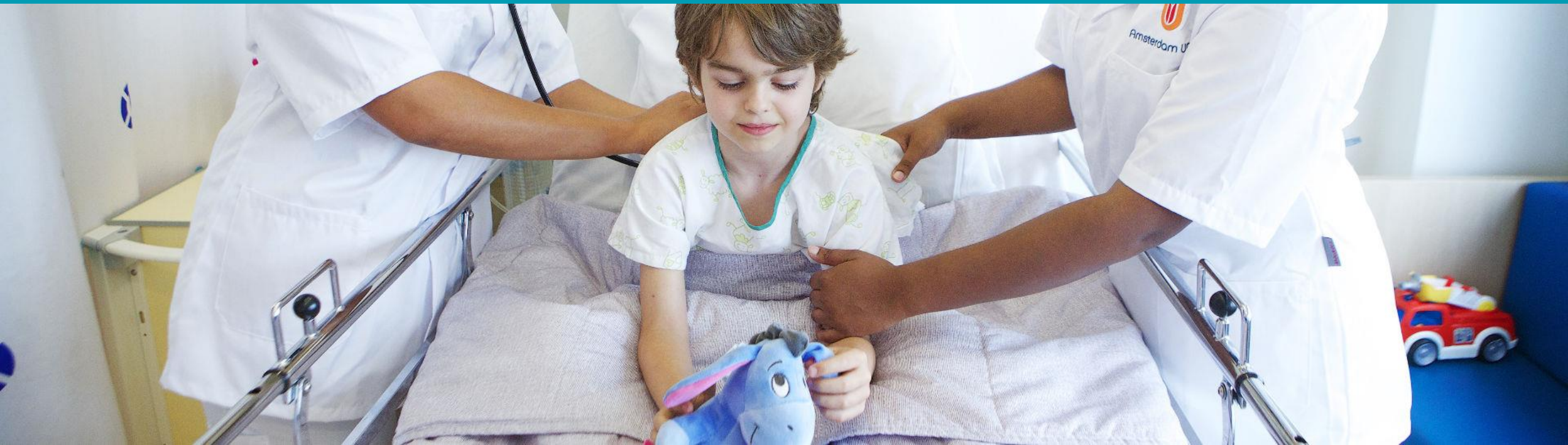


De erfelijkheid van urethrale kleppen

Rik Westland, kinderarts - fellow kindernefrologie

30 maart 2021





Wie ben ik?

Rik Westland

2004-2010: Geneeskunde (VUmc, Amsterdam)

2010-2014: Promotieonderzoek: de KIMONO-study naar nierschade bij kinderen met functionele mononier (VUmc, Amsterdam)

2014-2019: Opleiding tot kinderarts (VUmc, Amsterdam)

2016-2017: Post-doctoraal onderzoek naar genetica van aangeboren nierafwijkingen (Columbia University, New York)

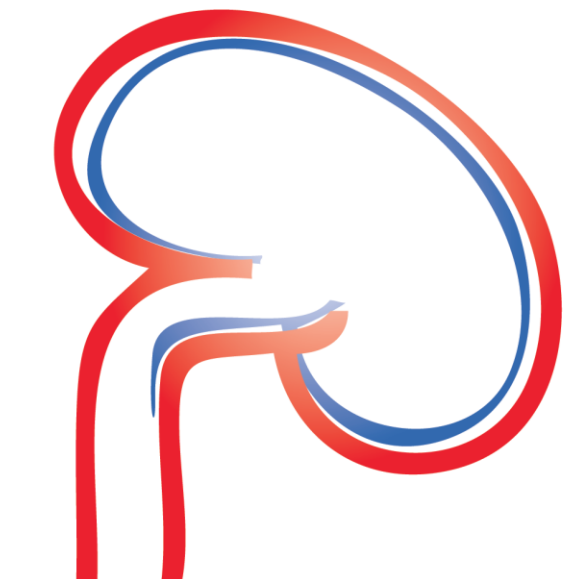
2019-2022: Kindernefroloog in opleiding (EKZ-Amsterdam UMC, Amsterdam)

2021-2026: ArtDECO consortium projectleider

THE KIMONO-STUDY

Rik Westland

On the development of renal injury in children with a solitary functioning kidney



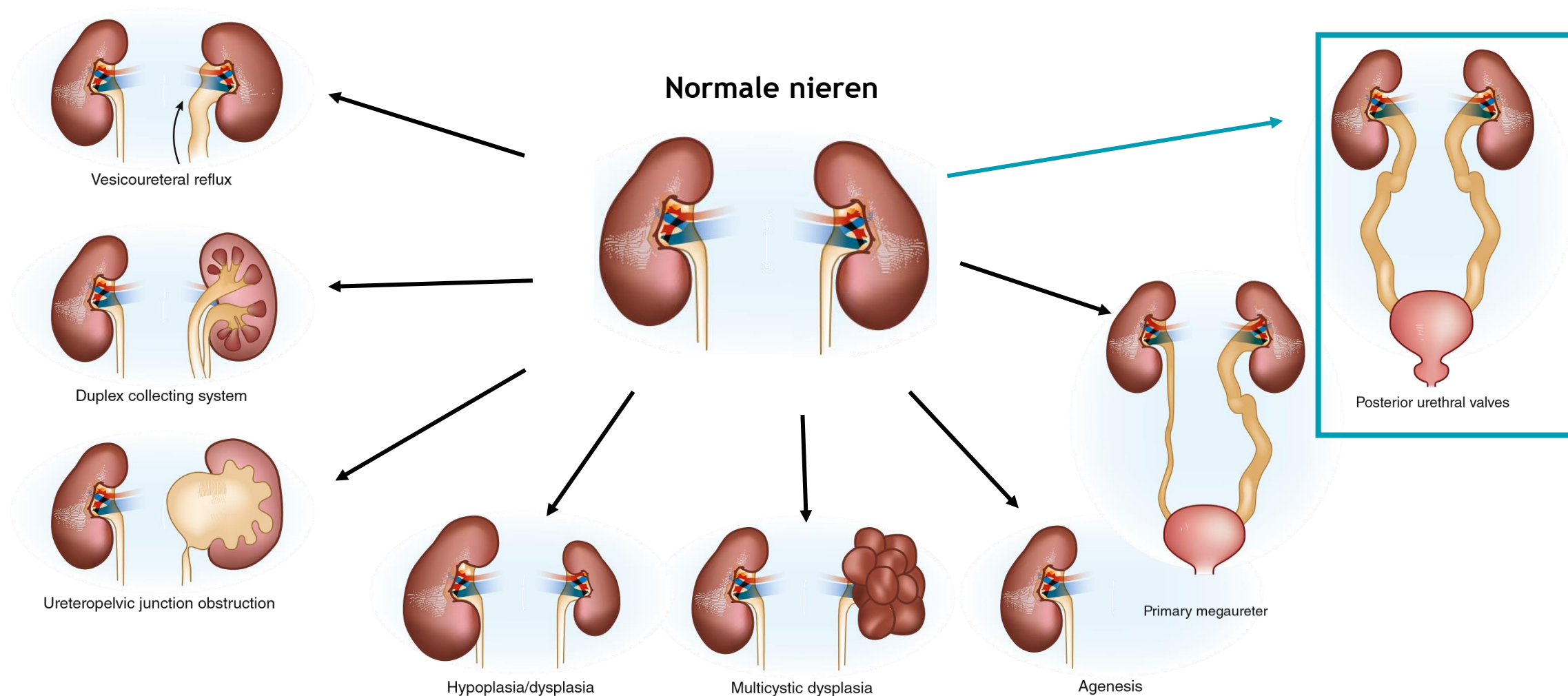
Emma Kinderziekenhuis
Amsterdam UMC

VUmc





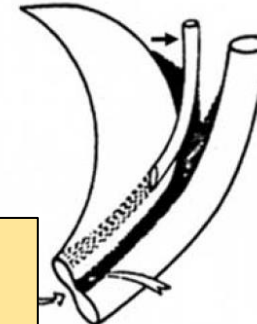
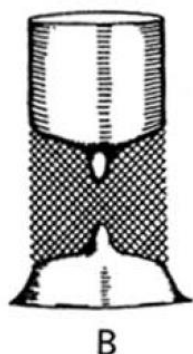
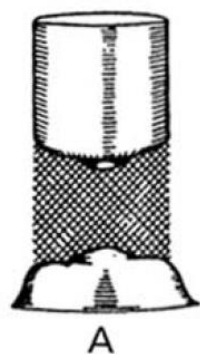
Aangeboren afwijkingen van de nieren en urinewegen



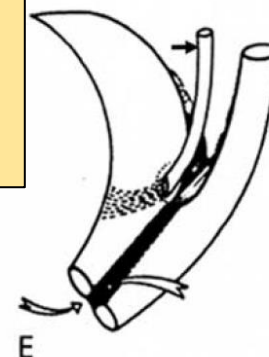
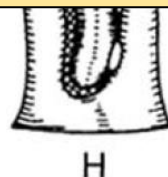
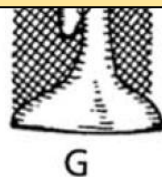
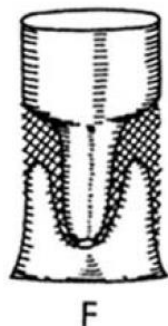
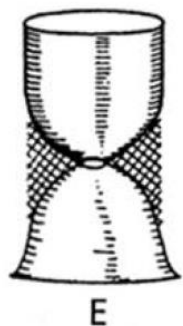


Hoe ontstaan urethrakleppen?

Normaal



PUV?



Komt vaker voor samen met hypospadie

Er zijn geen goede diermodellen om de ontwikkeling van de plasbuis te bestuderen

C/ We weten onvoldoende



Het moet wel *erfelijk* zijn: familiestudies (1)

Table 1
Data of Nontwin Siblings with PUV

		Age at diagnosis	Presentation	Follow-up
Counseller and Menville (1935)	1	7 months	Urinary tract infection	Deceased
	2	6 months	Urinary tract infection	Deceased
Hasen and Song (1955)	1	7 months	Palpable abdominal mass	Deceased
	2	22 months	Frequency, poor urinary stream	Unknown
Kjellberg et al. (1957)	1	Unknown	Unknown	Good general condition
	2	Unknown	Unknown	Good general condition
Farkas and Skinner (1976)	1	7 days	Urinary retention with overflow dribbling	Unknown
	2	2 years	No signs, evaluated because of brother	Unknown
Thomalla et al. (1989)	1	1 day	Unknown	Impaired renal function, urinary incontinence
	2	1 day	Abdominal mass	Normal renal function, bladder function unknown
Borzi et al. (1992)	1	1 day	Potter's syndrome	Deceased
	2	7 weeks	Poor urinary stream	Unknown
Borzi et al. (1992)	1	3 days	Palpable renal mass	Unknown
	2	3 weeks	Poor urinary stream	Unknown
Crankson and Ahmed (1993)	1	Antenatal	Bilateral hydronephrosis with dilated bladder	Normal renal function, bladder function unknown
	2	Antenatal	Bilateral hydronephrosis with dilated bladder	Deceased
Trembath and Rijhsinghani (2002)	1	Antenatal	Bilateral hydronephrosis with dilated bladder	Unknown
	2	Antenatal	Bilateral hydronephrosis with dilated bladder	Unknown
Sawant et al. (2005)	1	2 days	Anuria	Unknown
	2	3 days	Abdominal distention, urinary dribbling	Deceased



Het moet wel *erfelijk* zijn: familiestudies (2)

Table 2
Data of Monozygotic Twins with PUV

		Age at diagnosis	Presentation	Follow-up
Davidsohn and Newberger (1933)	1	5 days	Excessive weight gain, bladder distention	Deceased
	2	7 days	Excessive weight gain, bladder distention	Deceased
	1	1 day	Suprapubic mass	Normal renal function, bladder function unknown
Kroovand et al. (1977)	2	5 days	Suprapubic mass	Normal renal function, bladder function unknown
	1	18 months	Urosepsis	Normal renal function, bladder function unknown
	2	5 years	Straining on urination	Normal renal function, bladder function unknown
Grajewski and Glassberg (1983)	1	18 months	Urosepsis	Normal renal function, bladder function unknown
	2	5 years	Straining on urination	Normal renal function, bladder function unknown
Williams and Kapila (1993)	1	5 years	Recurrent dysuria	Normal renal and bladder function
	2	5 years	Single episode of dysuria	Normal renal and bladder function
Morini et al. (2002)	1	1 day	Renal ultrasound performed because of dysmorphic face	Normal renal and bladder function
	2	Antenatal	Bilateral hydronephrosis	Normal renal and bladder function
Maruotti et al. (2006)	1	Antenatal	Bilateral hydronephrosis with distended and ruptured bladder, prune belly syndrome	Pregnancy terminated
	2	Antenatal	Bilateral hydronephrosis with distended bladder	Pregnancy terminated
Maruotti et al. (2006)	1	Antenatal	Bilateral dysplastic kidneys with distended bladder	Pregnancy terminated
	2	Antenatal	Bilateral dysplastic kidneys with distended bladder	Pregnancy terminated



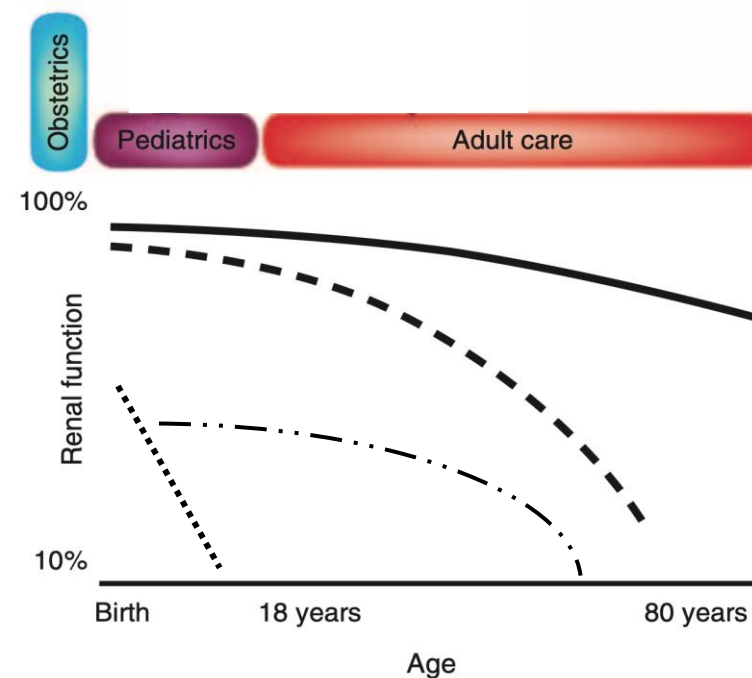
Het moet wel *erfelijk* zijn: familiestudies (3)

Table 3
Data of Twins with Di- or Unknown Zygosity with PUV

		Age at diagnosis	Presentation	Follow-up
Kjellberg et al. (1957)	1	8 years	Unknown	Good general condition
	2	8 years	Unknown	Good general condition
Kjellberg et al. (1957)	1	1.5 years	Unknown	Good general condition
	2	2 months	Unknown	Good general condition
Kjellberg et al. (1957)	1	7 years	Unknown	Good general condition
	2	7 years	Unknown	Good general condition
Milliken and Hodgson (1972)	1	Neonate	Unknown	Deceased during neonatal period
	2	Neonate	Unknown	Deceased during neonatal period
Livne et al. (1983)	1	1 day	Bladder distention	Normal renal function, bladder function unknown
	2		No signs, evaluated because of twin brother	Normal renal function, bladder function unknown
Livne et al. (1983)	1	3 weeks	Urosepsis	Unknown
	2		No signs, evaluated because of twin brother	Unknown



Waarom is het belangrijk om de oorzaak te weten?



Aangeboren nierafwijkingen: 40% van kinderen die dialyseren

Toekomst is voor geen patient hetzelfde!

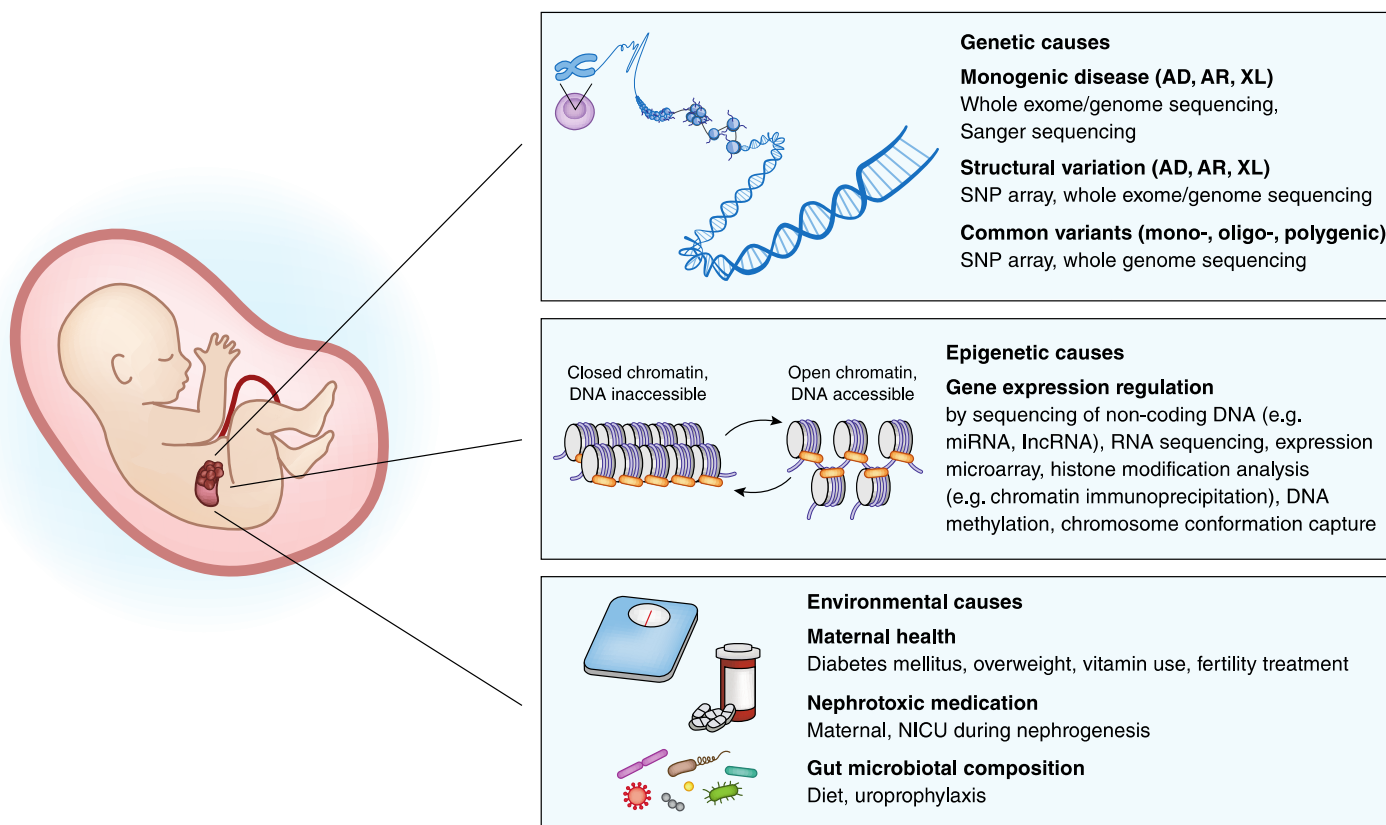


Maar: ‘Erfelijk’ ≠ ‘Genetisch’





De erfelijke oorzaak vinden is niet makkelijk..



- Genetische factoren (DNA)

Weinig bekend

- Besturing van genetische factoren (epigenetica)

Vrijwel niets bekend

- Omgevingsfactoren (vóór- of tijdens de zwangerschap)

Weinig bekend



Maar: enkele genetische principes en waarom dit juist bij urethraleppen lastig is

1. Ernstige **genetische afwijkingen** zijn over het algemeen **zeer zeldzaam**
2. Oorzakelijke genetische afwijkingen kunnen worden **doorgegeven** onder familieleden **zonder** dat allen de(zelfde) ziekte hebben
3. Bewijs voor genetische factor wordt met behulp van **andere diersoorten** geleverd





Genetische factoren: verstoringen in het DNA

“Punt”-mutatie (1 gen)

TYPEFAUT

(Nog) niet ontdekt bij jongens met urethrale kleppen

Groter stuk DNA: “Duplicatie” of “Deletie”

TYPEFOUTFOUT
TYPE-

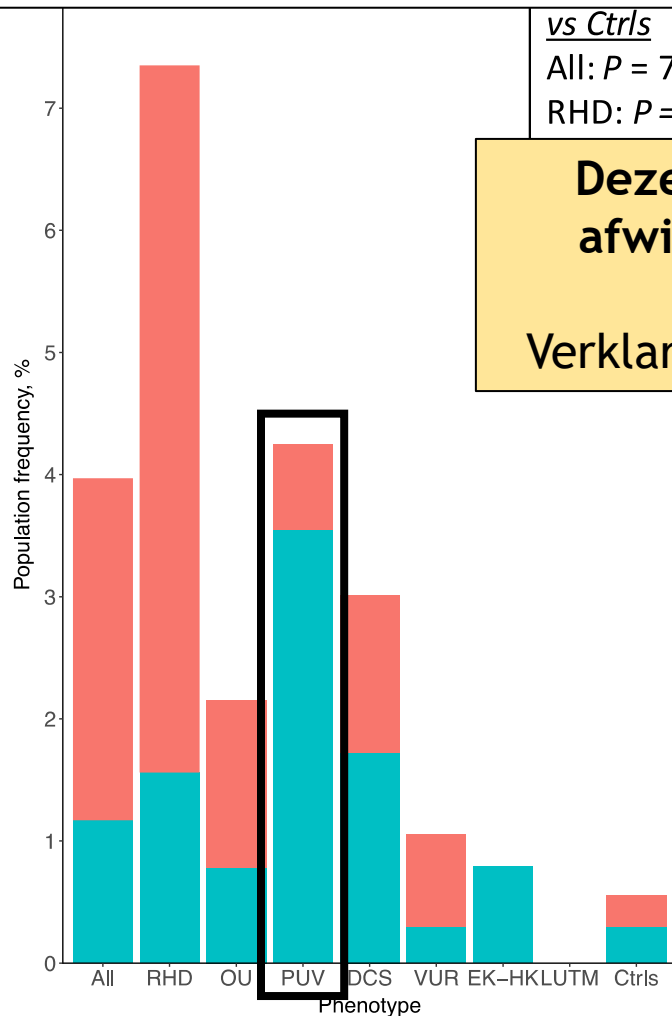
Hier leren we steeds meer over bij jongens met urethrale kleppen

Voorbeeld: Down syndroom



Verdubbelingen van grote stukken DNA lijken bij jongens met urethrale kleppen vaker voor te komen

BEKENDE SYNDROMEN

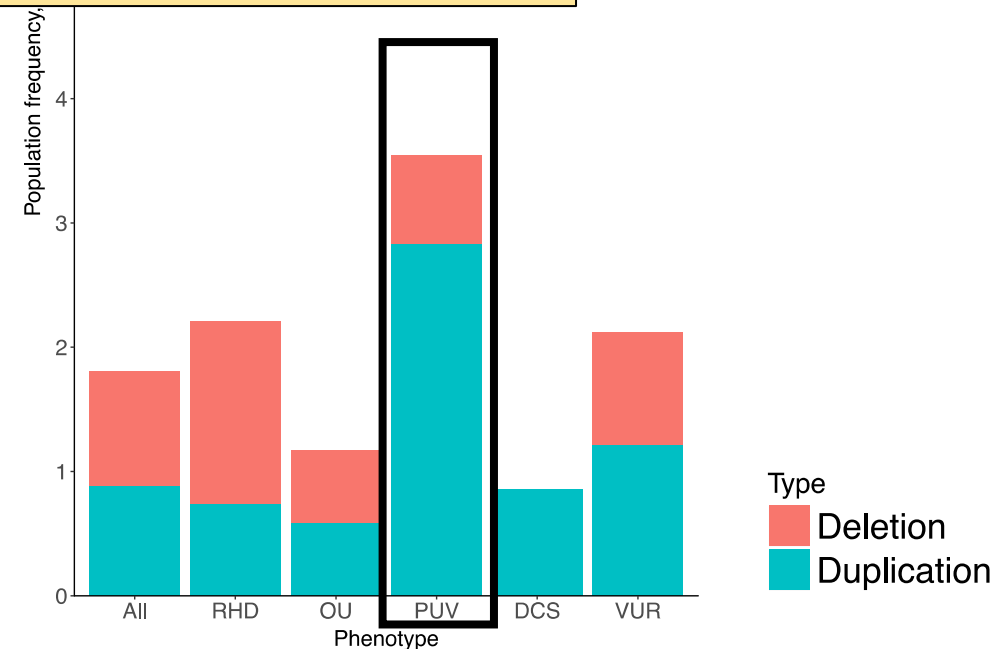


“NIEUWE SYNDROMEN”?

Deze grote DNA verdubbelingen kunnen ook afwijkingen in andere organen veroorzaken

Verklaring voor “meer dan nierproblemen alleen”?

NB. TYPEFOUTFOUT





Omgevingsfactoren

Specieke omgevingsfactoren:

- Zwangere moeders met suikerziekte
- Zwangere moeders met overgewicht
- Foliumzuur beschermend?



Aangeboren nierafwijkingen in het algemeen:

- Bepaalde medicijnen tijdens de zwangerschap (oa. ACE-remmers, ibuprofen)
- Bacteriesamenstelling van de darm?

Onze kennis moet beter!



Amsterdam UMC



Dr. R. Westland



UMC Utrecht



Dr. A.M. van Eerde
Dr. K.Y. Renkema



Dr. J. Mulder



umcg



Prof. Dr. V.V.A.M. Knoers
Prof. Dr. L.H. Franke

Radboudumc

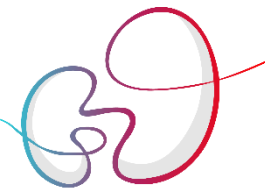


Dr. L.F.M. van der Zanden
Prof. Dr. M.F. Schreuder



COLUMBIA UNIVERSITY
MEDICAL CENTER

Onze ambitie



Oorzaak en gevolg in een vroeg stadium met elkaar verbinden

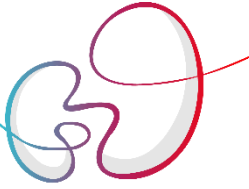


In samenwerking met:

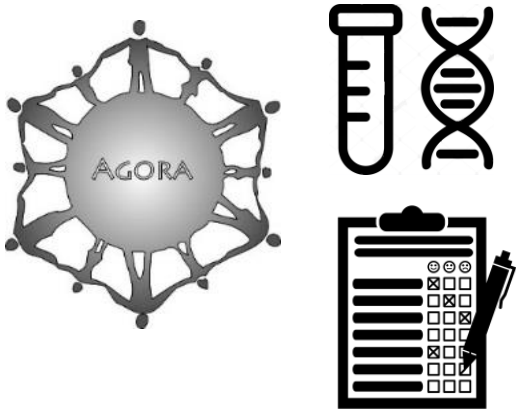


Startdatum: 1 Sep 2021

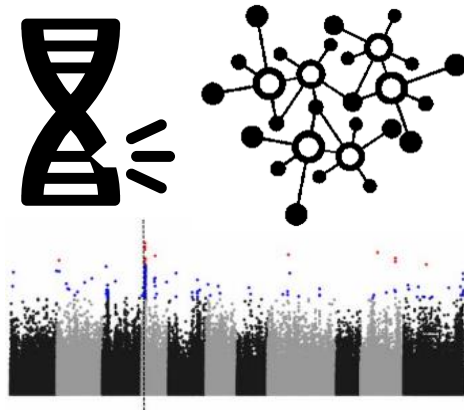
Hoe wordt onze kennis beter?



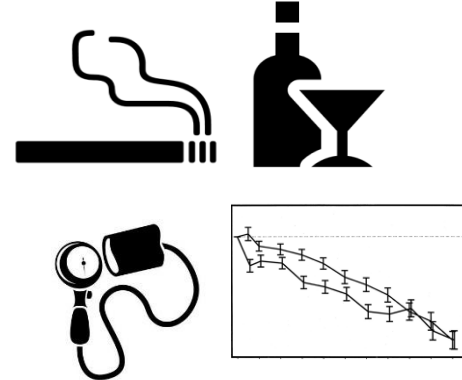
Nationale data- en biobank



Genetische factoren



Omgevingsfactoren en klinische metingen



Bevestiging in het laboratorium



Doelen

Alle relevante gegevens op een plek beschikbaar

Nieuwe inzichten in de oorzaken van aangeboren afwijkingen van nieren en -urinenwegen
Voorspellen van de (nier)gezondheid?

Ontwikkeling van nieuwe laboratorium-methoden



Er valt nog veel te ontdekken over de erfelijkheid van urethrale kleppen





Dank voor uw aandacht!

Vragen?

ri.westland@amsterdamumc.nl

Dank aan:

