

Cystine Lithiasis in Nederland; Klinische en genetische aspecten

Gepubliceerd: 02-03-2012 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

-Evaluatie van de demografische, klinische en genetische karakteristieken van alle geïdentificeerde patiënten met een diagnose van cystinurie and cystine steenlijden in Nederland- Evaluatie van de relatie tussen genotype en fenotype van alle...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36519

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLIN-studie

Aandoening

- Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal
- Urolithiasen

Synoniemen aandoening

cystine stone disease, cystinurie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cystine, cystinurie, SLC3A1/ SLC7A9, urolithias

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Clinical endpoints:

- Effect van hoeveelheid uitscheiding cystine in 24 uren urine collectie op het patroon van steenformatie (zich uitend in steenlast, frequentie van spontane passage van stenen, frequentie van lithotripsie en/of urologische interventies.
- Lange termijn effecten van deze metabole afwijking op de nierfunctie van patiënten met een vastgestelde diagnose van cystinurie
- Effectiviteit van hedendaagse therapeutische benadering op de bovenstaande uitkomst (zie eindpunt 1)

Genetische eindpunten:

- Prevalentie van bekende mutaties
- Detectie van nieuwe mutaties

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystinurie is een renale en intestinale metabole stoornis in resorptie van cystine, ornithine, lysine en arginine (COLA). Vanwege de slechte oplosbaarheid van cystine leidt de verminderde resorptie tot kristallisatie van cystine en recidiverende episodes van urolithiasis in de urinewegen. Ongeveer tweederde

van de patiënten presenteert zich voor het twintigste levensjaar met symptomatisch steenlijden (1). Wereldwijd veroorzaakt cystinurie ongeveer 1% van alle urinewegstenen (2,3).

Tot op heden zijn twee mutaties aangetoond die verantwoordelijk zijn voor cystinurie. In 1994 werd de eerste mutatie aangetoond op het SLC3A1 gen op chromosoom 2, coderend voor de aminozuurtransporter rBAT (4). Een tweede mutatie werd in 1999 aangetoond in SLC7A9 (5). Dit gen op chromosoom 19 codeert normaliter voor subeenheid Bo,+AT. Samen met rBAT vormt deze subeenheid de actieve aminozuurtransporter in gezonde personen.

Door de identificatie van SLC3A1 en SLC7A9 werd in 2002 een nieuwe classificatie, op basis van de genetische locaties van de mutaties, aangenomen (1):

- * Type A; Gevormd door 2 mutaties in SLC3A1.

- * Type B; Gevormd door 2 mutaties in SLC7A9.

- * Type AB wordt veroorzaakt door een mutatie op zowel SLC3A1 als SLC7A9.

Type A heterozygoten vertonen altijd een normaal aminozuur patroon, terwijl 86% van de type B heterozygoten verhoogde excretie van cystine vertonen.

Medicamenteuze behandeling is ingewikkeld en veeleisend. Zelfs met optimale medische behandeling komen steenepisodes frequent voor met urologische interventies als noodzakelijk gevolg (6,7). Met de identificatie van de twee genen is de fysiologische achtergrond grotendeels ontrafeld (8,9). Alle tot op heden bekende mutaties in SLC3a1 en SLC7A9 zijn weergegeven in de Human Gene Mutation Database (HGMD). (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>) Echter, complete genotypering van alle onderzochte cystinurie patiënten is tot op heden nog niet geslaagd, waardoor ruimte overblijft voor nog ongeïdentificeerde cystinurie genmutaties.

Zelfs met de toenemende genetische en fysiologische kennis is accurate voorspelling van steenformatie tot op heden niet mogelijk.

In Nederland zijn nog geen studies verricht naar cystinurie en genetische analyse is bij het merendeel van de patiënten niet uitgevoerd.

Deze studie moet uitgevoerd worden om meer inzicht te krijgen in demografische, klinische en genetische karakteristieken van cystinuriepatiënten in Nederland.

Tevens wordt de relatie tussen genotype en phenotype onderzocht, evenals de chirurgische en medicamenteuze therapie.

References:

(1) Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. J.Am.Soc.Nephrol. 2002 Oct;13(10):2547-2553.

(2) Herring LC. Observations on the analysis of ten thousand urinary calculi. J.Urol. 1962 Oct;88:545-562.

(3) Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W. Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. Scand.J.Urol.Nephrol. 1990;24(3):205-210.

- (4) Calonge MJ, Gasparini P, Chillaron J, Chillon M, Gallucci M, Rousaud F, et al. Cystinuria caused by mutations in rBAT, a gene involved in the transport of cystine. *Nat.Genet.* 1994 Apr;6(4):420-425.
- (5) Feliubadalo L, Font M, Purroy J, Rousaud F, Estivill X, Nunes V, et al. Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (bo,+AT) of rBAT. *Nat.Genet.* 1999 Sep;23(1):52-57.
- (6) Purohit RS, Stoller ML. Laterality of symptomatic cystine calculi. *Urology* 2003 Sep;62(3):421-424.
- (7) Trinchieri A, Montanari E, Zanetti G, Lizzano R. The impact of new technology in the treatment of cystine stones. *Urol.Res.* 2007 Jun;35(3):129-132.
- (8) Goodyer P, Boutros M, Rozen R. The molecular basis of cystinuria: an update. *Exp.Nephrol.* 2000 May-Jun;8(3):123-127.
- (9) Goodyer P. The molecular basis of cystinuria. *Nephron Exp.Nephrol.* 2004;98(2):e45-9.

Web references:

Website The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>

Doel van het onderzoek

- Evaluatie van de demografische, klinische en genetische karakteristieken van alle geïdentificeerde patiënten met een diagnose van cystinurie and cystine steenlijden in Nederland
- Evaluatie van de relatie tussen genotype en fenotype van alle geïdentificeerde patiënten met een diagnose van cystinurie en cystine steenlijden in Nederland
- Evaluatie van de huidige chirurgische en medicamenteuze therapie van geïdentificeerde patiënten met een diagnose van cystinurie and cystine steenlijden in Nederland

Onderzoeksopzet

De studie is een multicenter onderzoek met daarbij participierend alle vastgestelde centra waar cystinurie patiënten behandeld worden. Het onderzoek zal uit twee delen bestaan:

1. Retrospectieve analyse van de ziekenhuis gegevens van alle patiënten met een vastgestelde diagnose van cystinurie en cystine steenlijden in Nederland.
2. Prospectieve cross-sectionele studie met alle vastgestelde patiënten met cystinurie met als doel het karakteriseren van genotype, fenotype en de relatie tussen deze twee.

Inschatting van belasting en risico

De belasting: Proefpersonen worden 1x geïnterviewd met vragen betreffende medicatie, bijwerkingen, compliantie en mogelijk aangedane familieleden. Een

eenmalige donatie van veneus bloed is vereist voor DNA extractie voorgenetische analyse indien en bepaling van nierfunctie. Verder wordt een familie stamboom opgesteld en dienen patiënten gedurende twee dagen een 24uur collectie van urine te verzamelen voor de quantificatie van de cystine excretie.
De risico's: geen

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Vastgestelde diagnose van cystinurie op basis van aminozuurchromatografie met of zonder historie van nefrolithiasis
- Minderjarigen met een vastgestelde diagnose van cystinurie op basis van aminozuurchromatografie kunnen geïnccludeerd worden mits goedkeuring van de ouders is verkregen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

None

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 100

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL33490.058.11