

The Polish Registry of Congenital Malformations (PRCM) – benefit for Medical Genetics

Latos-Bielenska A¹, Materna-Kiryłuk A¹, Wiśniewska M¹, Badura-Stronka M¹, Jamsheer A,^{1,2} , Krajewska-Walasek M³, Limon J⁴, Mazurczak T⁵ and other members of PRCM Working Group*

¹ Department of Medical Genetics, University of Medical Sciences in Poznan; Poland

² Center for Medical Genetics in Poznan; Poland

³ Department of Medical Genetics, The Children's Memorial Hospital Health Institute, Warsaw; Poland

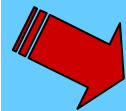
⁴ Department of Biology and Genetics, Medical University of Gdansk; Poland

⁵ Department of Medical Genetics, Institute of Mother and Child, Warsaw; Poland

* Wiśniewska K, Mejnartowicz J, Czerwionka-Szaflarska M, Gajewska E, Godula–Stuglik U, Kondała-Chojnacka A, Kornacka M, Krawczyński M, Sawulicka-Oleszczuk H, Rusin J, Stańczyk J, Szwalkiewicz-Warowicka E, Walczak M, Brzozowska D, Glazar R, Krawczyński MR, Wierzba J, Chrzanowska K, Midro A, Sasiadek M, Zajaczek S, Kałużewski B, Lassota M, Pyrkosz A, Jakubowski L, Bocian E, Obersztyn E, Zaremba J,

How can the PRCM contribute to the Clinical Genetics in Poland?

- **determining the prevalence of congenital defects or syndromes**
- **evaluation of the state of prenatal diagnosis**
- **assessment of the state of folic acid supplementation**
- **evaluation of genetic care for children and families with congenital defects**
- **education of the physicians and society (online platforms)**
- **telemedicine (remote genetic consultations)**



characaterization of selected rare genetic disorders

The PRCM in characterization of rare genetic disorders



- natural history
- management
- molecular background



The PRCM in figures

- since 1997
- **16 Polish provinces**
(whole area of the country)
- **about 400,000 births a year**
- **more than 80,000 notifications**
- **approximately 50,000 cases**
with at least one major
congenital defect
- **about 60%** with consent given



The PRCM as a great source of potential patients for research projects !!!

Example of using the PRCM to diagnose children with Nijmegen syndrome (NBS)

(cooperation with the Polish NBS Registry run by Professor Krystyna Chrzanowska from Warsaw)

1999-2002



Etiology	Number of cases
Congenital Cytomegaly	6
Congenital Rubella	1
Congenital Toxoplasmosis	2
Fetal Alcohol Syndrome	1
Maternal Phenylketonuria	1
Chromosomal Aberration	6
Cornelia de Lange Syndrome	2
Nijmegen Syndrome	2
Craniosynostosis	2
Defects of the CNS	14
Neural Tube Defects	7
Pena-Shokeir syndrome	1
Total	45

Active identification of some rare malformation syndromes (1)

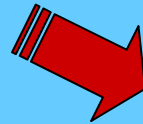
Project in collaboration with the Polish Registry of Congenital Malformations:

1) Prevalence of Smith-Lemli-Opitz (SLO) syndrome in Poland

PBZ-KBN-122/P05/01-10 project

Project Leader: **Professor Małgorzata Krajewska-Walasek**, Warsaw

(Trial of using the Polish Registry to create a national registration system of rare congenital malformation syndromes)

A screenshot of the website for the Polish Registry of Congenital Malformations (Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych). The website has a blue header with the title and logo. Below the header, there is a navigation menu on the left with items like 'Historia', 'Zespoły PRWWR', 'Teren Rejestru', 'Klasyfikacja Wad', 'Częstość występowania wad', 'Bibliografia', 'Linki', and 'Kontakt'. The main content area features the title 'ZESPÓŁ SMITHA, LEMLEGO I OPITZA' and a paragraph of text in Polish describing the project's goals. At the bottom right, there are names of the project leader and a steering committee member.

POLSKI REJESTR WRODZONYCH WAD ROZWOJOWYCH
www.rejestrwad.pl od 1.06.2001 w Eurocat

71 400 zgłoszeń na dzień 2. kwietnia 2007 r.

ZESPÓŁ SMITHA, LEMLEGO I OPITZA

Zakład Genetyki Medycznej Instytutu "Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie współdziałając z Polskim Rejestrem Wrodzonych Wad Rozwojowych podejmuje działania zmierzające do **identyfikacji zespołu Smitha, Lemlego i Opitza w polskiej populacji, w celu wczesnego wykrycia choroby, efektywnego leczenia i profilaktyki.** Zadania będą realizowane w ramach Projektu Nr PBZ-KBN-122/P05/01-10 pt. **BADANIA NAD CZĘSTOŚCIĄ WYSTĘPOWANIA ZESPÓŁU SMITHA, LEMLEGO I OPITZA.**

Zachęcamy lekarzy oraz rodziców dzieci z zespołem Smitha, Lemlego i Opitza do zapoznania się z informacjami dotyczącymi zespołu, jego rozpoznawania i zasadami współpracy.

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajewska-Walasek
Kierownik projektu

Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska
Przewodnicząca
Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych

Zespół Smitha, Lemlego i Opitza
- opis zespołu SLO

Fig. 3. Forbes D Porter, „Smith–Lemli–Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management”, EJHG (2008), 16: 535-541

Active identification of some rare malformation syndromes (2)

Project in collaboration with the Polish Registry of Congenital Malformations:

2) "Molecular and cytogenetic characterization of Cornelia de Lange syndrome"

KBN N40702032/0530 project:

Project Leader: **Professor Janusz Limon**, Gdansk

Main investigator: **Dr. Jolanta Wierzba**



POLSKI REJESTR WRODZONYCH WAD ROZWOJOWYCH
www.rejestrwad.pl od 1.06.2001 w Europie

ZGŁOSZENIE PACJENTA Z PODEJRZENIEM ZESPOŁU CORNELII DE LANGE ZA POŚREDNICTWEM PRWR

1. Zaproszenie do współpracy
2. Opis zespołu
3. Cechy kliniczne
4. Zasady realizacji projektu
5. Zgłaszanie zespołu
6. Kontakt

ZESPÓŁ CORNELII DE LANGE – zaproszenie do współpracy

Zakład Biologii i Genetyki Akademii Medycznej w Gdańsku, współdziałając z Polskim Rejestrem Wrodzonych Wad Rozwojowych, pragnie zaprosić do współpracy w zakresie identyfikacji zespołu Cornelli de Lange w polskiej populacji, w celu wczesnego wykrycia choroby i wdrożenia wielospecjalistycznego systemu opieki nad chorymi. Zadania będą realizowane w ramach Projektu Badawczego KBN N40702032/0530 pt. „Charakterystyka molekularna i cytogenetyczna zespołu Cornelli de Lange”. Zachęcamy lekarzy wszystkich specjalności oraz rodziców do zapoznania się z informacjami dotyczącymi zespołu, jak również z zasadami proponowanej współpracy.

Dr n. med. Jolanta Wierzba – Główny wykonawca projektu, Oplekun medyczny Stowarzyszenia CdLS – Polska

Prof. dr hab. n. med. Janusz Limon – Kierownik projektu

Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska – Przewodnicząca Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych

Fig. 1. Jacqueline Schoumans et al., „Comprehensive mutational analysis of a cohort of Swedish Cornelia de Lange syndrome patients”, EJHG (2007) 15, 143-149

PRCM as a powerful tool used for identification of molecular background of genetically determined defects or syndromes

Our current projects:

1) Congenital Urinary Malformations

Title: Genetic studies of congenital urinary system malformations

2) Congenital Limb Malformations

Title: Identification of novel genes responsible for embryonic limb development in humans

PRCM as a partner in international initiative (1)



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
KATEDRA I ZAKŁAD GENETYKI MEDYCZNEJ
ul. Grunwaldzka 55, paw. 15, 60-352 Poznań
tel. +48 61 8547345, +48 61 8547349; fax. +48 61 8547348
Kierownik: prof. dr hab. med. Anna Latoś-Bieleńska



State for July, 2008:

About 680 children with urinary system congenital defects are registered in the PRCM

About 650 letters sent to the parents: Introduction Letter, Examination Form, Agreement Statement and a tube with EDTA for molecular testing.

59 blood samples received

After arrival the blood samples are coded. Exemplary number: P1000-1. The data of patients is processed and then sent to the USA

Main investigator from PRCM: Anna Materna-Kirylyuk, M.D., Ph.D.



DANE DEMOGRAFICZNE

Imię pacjenta: _____ Nazwisko pacjenta: _____ Nazwisko panieńskie: _____
Imię matki: _____ Nazwisko matki: _____ Nazwisko panieńskie: _____
Imię ojca: _____ Nazwisko ojca: _____ Czy rodzice są spokrewnieni? tak nie
Adres i telefon kontaktowy: _____
Data urodzenia: _____ Miejsce urodzenia: _____ Płeć: męska żeńska
Pochodzenie: polskie inne: _____ Wzrost: _____ Waga: _____
Czy w rodzinie występowały jakiegokolwiek wady nerek? nie tak* (jakie i u kogo?) _____

WYNIKI BADAŃ I DANE KLINICZNE

Rozpoznana wada nerek: _____ Data rozpoznania: _____ Wiek _____
podczas rozpoznania: _____
 Ageneza nerki, jednostronna (Q60.0) _____
 Ageneza nerki, obustronna (Q60.1) _____ Sposób rozpoznania: _____ Objawy _____
przy rozpoznaniu: _____
 Ageneza nerki, nieokreślona (Q60.2) _____ Ultrasonografia _____ Infekcje układu moczowego _____
 Niedorozwój nerki, jednostronny (Q60.3) _____ Cystourethrografia mikiyjna _____ Moczenie mimowolne _____
 Niedorozwój nerki, nieokreślony (Q60.5) _____ Nedorozwój nerki, obustronny (Q60.4) _____ Tomografia komputerowa _____
 Nerka dysplastyczna (Q61.4) _____ Krew w moczu _____
Niewydolność nerek _____ Rezonans magnetyczny _____ Białko w moczu _____
 Zdwojenie moczowodu (Q62.5) _____ Inne: _____
 Zdwojenie nerki (Q63.0) _____ Nadciśnienie _____
 Wrodzony odpływ pęcherzowo-moczowodowy (Q62.7) _____ Inne: _____

Dokładny opis wady:

Obecność innych wad rozwojowych:

Dostępne dane kliniczne:

Cisnienie: _____
Kreatynina (w surowicy krwi): _____

Mocznik lub azot mocznikowy (w surowicy krwi):

Białko w moczu: _____
Krew w moczu: _____

USG:**
Data: _____
Rozmiar nerek: _____ prawa: _____ lewa: _____
Rozmiar kory: _____ prawa: _____ lewa: _____
Echogenność: _____
Opis wady: _____

lewostronna prawostronna obustronna
 Rozszerzenie miedniczki _____
 Torbielowatość nerki _____

Rozszerzenie miedniczki _____
 Torbielowatość nerki _____
 Inne obserwacje: _____

Cystourethrografia mikiyjna:** _____ Data: _____

Stopień refluksu (1-5) prawa: _____ lewa: _____
Inne obserwacje: _____

Wykonane operacje: _____ Wyniki leczenia: _____

.....
Podpis i pieczęć lekarza

PRCM as a partner in international initiative (2)

**Identification of novel genes responsible for embryonic limb development
in humans**



**Max Planck Institute for Molecular Genetics in Berlin
„Development & Disease” Research Group
Head: Professor Stefan Mundlos**



**University of Medical Sciences in Poznan
Chair and Department of Medical Genetics
Head: Professor Anna Latos-Bieleńska**

Amniotic Rupture Sequence (ARS) as an example of environmental condition



Genetically determined limb malformations



Brachydactyly (BDC)



Polydactyly (TPT)



Oligodactyly



Split hand



Syndactyly



Split foot

How to retrieve valuable data from the PRCM base?

- 1) Congenital defects are coded according to ICD-10 (in a 4 mark code)

for example:

syndactyly – Q70

fused fingers – Q70.0

webbed fingers – Q70.1

fused toes – Q70.2

webbed toes – Q70.3

polysyndactyly – Q70.4

syndactyly, unspecified limb – Q70.9

Clinical synopsis of the defect

- 2) Isolated defect or multiples
- 3) Unilateral or bilateral
- 4) Sporadic or familial (how many family members affected?)

Familial cases of brachydactylies, syndactylies, polydactylies, polysyndactylies in the PRCM

Number of families with at least 2 members affected (consent given)

Limb defect	Number of families
Syndactyly	425
Polydactyly	401
Polysyndactyly	52
Brachydactyly	5

Number of families with at least 4 members affected (consent given)

Limb defect	Number of families
Syndactyly	41
Polydactyly	25
Polysyndactyly	8
Brachydactyly	1

Congenital limb defects - initial step

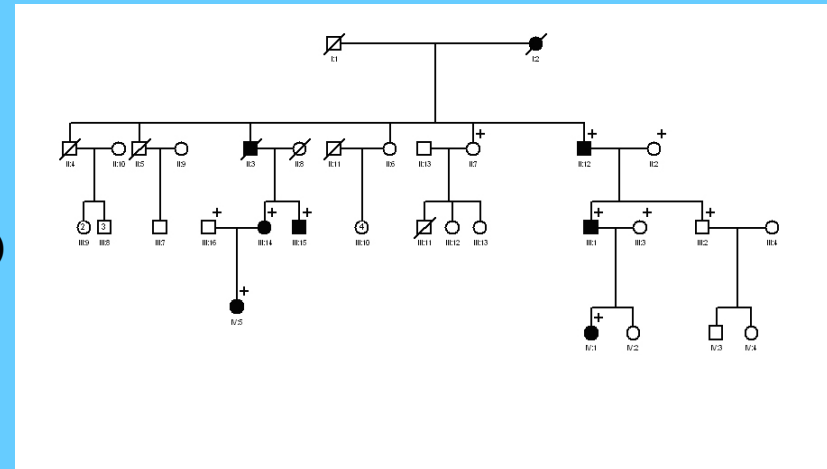
- Correspondance sent to 120 families (only familial cases of brachydactylies, syndactylies, polydactylies, and split hand-foot malformation chosen)
- 12 families intrested in genetic analyses
(7 families visited Genetic Clinic in person)
(5 families required visit in the place of inhabitation)
- Blood sampling (DNA isolation and biobanking) for genetic analyses

Congenital limb defects – further steps

1) Familial cases

- „big” families (at least 10-15 people)
- molecular screening of a potential gene(s)

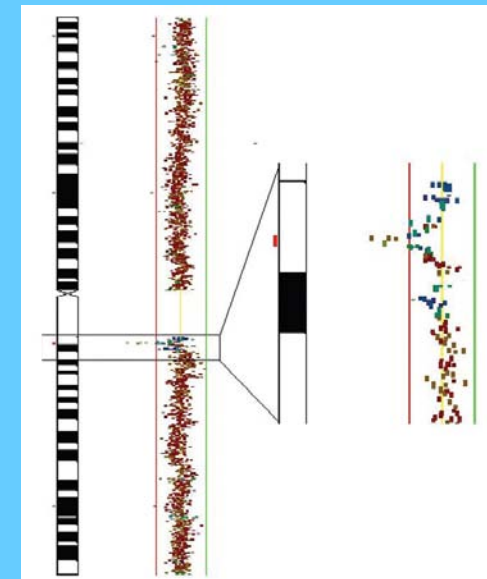
linkage analysis



2) Sporadic cases

- isolated bilateral limb defect (5%)
- limb defect + associated defect(s) and/or developmental delay and/or dysmorphism (10-20%)
- molecular screening of a potential gene(s)

array-CGH abnormal in about 5%-20%



The PRCM as a partner in potential research studies of molecular background of congenital malformations

Malformation	Number of families with 2 or more individuals affected
Spina bifida	62
Hydrocephalus	100
Congenital heart defects	1302
Cleft palate	168
Cleft lip	122
Cleft lip and palate	276
Renal agenesis	34
Cystic Kidney	71
Polydactyly	601
Syndactyly	717
Upper limb reductions	87
Lower limb reductions	63
Multiple defects	326

Important:

Parents give written consent for notification to the PRCM database (and many of them even expect further contact with the PRCM staff)

Conclusions

- The PRCM can be successfully used for epidemiological purposes (prevalence, status of genetic care in Poland)
- The Registry comprises an excellent and powerful source of patients for research projects
(urinary malformations, limb malformations)
- Bio-banking of blood samples (a registry of XXI century?) from the affected individuals would be a perfect solution simplifying subsequent research and diagnostic efforts