

Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Zespół Frasiera

Synonimy: -

OMIM: 194080

ORPHA kod: 347

ICD-10: N04.1

Definicja choroby

Ultrarządka genetyczna choroba kłębuszków nerkowych, charakteryzująca współwystępowaniem postępującej nefropatii kłębuszkowej i całkowitej dysgenezy gonad z karyotypem 46,XY z wysokim ryzykiem rozwoju gonadoblastoma.

Etiologia. Podłoże  genetyczne. Sposób dziedziczenia

U większości osób stwierdza się obecność heterozygotycznego wariantu patogennego w genie WT1 (11p13), zlokalizowanego w intronie 9 w pozycji +4 lub +5. Gen WT1 koduje białko, które służy jako regulacyjny czynnik transkrypcyjny, kluczowy zarówno dla rozwoju nerek, jak i gonad.

Epidemiologia

Nie określono dotychczas częstości występowania schorzenia; w literaturze i rejestrach chorych opisano dotychczas ok. 150 pacjentów z zespołem.

Opis kliniczny

Najczęstszym objawem choroby jest nefropatia. Rozwija się w dzieciństwie, objawiając się uporczywym białkomoczem, a następnie steroidoopornym zespołem nerczycowym (SRNS) i postępuje do schyłkowej niewydolności nerek (ESKD) w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. W biopsji nerki najczęstszym objawem histopatologicznym jest ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS). Osoby mają karyotyp 46, XY oraz żeńskie zewnętrzne narządy płciowe, całkowitą dysgenezję gonad i mają zwiększone ryzyko rozwoju gonadoblastoma. Czasami osoby zgłaszają się do lekarza powodu opóźnionego dojrzewania lub pierwotnego braku miesiączki. Ponieważ (niewielki) rozwój piersi zachodzi również bez bodźca estrogenowego, nierozpoznanie opóźnionego dojrzewania płciowego nie jest rzadkością. Ponadto obraz kliniczny może być mylący, przypisując opóźnienie dojrzewania płciowemu wcześniejszemu leczeniu immunosupresyjnemu, samej niewydolności nerek lub przeszczepowi nerki. Całkowita dysgenezja gonad skutkuje niepłodnością, żeńskimi zewnętrznymi narządami płciowymi i obecnością struktur wywodzących się z przewodów Mullera. Guz Wilmsa nie występuje istotnie częściej u osób z zespołem Frasiera.

Diagnostyka

Zespół należy podejrzewać w przypadku dziecięcej postaci glomerulopatii u kobiet, zwłaszcza gdy współwystępuje opóźnione dojrzewanie płciowe lub pierwotny brak miesiączki. Analogicznie, nastoletnie dziewczynki z opóźnionym dojrzewaniem płciowym/pierwotnym brakiem miesiączki powinny być dokładnie zbadane pod kątem objawów nefropatii. Gdy wyniki kliniczne sugerują diagnozę zaburzeń związanych z mutacją genu WT1, można przeprowadzić celowane badanie hotspotu w obrębie eksonów 8-9 z przylegającymi fragmentami intronów. Badanie karyotypu jest zalecane dla wszystkich osób z patogennymi wariantami w pozycji +4, +5 intronu 9 genu WT1.

Leczenie

Pacjent powinien być objęty wielodyscyplinarną opieką obejmującą nefrologa, urologa, endokrynologa, onkologa i genetyka. Zespół nerczycowy jest oporny na kortykosteroidy i leki immunosupresyjne (por. wytyczne International Pediatric Nephrology Association z 2020). Przewlekła niewydolność nerek jest leczona początkowo za pomocą leczenia nefroprotektoryjnego, a następnie terapii nerkozastępczej lub przeszczepu, gdy wystąpi ESKD. Należy rozważyć wczesną obustronną gonadektomię, aby zapobiec nowotworzeniu, np. w momencie założenia cewnika do dializy otrzewnowej lub przeszczepu nerki.

Szczepienia ochronne

Brak przeciwwskazań do szczepień ochronnych.

Rokowanie

Rokowanie jest bardzo zróżnicowane, jednak większość pacjentów dożywa dorosłości. Indywidualny przebieg choroby zależy od szybkiego leczenia i dostępu do określonych procedur, tj. leczenia onkologicznego, dializy i przeszczepu nerki. Główną przyczyną śmierci jest niewydolność nerek. Zespół nerczycowy nie nawraca po przeszczepie nerki. Osoby z karyotypem 46,XY z całkowitą dysgenezą gonad są nie płodne.

Ważne strony internetowe

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=347

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556455/>

https://www.erknet.org/disease-information?disease_group=93548

Ośrodki eksperckie

Poradnie Genetyczne

Europejskie ośrodki eksperckie chorób rzadkich nerek – Gdańsk, Łódź, Kraków

<https://www.erknet.org/our-experts/the-european-reference-centers>

Autor/autorzy opisu:

Beata S. Lipska-Ziętkiewicz, Gdański Uniwersytet Medyczny, Centrum Chorób Rzadkich, UCK

w Gdańsku,

Data opisu

21.05.2023

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.