



Emma Children's Hospital
Amsterdam UMC

Een brede kijk op Dent disease en Lowe syndroom

Arend Bokenkamp

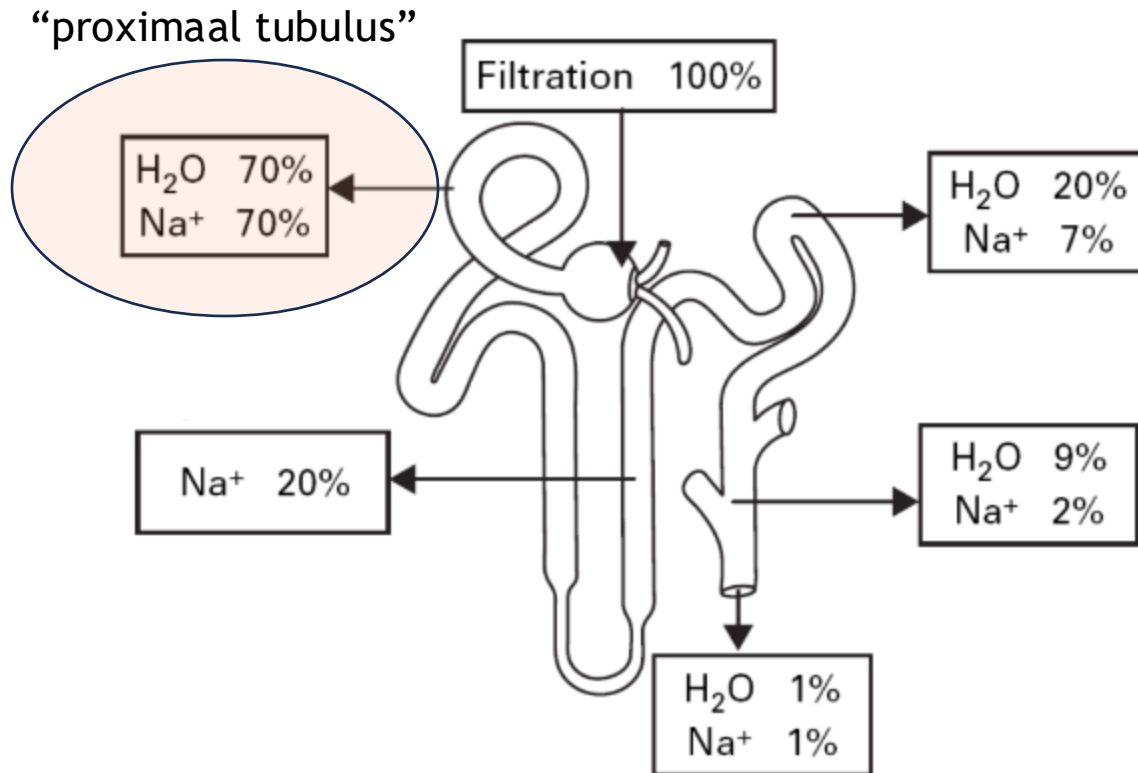
THEMADAG



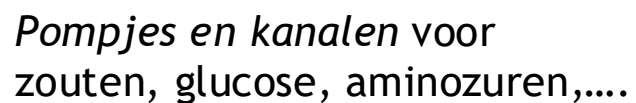
**ZELDZAME
NIERZIEKTEN**

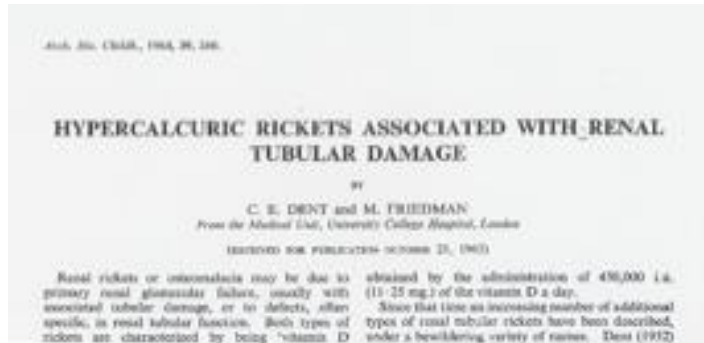


Hoe werken de nieren?



- Filters (glomeruli)
- Filteren circa 150 l urine per dag
- 99% wordt terug gehaald
=> 1.5 l in WC
- Filteren 1 kg keukenzout
=> 10 gm in WC
- Recycling doen de “tubuli”
(nierbuisjes)



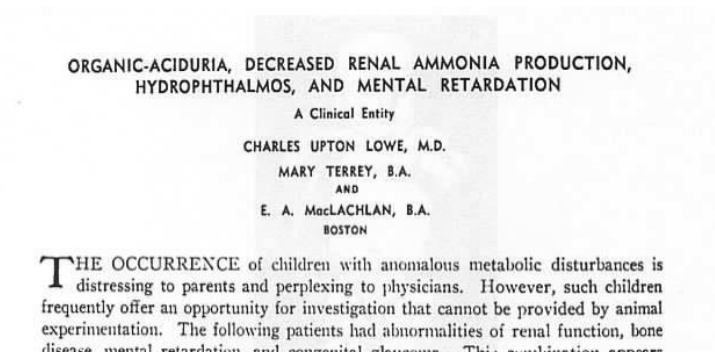


Arch Dis Child 39 (1964): 240 - 249

Dent disease (*CLCN5* gen)

X-gebonden overerfd
Ziekte van nierbuisjes
Nieren lekken kleine eiwitten
Nephrocalcinose / Nierstenen
Hypercalciurie
Nierfalen

Alléén jongens aangedaan
Moeder = draagster



Am J Dis Child 83 (1952): 164-184

Lowe syndrome (*OCRL-1* gen)

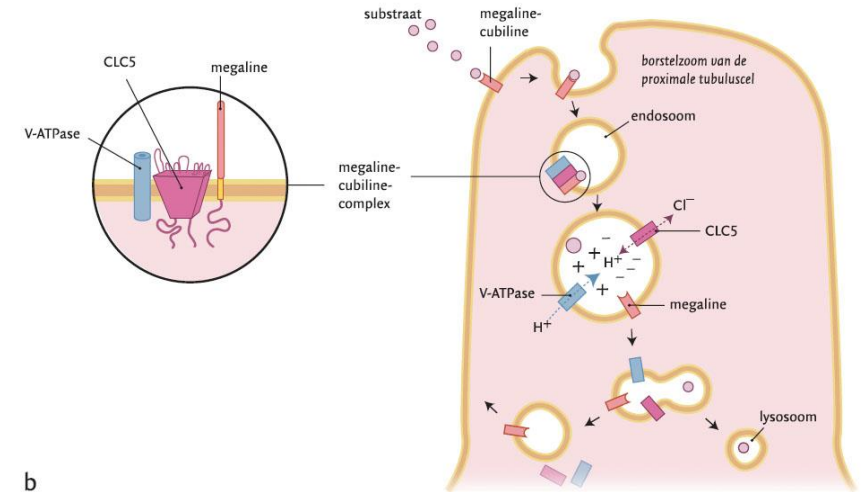
X-gebonden overerfd
Ziekte van nierbuisjes
Nieren lekken kleine eiwitten
Nierfalen

Cataract / glaucoom ("Star")
Neurologische problemen



Wat doet CLCN5?

- CLCN5 is afkorting voor “Chloride Channel 5”
- Zit in de tubuluscellen in zogenaamde “lysosomen”
- Lysosomen breken opgenomen eiwitten af en maken er weer aminozuren van
- Daarvoor moet het lysosoom binnenin zeer zuur zijn
- CLCN5 zorgt ervoor dat dit mogelijk is





Recente guideline Dent disease



Nephrol Dial Transplant, 2025, 0, 1–13

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf003>

Advance access publication date: 10 January 2025

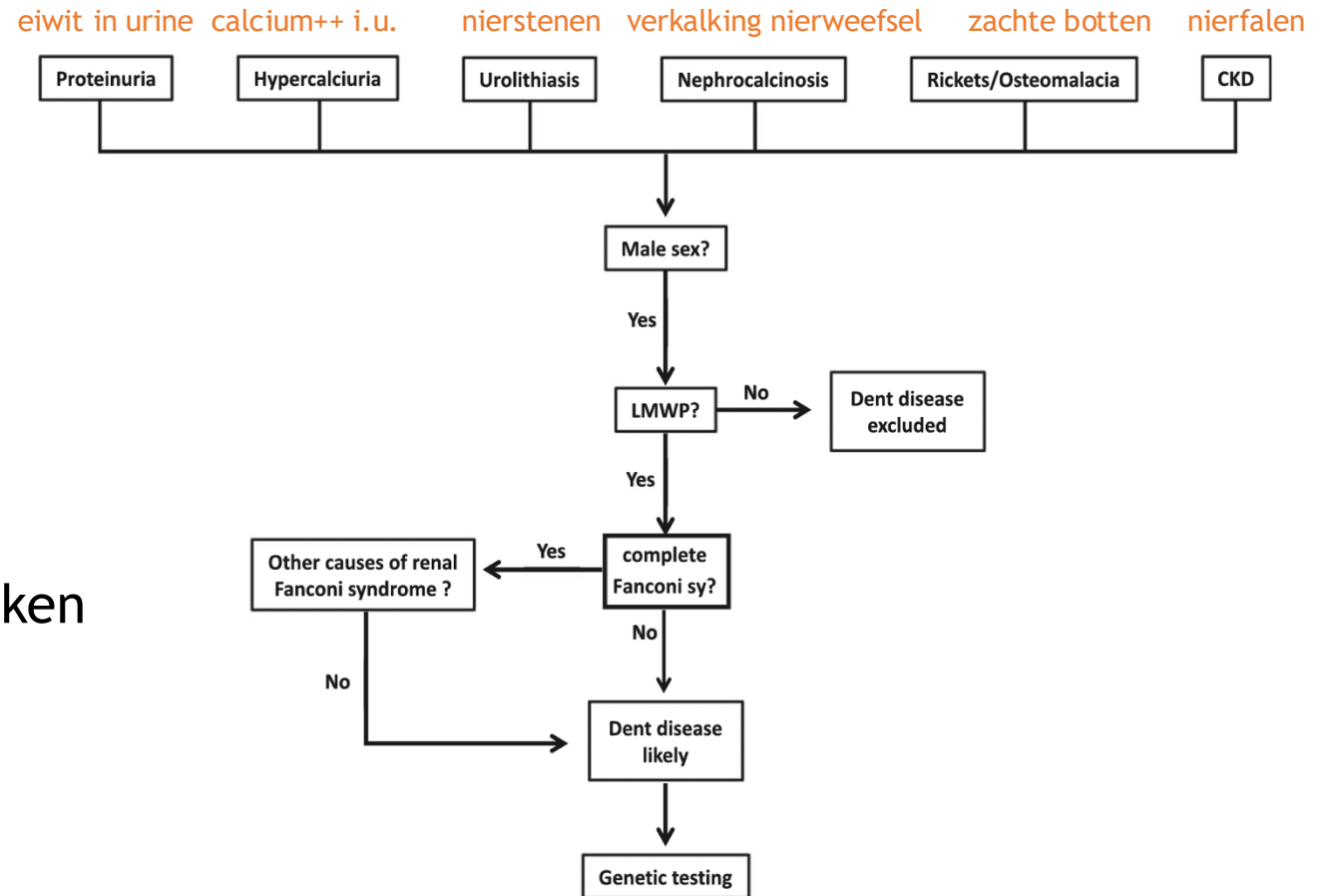
Dent disease: clinical practice recommendations

Arend Bökenkamp ¹, Gema Ariceta², Detlef Böckenhauer ³, Olivier Devuyst⁴, Francesco Emma ⁵, David van Bennekom⁶,
Elena Levtchenko¹, John Sayer⁷, Aude Servais⁸, Rosa Vargas ⁹, Marcin Zaniew¹⁰ and Larisa Prikhodina ¹¹



Wanneer aan Dent disease denken?

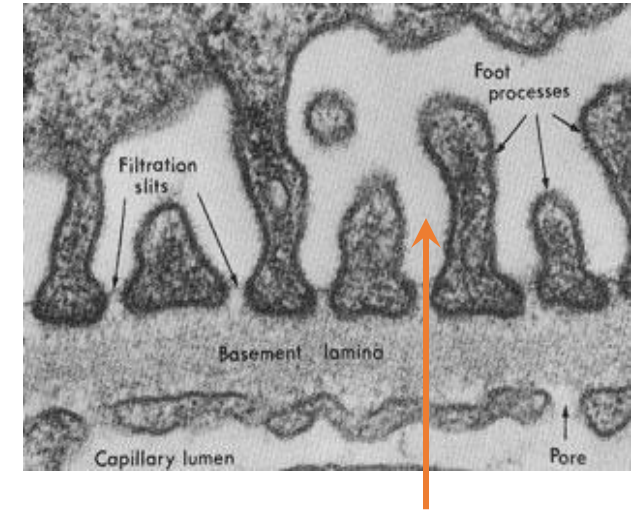
- Zeer uiteenlopende symptomen:
- Betreft alléén jongens / mannen
- 100% heeft kleine eiwitten in de urine
- Er zijn ook nog andere mogelijke oorzaken voor een soortgelijk beeld
- Genetisch onderzoek bewijzend



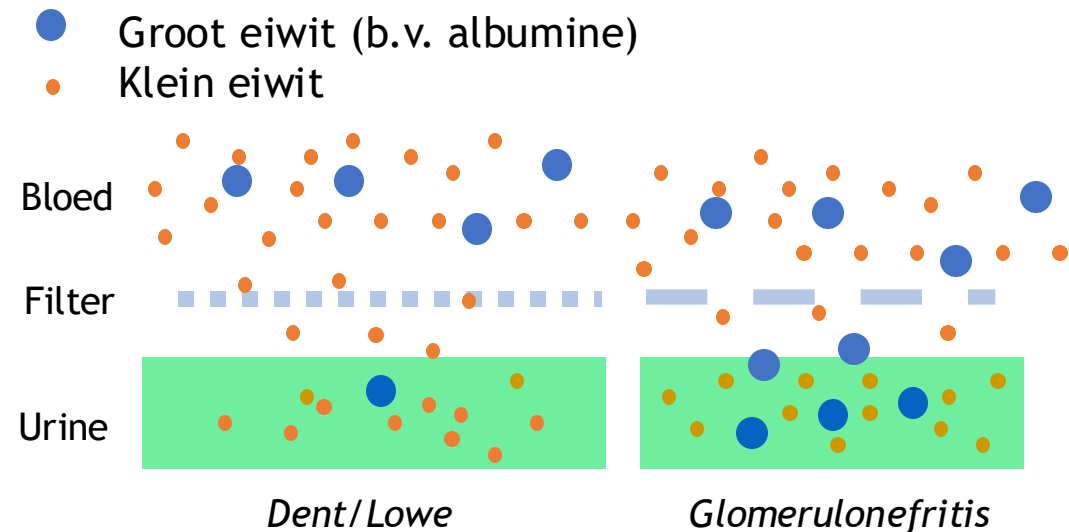


Eiwitten in de urine bij Dent disease

- De nierfilters laten m.n. kleine eiwitten door, grote eiwitten zoals albumine niet
- Grote hoeveelheid eiwit in de urine doet artsen aan een nierfilterziekte denken (“glomerulonefritis”)
- Dan wordt soms onnodig een nierbiopsie gedaan
- Kan worden voorkomen door de type eiwit (“kleinmoleculaire eiwitten”) vast te stellen

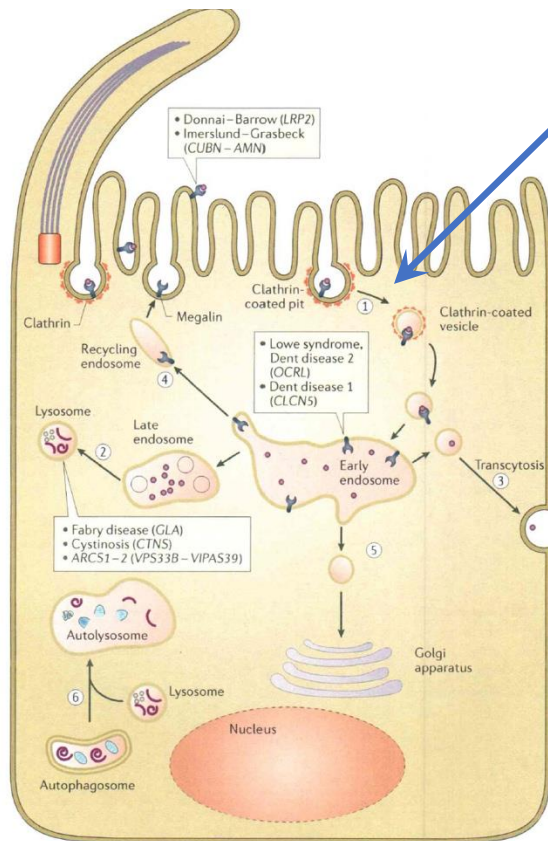


Urine filtratie





Dent-disease en Lowe syndroom kunnen overlappen

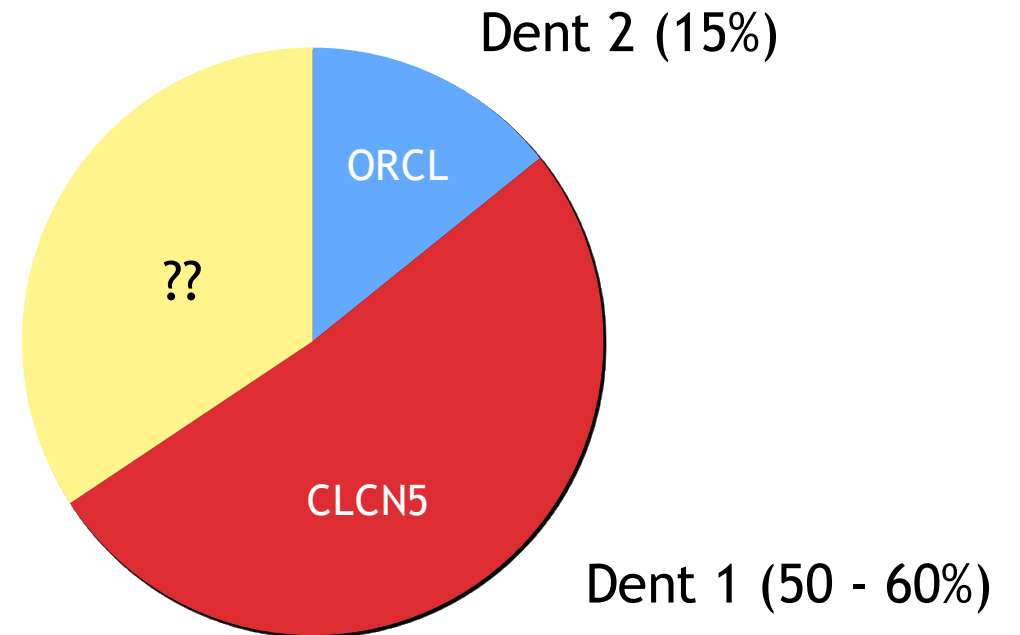


Opname
van kleine
eiwitten

Geen gendefect
gevonden (30%)

CLCN5:
verstoorde afbraak

OCRL:
verstoorde signalering in cel





Genetische testen bij vermoeden op Dent disease

- Altijd beide genen testen (CLCN5 => Dent 1 en OCRL => Dent 2)
- X-gebonden ziekte:
 - Man heeft 1 X-chromosoom, indien afwijkend => ziek
 - Vrouw heeft 2 X-chromosomen waarvan 1 is uitgeschakeld => geen klachten (“draagster”)
- De zonen van een patiënt altijd gezond (want kregen Y-Chromosoom van patiënt)
- De dochters van een patiënt altijd draagsters (want kregen zieke X-Chromosoom van patiënt)



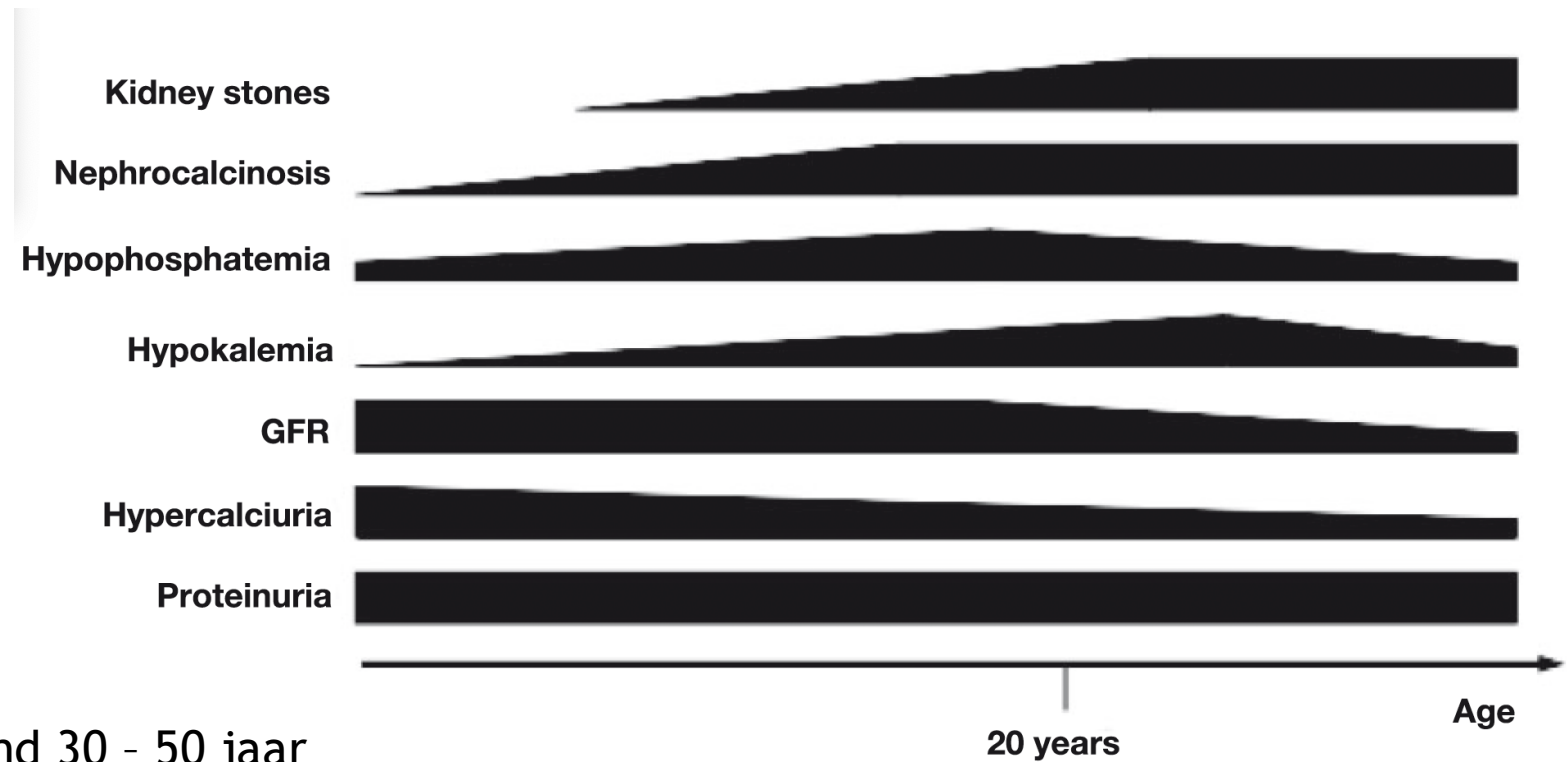
Wie testen bij vermoeden op Dent disease?

- Diagnose genetisch bevestigen bij de patiënt
- Moeder onderzoeken of zijn draagster is of de ziekte bij het kind is ontstaan
- Zussen zouden zich na hun 18e kunnen laten testen of zij draagsters zijn
- Broers zouden met urineonderzoek kunnen worden getest (eiwit = 100% voorspellend)
- Nefro-Genetica spreekuur!



Beloop van Dent disease

- Altijd eiwit in urine
- Nierstenen en kalkneerslag nemen toe met ouder worden
- Nierfunctie daalt vanaf puberteit, soms ook eerder
- Dialyse/Transplantatie meestal rond 30 - 50 jaar





Waarom verlies van nierfunctie?

- Is tot nu toe niet duidelijk
- In de loop der jaren steeds meer bindweefsel in de nieren (“fibrose”)
- Geen verband met
 - Hoeveelheid eiwit in de urine
 - Hoeveelheid calcium in de urine
 - Mate van nefrocalcinose

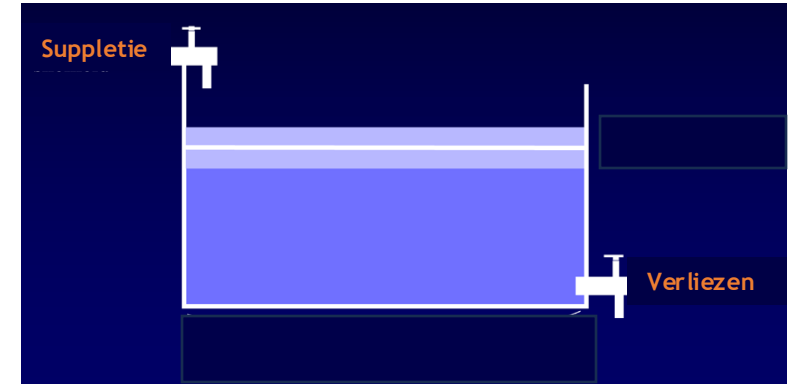


Dent-1 vs. Dent-2 zijn er verschillen?

- Lastig om obv bloed- en urine uitslagen onderscheid te maken
- Nog weinig lange termijn ervaring omdat Dent-2 pas rond 1995 is ontdekt
- Er zijn aanwijzingen dat de achteruitgang van nierfunctie eerder begint bij Dent-2
- Bij nauwkeurig onderzoek hebben Dent-2 patiënten
 - iets kleinere lengte
 - milde oogproblemen bij 39 % (beetje neerslag in lens, geen effect op zicht)
 - ontwikkelingsproblemen bij 46 %



Behandeling van Dent disease



- Symptomatisch, dwz. **correctie van verliezen** uit de tubuli, m.n. kalium, fosfaat, bicarbonaat
- De ziekte verloopt dusdanig langzaam dat het tientallen jaren duurt voor men ziet of een behandeling effect op de nierfunctie heeft.
- Geen studies bij mensen hoe de achteruitgang van de nierfunctie kan worden vertraagd
- Diermodellen waarin Dent disease wordt nagebootst (“knock-out” of “knock-in” muis)



Behandeladviezen

- Aangeraden ter overweging: Kaliumcitraat
 - Positief effect op kalkneerslag en de nierfunctie in muismodel
- Afgeraden: ACE-remming (Enalapril/Lisonopril/Ramipril)
 - Vermindert druk in nierfilters maar doet niets aan te tubuli, risico op uitdroging
- Afgeraden: Plasmiddelen (Thiazide)
 - Vermindert calcium in de urine
 - Echter risico op uitdroging



Behandeladviezen - huidige realiteit

- Aangeraden ter overweging: Kaliumcitraat [krijgt vlgs literatuur 13 tot 25% van de patiënten]
 - Positief effect op kalkneerslag en de nierfunctie in muismodel
- Afgeraden: ACE-remming (Enalapril/Lisonopril/Ramipril) [krijgt vlgs literatuur 11 tot 42%]
 - Vermindert druk in nierfilters maar doet niets aan te tubuli, risico op uitdroging
- Afgeraden: Plasmiddelen (Thiazide) [krijgt vlgs literatuur 11 tot 35%]
 - Vermindert calcium in de urine
 - Echter risico op uitdroging



Overige adviezen

- Groei monitoren, zorgen dat er geen rachitis ontstaat. Zorg voor voldoende fosfaat en vitamine D
- Groeihormoon kan worden overwogen in speciale gevallen en zeker bij slechte nierfunctie
- Aandacht voor nachtblindheid en droge ogen - Vitamine A tekort



Vrouwen die een mutatie dragen (“draagsters”)

- Hebben geen klachten
- 50% heeft kleine eiwitten in de urine, 30% verhoogd urine calcium en 20% nierstenen/nefrocalcinose
- Verlies van nierfunctie is maar 1 - 2 keer beschreven
- Voorzicht geboden bij nierdonatie
 - Liever op iets oudere leeftijd
 - Niet indien niet alle uitslagen normaal zijn.



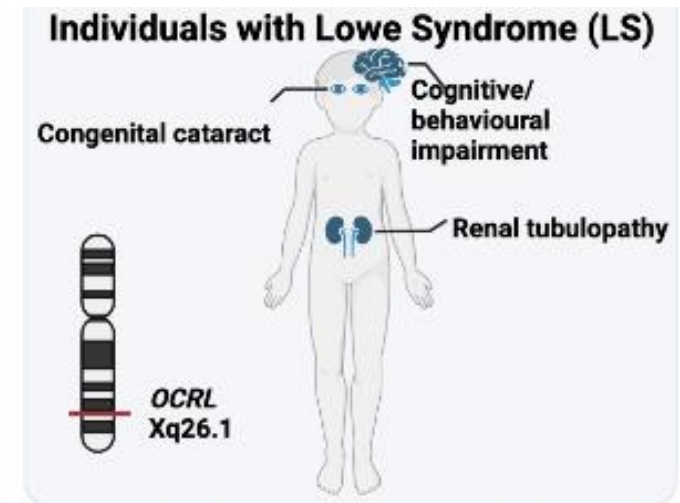
(Zeer) recente ontwikkelingen

- Ik heb een studie gezien waarin een iets hogere fosfaat inname (1 gm extra - de normale inname in ons dieët is 1.5 tot 3 gm) de calciumuitscheiding vermindert. 100 ml melk = 100 mg fosfaat
- Er wordt aan "nierorganoiden" gewerkt: mini-niertjes die uit urinecellen van Dent patiënten worden gekweekt. Hiermee kan men snel het effect van bekende medicamenten op de ziekte testen.
- In een muismodel heeft een nieuw middel (4-Methyl-Butyraat) positieve effecten laten zien.



Oculo-cerebro-renal syndrome of Lowe

- Lowe syndroom, voor het eerst beschreven door Lowe in 1952
- X-gebonden overerving
- Mutatie in het *OCRL-1* gen
- 30% *de novo* mutatie, 3% mosaïcisme.
Bij 10% geen mutatie aangetoond
- Voorkomen: ca. 1 in 500.000 (Italië), 1 in 2 miljoen (Polen)

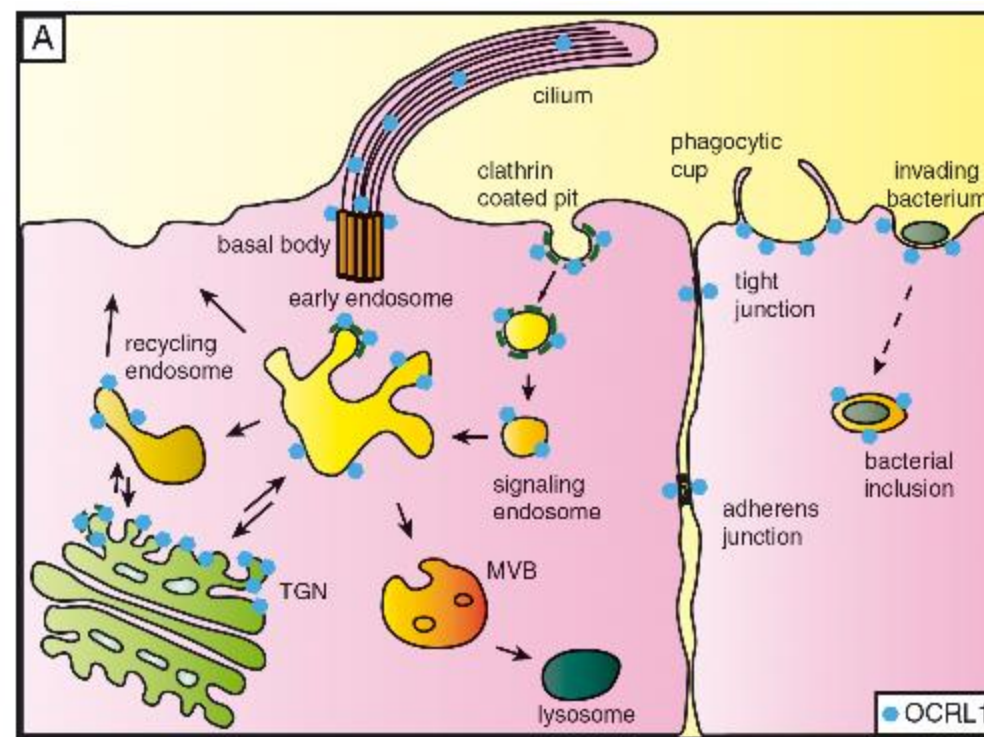




OCRL defect veroorzaakt een multisysteem ziekte

OCRL speelt een rol bij veel processen:

- Cel polariteit (bovenkant vs. onderkant)
- Cel migratie
- Cel adhesie (verbinding tussen cellen)
- Cel signalering (communicatie tussen cellen)
- Phagocytosis ("opeten en verteren")
- Actin cytoskeleton remodeling (stabiliteit van cellen)
- Endocytose en transport binnen cellen ("Postbode")



Mehta et al Traffic 2014



Meest belangrijke symptomen

Ogen

- Aangeboren cataract (star), glaucoom (verhoogde oogdruk)

Neurologie

- Spier slapte vanaf geboorte, geen spierreflexen
- Ernstige ontwikkelingsachterstand
- Convulsies (stuiptrekkingen) bij 50%
- Gedragsproblemen

Nier

- Verstoorde tubulusfunctie met ernstige verliezen (“Fanconi syndroom”)
- Progressief nierfalen





Andere problemen

Kleine lengte

- Begint op peuterleeftijd, staat los van nierfalen

Skelet

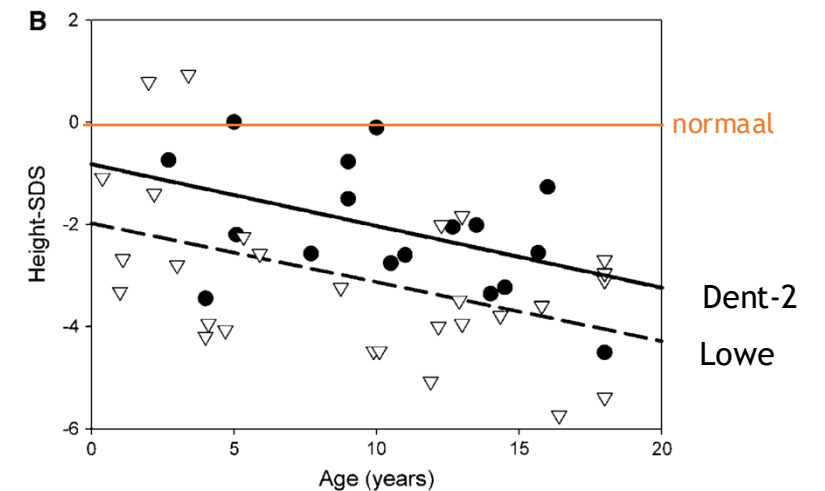
- Scoliose (kromme rug)
- Botontkalking / rachitis / botbreuken
- “Osteoarthritis”

Milde bloedingsneiging

- Bloedplaatjes plakken niet goed aan elkaar

Tanden

- o.m. tandglazuur afwijkend



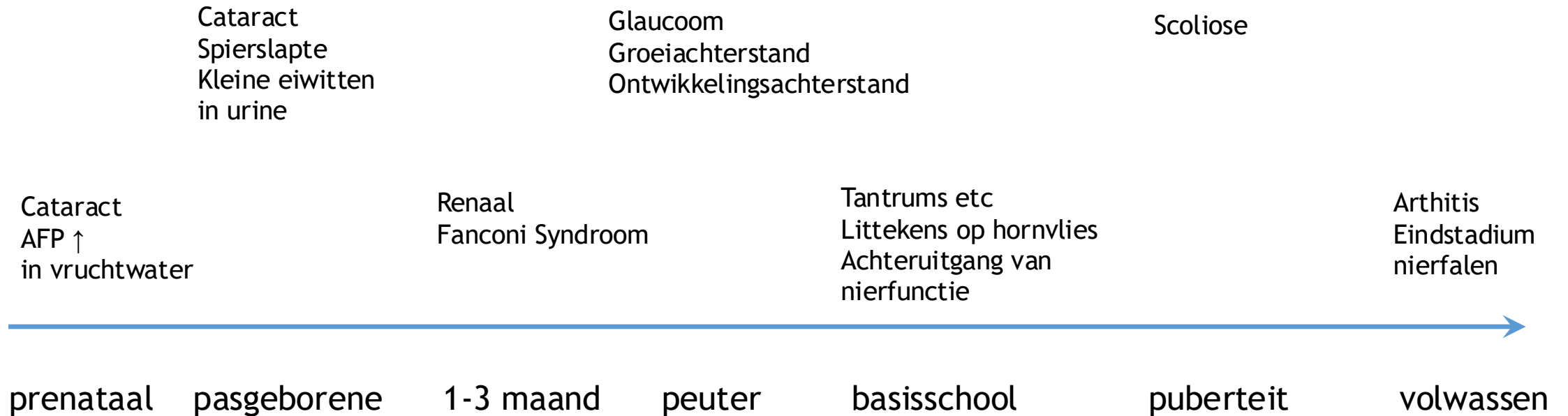


Gelaatskenmerken en tandafwijkingen





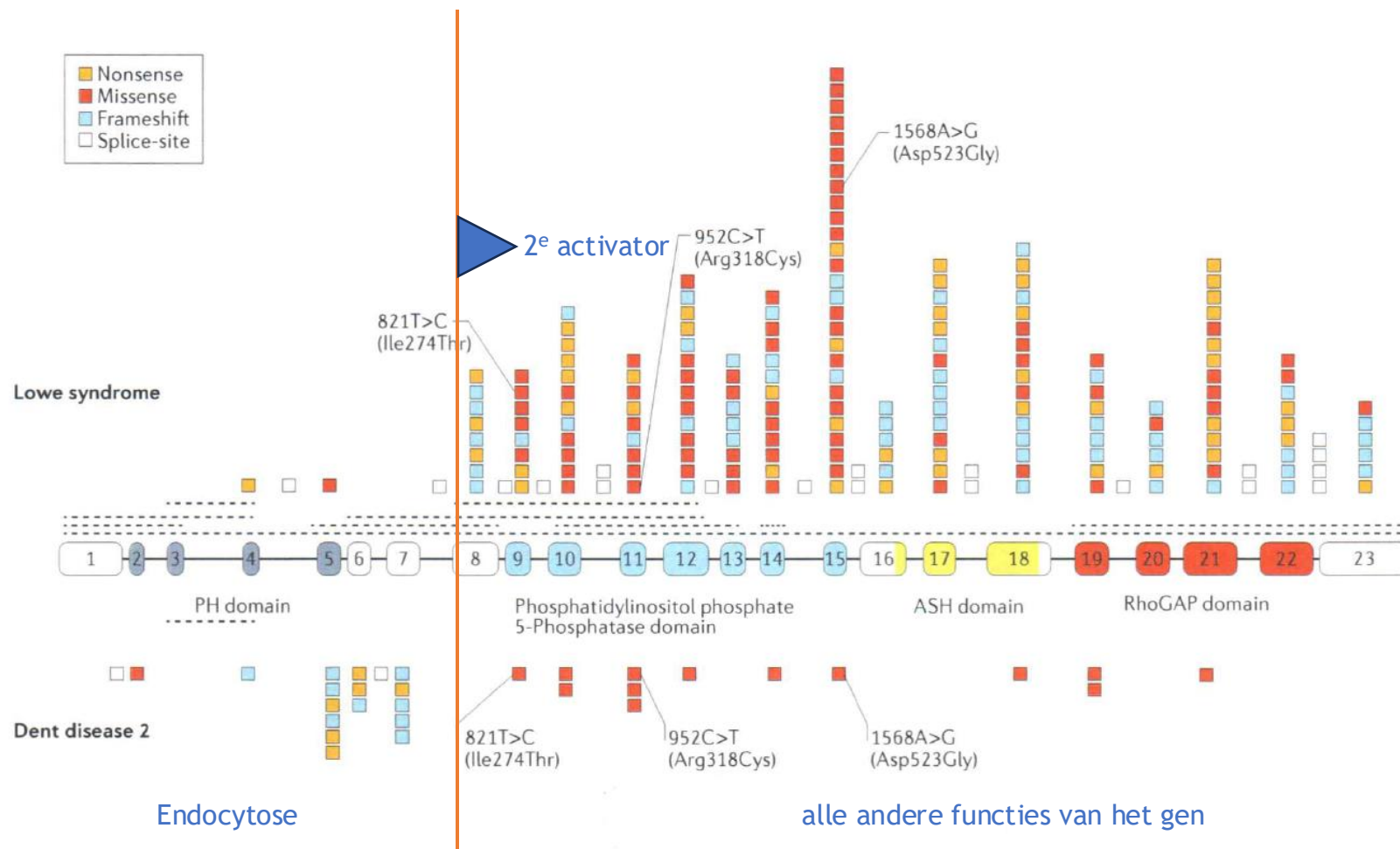
Tijdslijn van de manifestaties



Onafhankelijk van leeftijd: *convulsies en bloedingsneiging*



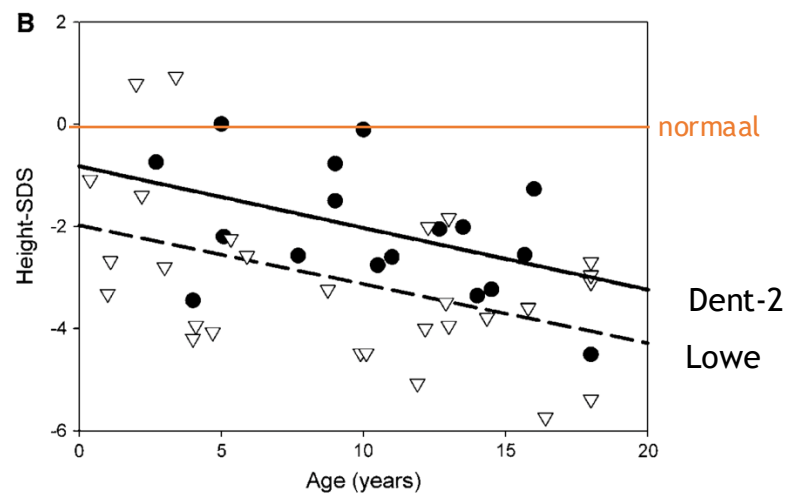
Positie van de mutatie bepaalt of Dent-2 of Lowe





Dent-2 disease

- mildere ziekte dan Lowe syndroom
- v.a. de nieren aangedaan
- maar ook milde klachten elders: “Lowe light”:



Bij nauwkeurig onderzoek
Kleine lengte
39 % oogproblemen
46 % ontwikkelingsproblemen



Lowe syndroom

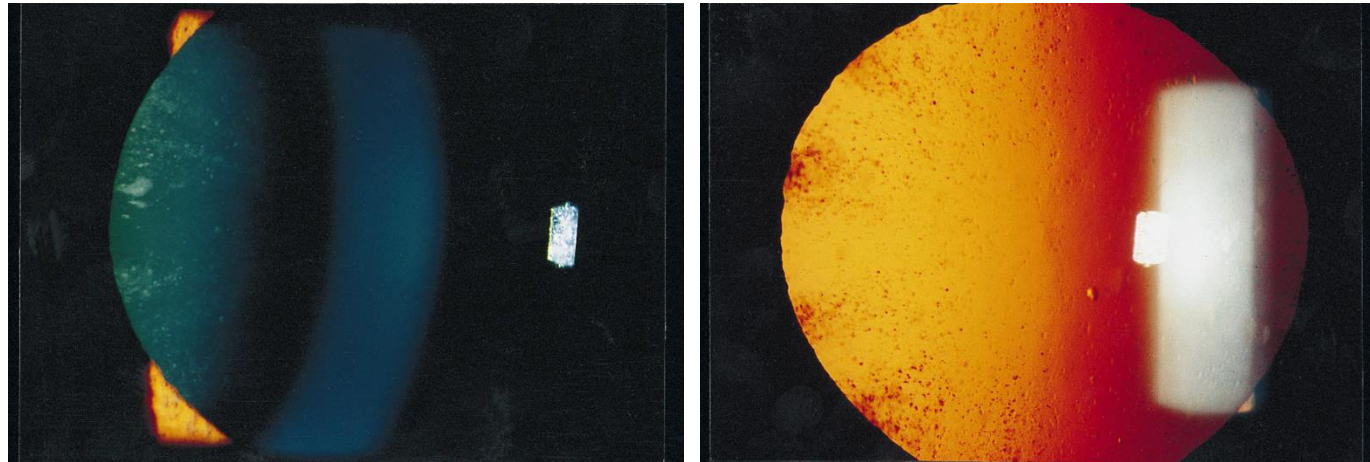


Dent-2 disease



Draagsters

- Bij 60% van de jongens met Lowe syndroom is de moeder draagster van het gen defect
- In het algemeen geen klachten (maar 10 gevallen bekend met ernstige symptomen bij vrouwen)
- Bij vrouwen na de puberteit vindt men altijd stippeltjes in de lens - dit geeft echter geen klachten

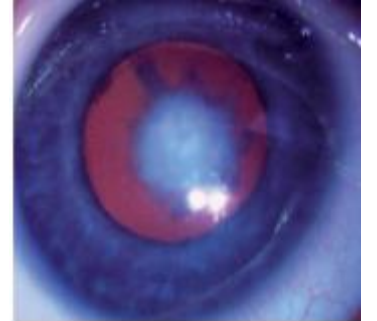




Ogen

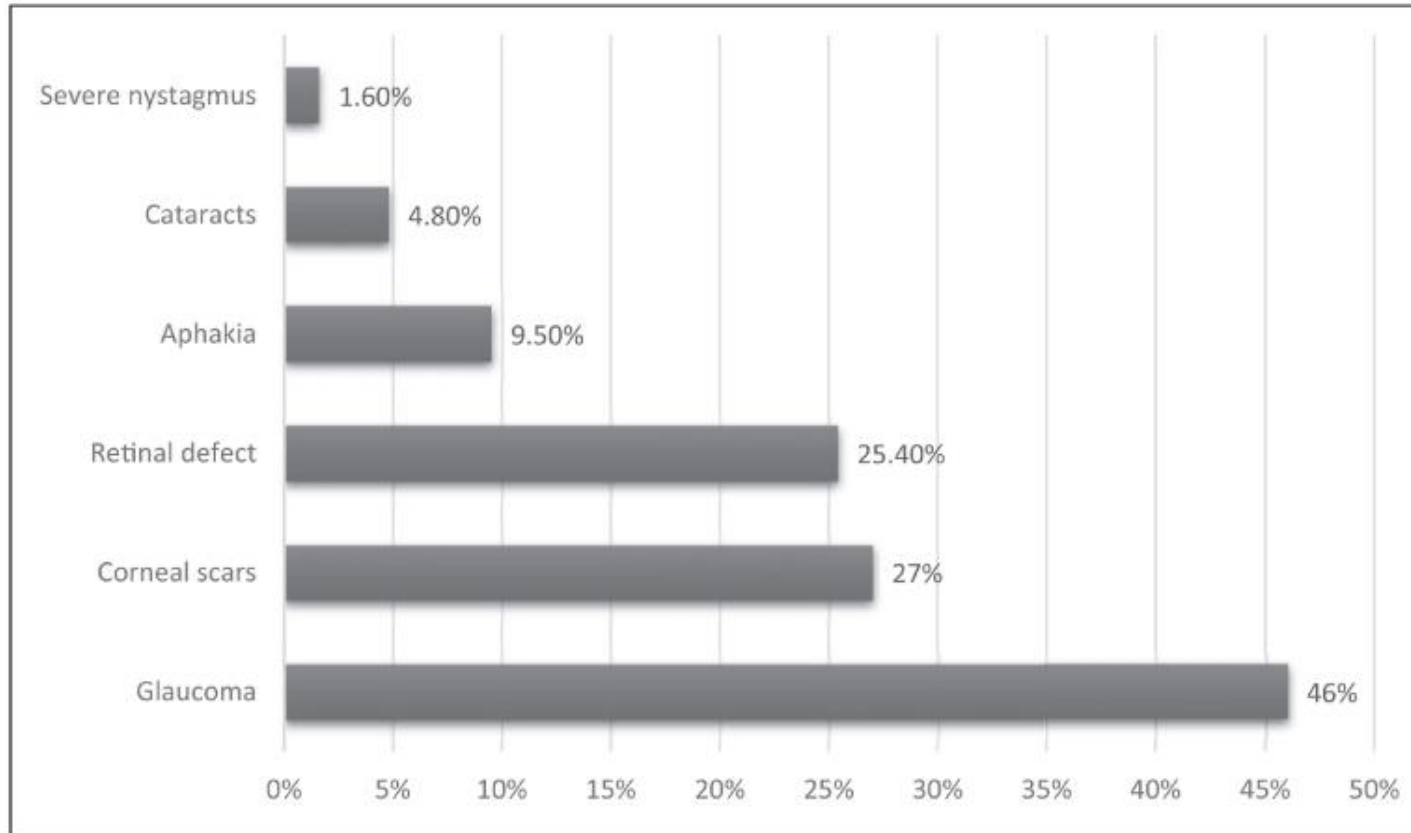
- Aangeboren cataract - vaak in de eerste levensmaanden verwijdering nodig
- Toename van oogdruk rond de leeftijd van 4 maanden - vaak operatie nodig
- Littekens van hoornvlies beginnen vaak rond de leeftijd van 7 jaar
- Contactlenzen vermijden

Meer dan 50% zijn blind (visus onder de 10%)





Wat veroorzaakt de blindheid?





Neurologie

- Spierzwakte, geen peesreflexen
- Gemiddelde IQ 40-50, maar 25% heeft een IQ boven de 70
- Vertraagde motorische ontwikkeling (vrij lopen vaak pas met 6 tot 13 jaar)
- Convulsies bij 50%
- Typische gedragskenmerken
 - Woede uitbarstingen (“tantrums”) bij frustratie
 - Koppigheid, snel geïrriteerd
 - Repetitive bewegingen
 - Aggressie, zelf-beschadiging
- Dit gedrag is anders dan bij anderen met vergelijkbaar ontwikkelingsachterstand of blindheid



Risperidone?
Paroxetine?
Clomipramine?



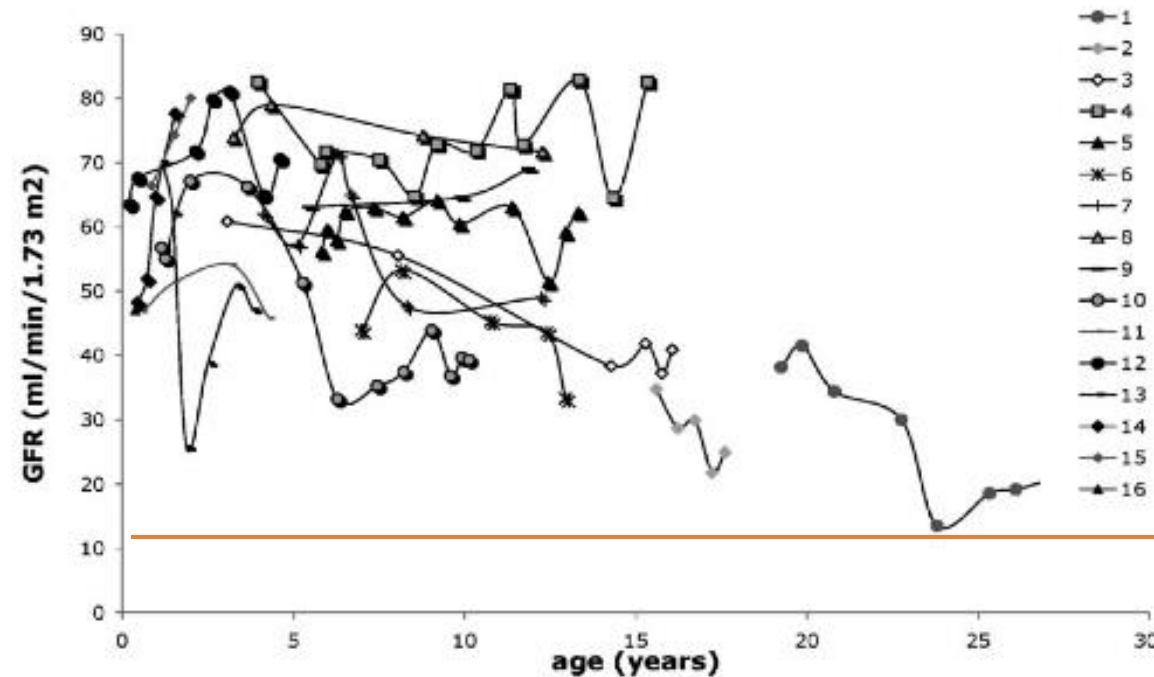
Renaal Fanconi syndroom

	DD2	Lowe	
Kleine eiwitten in urine	100%	100%	Altijd aanwezig, al bij geboorte
Hypercalciurie	80-100%	70-95%	
Nierstenen	10-30%	+/-20%	Minder vaak bij Lowe dan bij Dent
Nefrocalcinose	40-75%	10-40%	Minder vaak bij Lowe dan bij Dent
Aminozuren in de urine	40-70%	40-100%	Niet schadelijk
Laag kalium in het bloed	10-20%	20-35%	Spierzwakte
Glucose in de urine	0-10%	5-30%	Niet schadelijk
Laag fosfaat in het bloed	10-25%	25-50%	Botontkaling / rachitis / breuken
Verzuring van het lichaam	5-25%	30-80%	Slechtere groei, botontkalking



Nierfunctie

- Progressief verlies van nierfunctie, onafhankelijk van mate van nephrocalcinose
- Incidenteel behandeling met dialyse of transplantatie beschreven

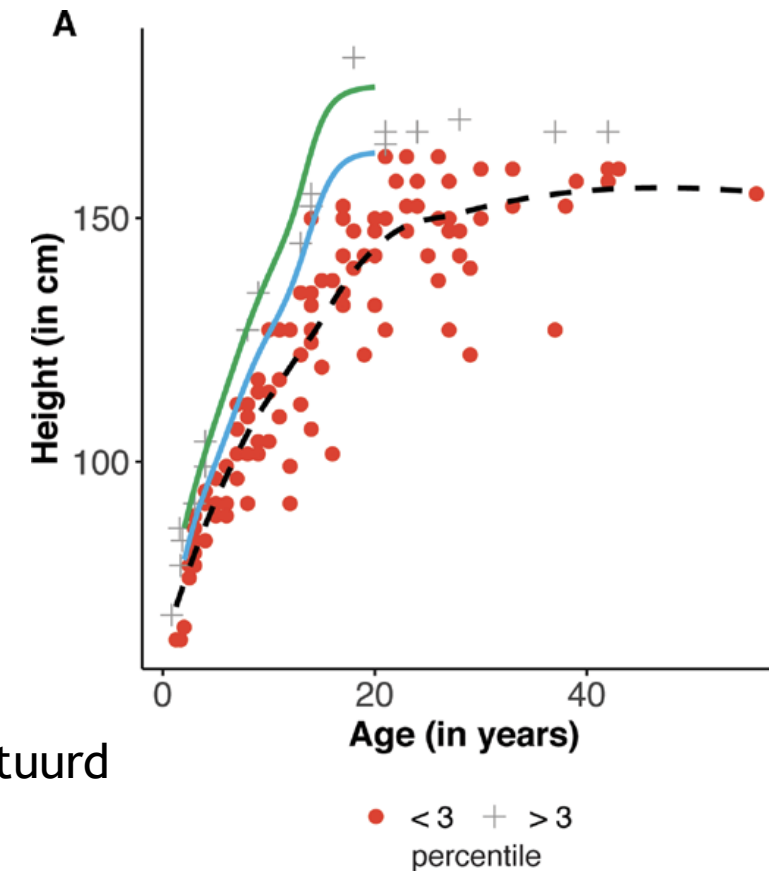


“eindstadium nierfalen”



Hormonen

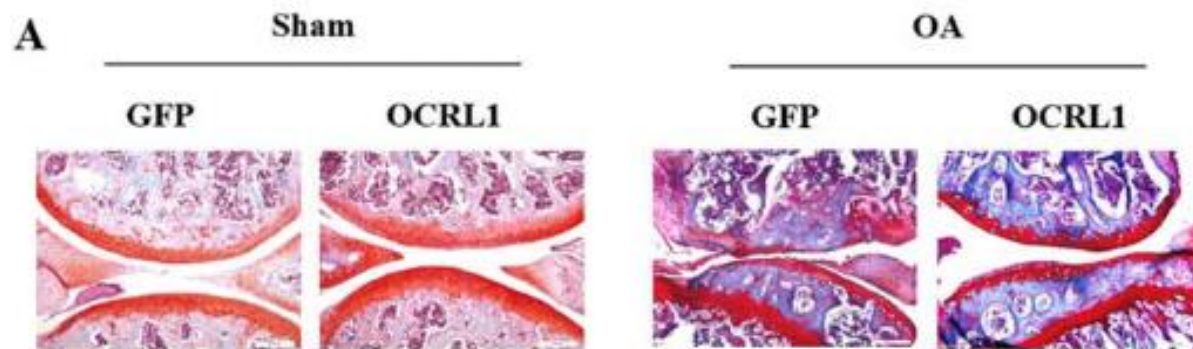
- Groeiachterstand, begint pas na de geboorte (80% < 3rd centile)
- Onafhankelijk van de nierfunctie
- Onafhankelijk van de correctie van de verliezen door de tubuli
- Niet ingedaalde testikels bij 50%
- Late puberteitsontwikkeling
- Veel OCRL-1 in hypothalamus
- Dit is het gedeelte van hersenen waar hormonen worden aangestuurd





Osteoarthritis

- Zware deformerende gewrichtsaandoening
- No specifieke behandeling bekend
- OCRL-1 komt voor in kraakbeen
- Functionerend OCRL-1 helpt tegen osteoarthritis in dier model





Doodsoorzaak

- In veel overzichtsartikelen staat dat de meeste patiënten tussen de 20 en 40 overlijden
- Prof. Zaniew is berichten gaan zoeken waarin doodsoorzaak wordt beschreven
 - 15 gevallen
 - Overlijden tussen 4 dagen en 44 jaar, mediaan met 7 jaar
 - (vermoedelijke) oorzaken:

➤ Longontsteking	4
➤ Bloedvergiftiging	1
➤ Convulsies	1
➤ Onverklaarde dood in slaap	2
➤ Botkanker	1
➤ Zware metabole ontregeling	1
➤ Hartfalen 2 years na transplantatie	1
➤ onbekend	4

Nota bene - maar 2 patiënten overleden met eindstadium nierfalen (op leeftijd van 18 en van 44 jaar)



(Zeer) recente ontwikkelingen

- In een muismodel heeft een nieuw middel (Alpelisib) positief effect op urine eiwit laten zien.

www.kidney-international.org

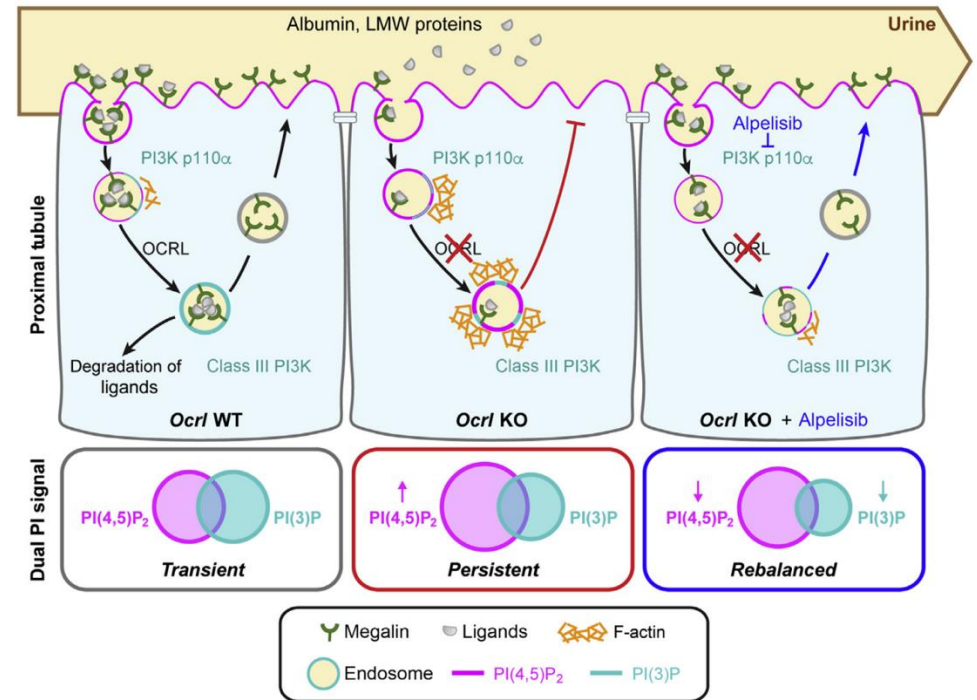
basic research

The phosphoinositide 3-kinase inhibitor alpelisib restores actin organization and improves proximal tubule dysfunction *in vitro* and in a mouse model of Lowe syndrome and Dent disease

Check for updates

see commentary on page 824
OPEN

Marine Berquez^{1,5}, Jonathan R. Gadsby^{2,5}, Beatrice Paola Festa^{1,5}, Richard Butler³, Stephen P. Jackson², Valeria Bero⁴, Alessandro Luciani¹, Olivier Devuyst^{1,6} and Jennifer L. Gallop^{2,6}





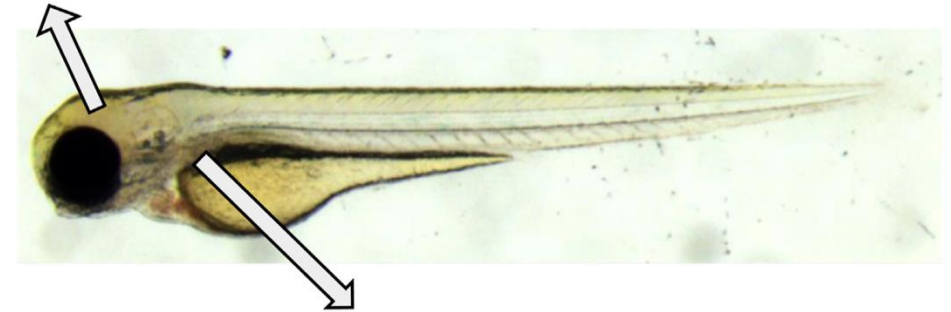
Onderzoek naar OCRL: Zebrafish modellen

- Makkelijk te kweken
- Groeien snel
- Doorzichtig
- Gen defecten kunnen worden nagebootst

Zebrafish OCRL model

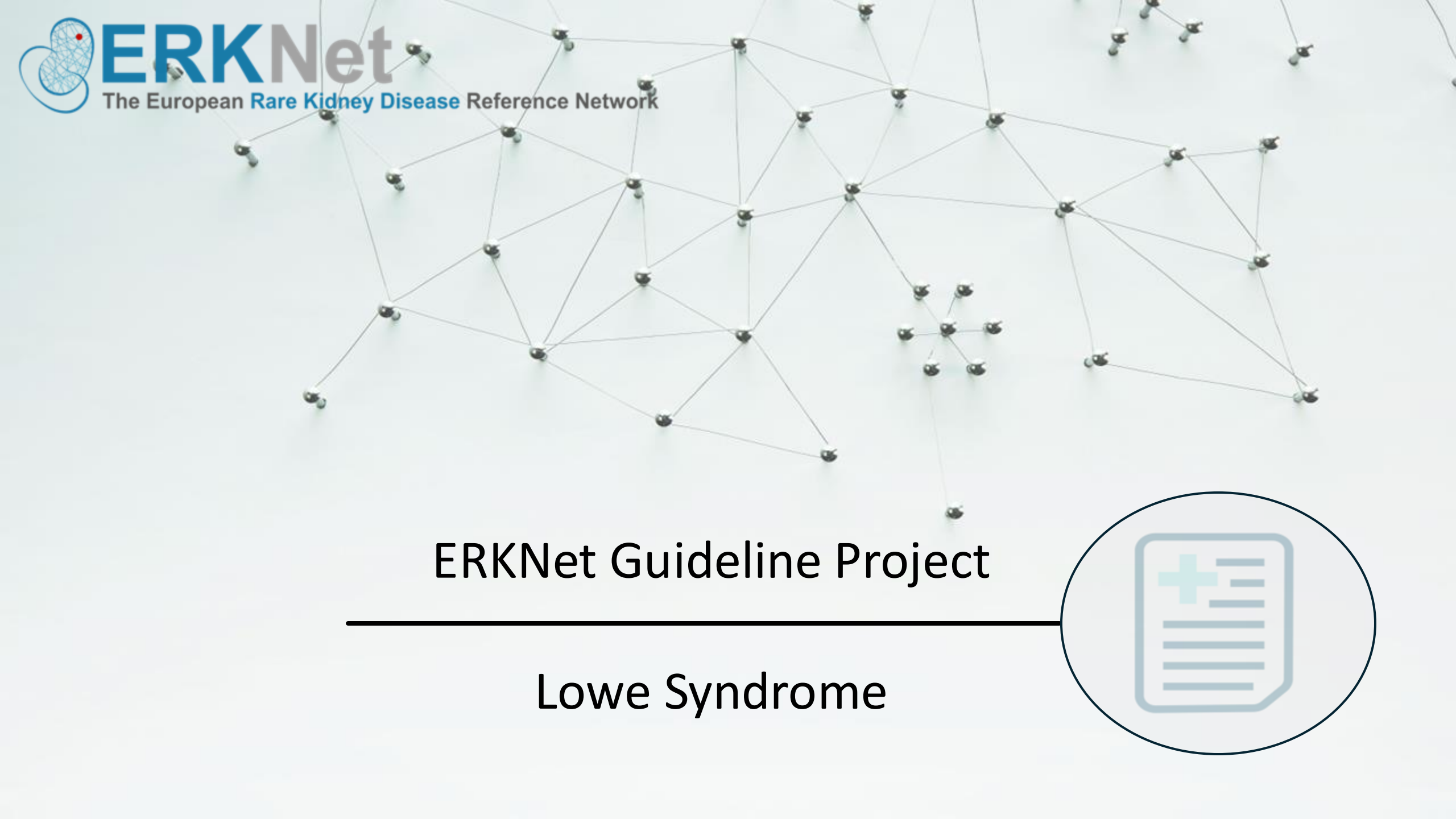
Neurodevelopmental phenotype

Ventricular lesions, gliosis, febrile seizures
Increased cell death and reduced proliferation
Impaired neuroepithelial cell endocytosis
Defective signaling



Renal tubular phenotype

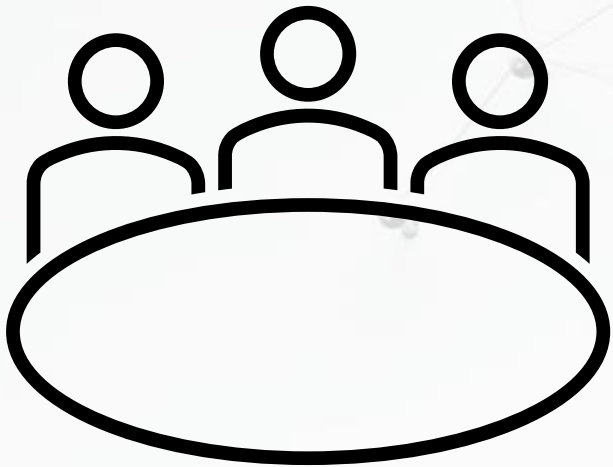
Impaired endocytosis
Disrupted lysosomal function
Shortening of renal tubule
Defective ciliogenesis



ERKNet Guideline Project

Low Syndrome





1

Writing Committee Members

2

Subgroups & PICOS

3

Workflow & Timeline

4

Systematic Literature Search

5

Draft Recommendations

6

Evidence Grading

7

ERKNet/Leila App
Clinical Decision Making Pathways

8

F2F Meeting

SUBGROUPS

Introduction + Future Directions	Antonella de Matteis
	Olivier Devuys
Genetics / Diagnosis	Bert Callewaert
	Francesca Becherucci
	John Rendu
	Luigi Cirillo
Clinical diagnosis + Dent2 vs Lowe	Arend Bökenkamp
	Linda Koster-Kamphuis
	Vicinanza Carbone
Kidney function & treatment	Marcin Zaniew
	Denis Morin
	Elena Levtchenko
Tubular disease in LS	Detlef Bockenhauer
	Aurelia Bertholet-Thomas
	Martine Besouw
	Stephen Walsh
Lowe syndrome in adulthood	Aude Servais
	Bertrand Knebelmann
	Francesco Trepiccione
	Pietro Manuel Ferraro

Ocular symptoms and treatment	William Moore
	Ian Christopher Lloyd
	Katie Williams
	Wojciech Hautz
Neurological	Mercedes Serrano Gimare
	Marie Hully
	Salvatore Savasta
Endocrine	Vidhu V Thaker
	Elena Levtchenko
	Emil Bakker
Bone Disease	Vidhu V Thaker
	Aurelia Bertholet-Thomas
	Detlef Bokenhauer
	Elena Levtchenko
	Martine Besouw
	Stephen Walsh
Hematology	Dominique Lasne de Senneville
	Sophie Voisin
Editing Draft and general review	Francesco Emma
	Robert Nussbaum
	Emil den Bakker
	Patients



Voor de nieuwe
generatie nieren

Vragen?