

## PŮVODNÍ PRÁCE

# Diagnostické aspekty familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie

<sup>1</sup>Stibůrková B., <sup>1,2</sup>Šebesta I., <sup>1,3</sup>Kmoch S.

<sup>1</sup>Ústav dědičných metabolických poruch I. LF UK, Praha

<sup>2</sup>Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky I. LF UK, Praha

<sup>3</sup>Centrum aplikované genomiky, Praha

## ABSTRAKT

**Východisko.** Familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakteristické hyperurikémií, dnou a progresivním renálním selháním. Autoři předkládají popis onemocnění a přehled klinických a biochemických příznaků u pacientů s familiární juvenilní hyperurikemickou nefropatií v české populaci.

**Metody a výsledky.** Na základě rodinné anamnézy byly vytvořeny rodokmeny 3 českých rodin s familiární juvenilní hyperurikemickou nefropatií. Celkem u 57 jedinců byl odebrán biologický materiál pro biochemická vyšetření a izolaci genomové DNA (krev, moč). Byly vyšetřeny koncentrace kyseliny močové a kreatininu v séru a moči a určeny hodnoty exkreční frakce kyseliny močové a Kaufmanova indexu. Na základě vyšetření purinového metabolismu byla potvrzena či nově určena diagnóza familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie celkem u 19 pacientů, 1 pacientka byla diagnostikována na podkladě vazebné analýzy.

**Závěry.** Familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie je onemocnění sdílící nespecifické klinické a biochemické nálezy se skupinou familiárních renálních onemocnění. Diagnostika onemocnění je ztížena heterogenitou familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie a omezenou možností molekulárně genetické diagnostiky. Nezbytné je určení detailní rodinné historie, biochemické vyšetření a podrobné vyšetření purinového metabolismu v rodinách s nálezem hyperurikémie a/nebo dny (především u dítěte či mladé ženy) a/nebo familiárního renálního onemocnění.

**Klíčová slova:** familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie, hyperurikémie, dna, renální selhání, exkreční frakce kyseliny močové, uromodulin.

## ABSTRACT

Stibůrková B., Šebesta I., Kmoch S.: *Diagnostic Aspects of Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy*

**Background.** Familial juvenile hyperuricemic nephropathy (FJHN) is a genetic disorder with the autosomal dominant mode of heritability; characterized with hyperuricemia, gout and progressive renal disease. Characterization of the disease together with clinical and biochemical findings in patients of Czech population is described.

**Methods and Results.** The bloodlines of three Czech families with FJHN were set up on the basis of their family history. The specimens of blood and urine were taken from 57 family members for biochemical investigations and isolations of genomic DNA. Blood and urinary concentrations of the uric acid and creatinine together with values of excretion fraction of uric acid and Kaufman's index were determined. Based on these results diagnosis of FJHN was established or confirmed in 19 patients. One additional patient was diagnosed on the results of linkage analysis.

**Conclusions.** FJHN is a disorder sharing non-specific clinical and biochemical signs with the group of familial renal disorders. The effective diagnosis is difficult due to the heterogeneity of the disorder and limited availability of molecular genetic analysis. Detailed purine metabolic investigation together with precise family history is thus necessary and very important in family members with hyperuricemia and/or gout (particularly in childhood or young women) as well as in patients with familial renal disease.

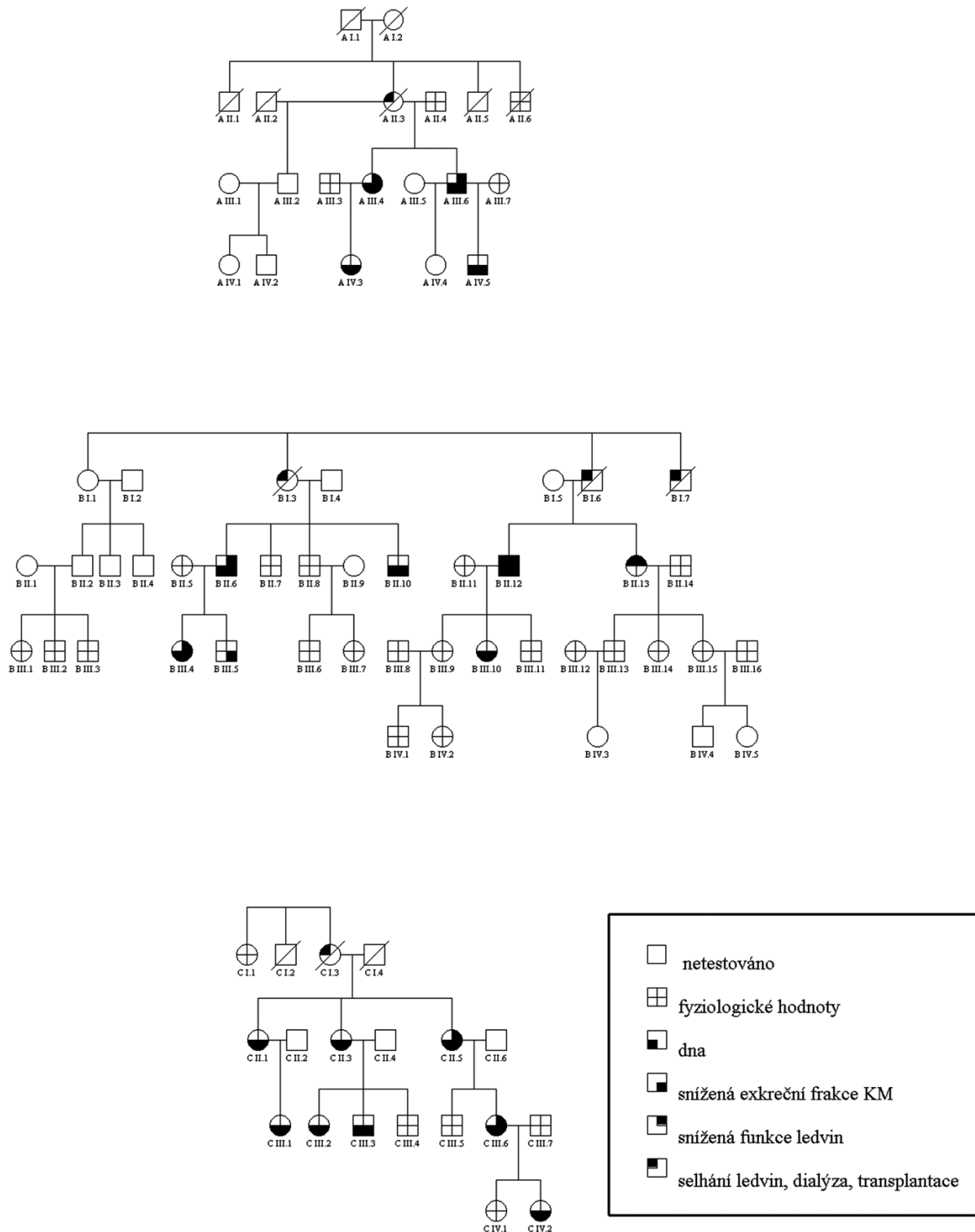
**Key words:** familial juvenile hyperuricemic nephropathy, hyperuricemia, gout, renal failure, excretion fraction of uric acid, uromodulin. St.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 466–471

**H**yperurikémie, zvýšená koncentrace kyseliny močové v séru  $>340 \mu\text{mol/l}$  u žen a  $>420 \mu\text{mol/l}$  u mužů, je poměrně častým biochemickým nálezem. Populační studie uvádí prevalenci hyperurikémie u mužů mezi 24–29 %, u žen podstatně nižší – 2,6–20 %. Studie se shodují na vysokém podílu hyperurikemických mužů, avšak počet žen s nadlimitní hodnotou kyseliny močové v séru je opakovaně nalézán výrazně nižší v evropské populaci – 2,6 až 4 % (1–5). Přestože většina pacientů s hyperurikémií nemá, alespoň zpočátku, klinické obtíže, je hyperurikémie dlouhodobě spojena s kardiovaskulárními a renálními onemocněními.

Přes vysokou prevalenci hyperurikémie je poměrně neobvyklý familiární výskyt hyperurikémie, zejména u mladých žen a dětí, spojený s onemocněním ledvin. Jednou z možných příčin je familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie (FJHN, OMIM 162000). FJHN je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakteristické časným nástupem hyperurikémie, progresivním renálním selháním a častým výskytem dnové artritidy. Od prvního popisu onemocnění, v roce 1960, bylo definováno okolo stovky FJHN rodin v rozdílných etnických skupinách.

FJHN je zvláštní nosologickou jednotkou tzv. předčasné dny



Obr. 1. Rodokmeny 3 českých rodin s FJHN

s progresivním postižením ledvin (nespecifická intersticiální nefropatie), časným nástupem klinických projevů a rovnoměrným výskytem u mužů a žen. Biochemickým markerem je hyperurikémie pravděpodobně zapříčiněná redukovanou exkrenční frakcí kyseliny močové. Přes poměrně časté výjimky, způsobené heterogenitou onemocnění, se postižení urátové exkrece projevuje již před pubertou, nástup hyperurikémie a dny začíná po adolescenci. Pacienti jsou postiženi nekomplikovanou dnou, která na rozdíl od klasické dny rychle progreduje k onemocnění ledvin. Výskyt dny nemusí být konstantní. Progredující postižení ledvin se objevuje mezi 20–40 rokem věku. Ultrazvukové studie ukázaly u většiny pacientů s FJHN zmen-

šenou velikost ledvin, parenchymatickou atrofií a abnormální echogenitu (9–11). Histologická vyšetření prokázala nespecifickou tubulointersticiální nefropatii, výjimečně se vyskytující depozici urátů a apoptózu epiteliálních buněk proximálních tubulů.

K léčbě hyperurikémie u pacientů s FJHN se užívá urikosurických látek nebo inhibitorů xanthin oxidázy, a to zejména allopurinolu (4-hydroxypyrazol [3,4-d] pyrimidin), který jako analog hypoxanthinu snižuje koncentraci kyseliny močové v krvi i moči. Léčba allopurinolem oddaluje postižení kloubů i rozvoj lithiázy a urátové nefropatie, efekt závisí na stavu renálních funkcí v době zahájení terapie allopurinolem.

Tab. 1. Popis klinických příznaků u pacientů s FJHN

Pacient	ročník	klinické příznaky/nástup			biochemické nálezy v séru, min. a max. hodnoty					
		hyperurikémie	dna	postižení ledvin	kyselina močová, $\mu\text{mol/l}$	allopurinol	allopurinol	allopurinol	EF <sub>KM</sub> , %	allopurinol
A III.4	1953	-	+ /18	+ /19	-	302	-	202	-	2,6
A III.6	1950	-	+ /20	+ /20, transplantace 2004	-	262-429	-	134-277	-	3,9-14,8
A IV.3	1983	+ /8	-	-	-	323-366	-	126-137	-	2,1-8,9
A IV.5	1980	+ /12	-	-	400-584	307-482	87-120	104-196	3,7-4,5	0,5-9,9
B II.6*	1952	-	+ /24	+ /35	382-694	-	200-275	-	2,3-28,3	-
B II.10	1966	-	+ /18	-	555	-	115	-	3,1	-
B II.12	1950	-	+ /23	+ /23, transplantace 1978, 1991	459	384	125	130	2,2	3,3
B II.13	1952	-	-	+ /40, transplantace 1994	380	-	107	-	6,8	-
B III.4*	1974	-	+ /17	+ /21	-	367-564	-	153-172	-	2,1-4,3
B III.5*	1977	-	-	+ /18	487-573	311-533	106	110-116	2,9	0,6
B III.10	1978	+ /10	-	-	406	352	123	128	6,3	3,4
B III.14	1976	+ /28	-	-	303-408	343	76-109	122	5,0-12,3	6,4
C II.1	1949	-	+ /15	-	336-405	-	118-119	-	3,4-4,9	-
C II.3	1947	-	+ /15	-	336-374	-	118-184	-	3,4-6,8	-
C II.5	1946	-	+ /16	+ /50	118-374	218-773	125-205	79-213	0,6-6,8	1,9-5,9
C III.1	1981	+ /17	-	-	358-489	-	87-111	-	1,4-3,1	-
C III.2	1978	+ /20	-	-	548-564	-	92-116	-	2,5-3,4	-
C III.3	1979	+ /19	-	-	584-672	-	114-129	-	1,1-3,4	-
C III.6	1967	-	+ /18	+ /30	309-398	-	105-112	-	2,7-3,2	-
C IV.2	1992	+ /5	-	-	277-525	-	61-69	-	3,5-7,2	-

\*popis klinických projevů (37)

Problematika diagnostiky FJHN spočívá v několika aspektech. Projevy FJHN mohou být vzhledem k širokému spektru fenotypických projevů přičteny neobvyklé formě klasické dny nebo k projevům skupiny renálních chorob, mezi které patří familiární juvenilní nefronofíza typ 1 (2q13), polycystické ledviny typ 1 (16p13.3) a typ 2 (4q21-23). Nález hyperurikémie bez posouzení exkrece kyseliny močové může být v praxi nefrologem interpretován jako sekundární při jiném onemocnění ledvin a tento defekt pak může být nesprávně diagnostikován jako familiární nefritida. Pacienti s FJHN nemají příznaky dědičného onemocnění ledvin, kde hyperurikémie může předcházet selhání ledvin, jako například cystické choroby ledvin nebo fokální tubulointerstiální nefropatie. Nespecifická interstiální nefropatie u těchto pacientů není výsledkem urátové deponiční nefropatie.

Diagnostiku FJHN založenou především na detailním vyšetření purinového metabolismu v současnosti nahrazuje, případně doplňuje molekulárně genetická diagnostika. Vazebné studie lokalizovaly gen pro FJHN, společně s genem pro medulární cystické ledviny typ 2 (MCKD2, OMIM 603860) do překrývajících se oblastí 16p11-13 a prokázaly genetickou heterogenitu onemocnění (16-21). FJHN a MCKD2 patří do skupiny dědičných renálních onemocnění se shodným typem dědičnosti a klinickými rysy, jako je polyurie, progresivní renální selhání, hyperurikémie a dna. Obě onemocnění jsou spojena s interstiální fibrózou. Výskyt kortikomedulárních cyst je obvyklý u MCKD2, jejich výskyt u FJHN je vzácnější. Variabilita výskytů a projevů primárních klinických rysů u MCKD2 a FJHN ztěžuje diagnostiku, zejména u mírnějších průběhů onemocnění. FJHN a MCKD2 byla považována za samostatná onemocnění s mutacemi v rozdílných genech. Recentní studie, které našly u části rodin s FJHN a MCKD2 příčinu v mutaci genu pro uromodulin, ukazují alelickou podstatu obou onemocnění (22-27). Uromodulin (Tamm-Horsfall protein), známý přes 50 let, je nejhojnějším proteinem v lidské moči (50-100 mg/den) s lokalizací

v tlusté vzestupné větvi Henleovy kličky. Hraje důležitou roli v ledviněm transportu soli a vody, urátovém metabolismu, formaci renálních kamenů a v imunitní ochraně renálního traktu (28). Přímý dopad mutací v genu pro uromodulin na rozvoj FJHN není objasněn.

Diagnostiku FJHN je možné stanovit na základě klinických a biochemických markerů, a/nebo na základě nálezu mutace v genu pro uromodulin, a/nebo u rodin s FJHN na základě vazebné analýzy (potvrzení genetické vazby v oblasti 16p11-13).

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Během let 1993-1998 byly diagnostikovány 3 české rodiny s FJHN. Na základě výsledků pohovorů s členy jednotlivých rodin byly zkompletovány jednotlivé rodokmeny (obr. 1). Byly uskutečněny hromadné náběry, zjištěna rodinná anamnéza a odebrán biologický materiál (krev, moč). Celkem bylo vyšetřeno 57 jedinců.

Byla vyšetřena kyselina močová v séru a moči (KM, fotometricky, URIC ACID liquicolor PLUS, firma Human) a stanoven kreatinin v moči a séru (KREATININ KIN STATIMTEST 100, firma Pliva-Lachema). Byla stanovena exkreční frakce kyseliny močové (EF<sub>KM</sub>, podíl clearance kyseliny močové a clearance kreatininu vyjádřený v procentech) a Kaufmanův index, který charakterizuje vylučování KM (vztah mezi koncentrací KM a kreatininu v moči). Metodou vysokoučinné kapalinové chromatografie byly stanoveny metabolity purinů v moči (15). U většiny osob byla fotometricky vyšetřena koncentrace 3-OH butyrátu, laktátu a pyruvátu v moči a v supernatantu krevního deproteinátu.

U pacientů s hyperurikémií byly měřeny aktivity enzymů hypoxanthin-guaninfosforibozyl transferázy (HPRT) a fosforibozylpyrofosfát syntetázy (PRPPs) v erytrocytech (15). U vybraných probandů z každé rodiny bylo provedeno vyšetření karyotypu v transformovaných lymfocytech. Od 57 jedinců byla připravena genomová DNA z 5 ml nesrážlivé krve. Pro celogenomové genotypování bylo vybráno 45 informativních jedinců, konkrétní postup a výsledky publikovány (16).

## VÝSLEDKY

Na základě fyziologických výsledků vyšetření aktivity HPRT a PRPPs byla u jednotlivých pacientů vyloučena hyperurikémie z důvodů nadprodukce kyseliny močové jako důsledku případného deficitu HPRT či superaktivity PRPPs. Vyšetření karyotypu bylo provedeno s normálním nálezem. Nebyla nalezena významná odchylka v exkreci 3-OH butyrátu, laktátu a pyruvátu u pacientů a normourikemických jedinců.

Na základě biochemických vyšetření byla potvrzena či nově určena diagnóza u 19 pacientů. Na základě vazebné analýzy byla určena diagnóza u asymptomatické pacientky B III.14. Mutační analýza genu pro uromodulin u českých pacientů je v procesu.

Klinické příznaky pacientů a výsledky vybraných biochemických vyšetření jsou shrnuty v tabulce 1. Klinické údaje získané při zjišťování rodinné anamnézy ukazují velmi časný nástup hyperurikémie, dnové artritidy a postižení ledvin (nespecifická intersticiální nefropatie) u pacientů s FJHN. U pacienta BIII.5 byla provedena biopsie prokazující intersticiální fibrózu v 18 letech. Nález nejasné hyperurikémie a/nebo dnové artritidy v mladém věku (často již současně s postižením ledvin), zejména u žen, je velmi suspekt pro FJHN a tyto projevy jsou zcela jasnou indikací k detailnímu vyšetření purinového metabolismu ve specializované laboratoři.

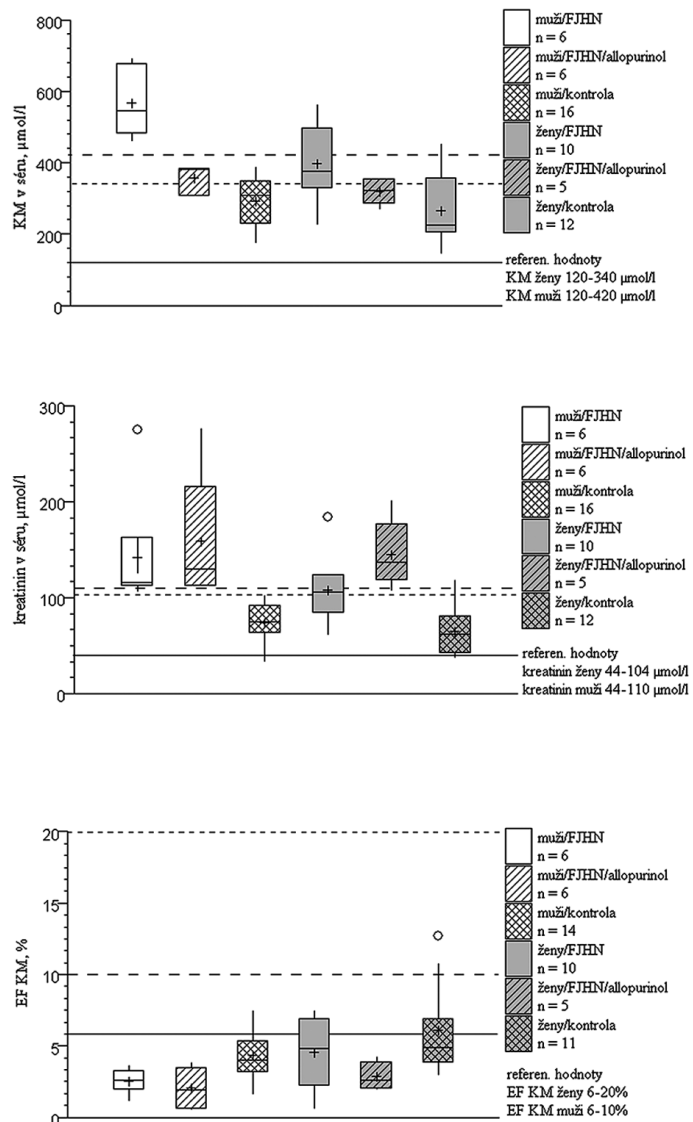
Biochemické výsledky jsou shrnuty v grafu 1 (sérová hladina KM, sérová hladina kreatininu a  $EF_{KM}$ ). Podkladem grafu jsou hodnoty získané při posledním vyšetření pacientů, případně při prvním vyšetření bez allopurinolové terapie – část pacientů s FJHN byla již před určením finální diagnózy léčena vzhledem k riziku rozvoje klinických projevů hyperurikémie. Graf ukazuje průměrnou hodnotu u jednotlivých onemocnění směrodatnou odchylku a maximální a minimální hodnoty v souboru pacientů.

Graf 1a – sérová hladina KM. Všichni muži s FJHN dosahují patologických hodnot urikémie, zatímco hodnoty u souboru žen hraničí s horním limitem normy. Podání allopurinolu u mužů vedlo ke snížení urikémie do středu referenčního rozmezí, zatímco u souboru žen jsou hodnoty posunuty k hornímu limitu referenčního rozmezí. Graf 1b demonstruje patologické hodnoty sérového kreatininu u celého souboru mužů před léčbou, zatímco u žen byla část hodnot v referenčním rozmezí. Podání allopurinolu u obou skupin nesnížilo hodnoty kreatininu, naopak jsme naměřili patologické hodnoty v obou souborech – k výraznějšímu posunu došlo u žen.

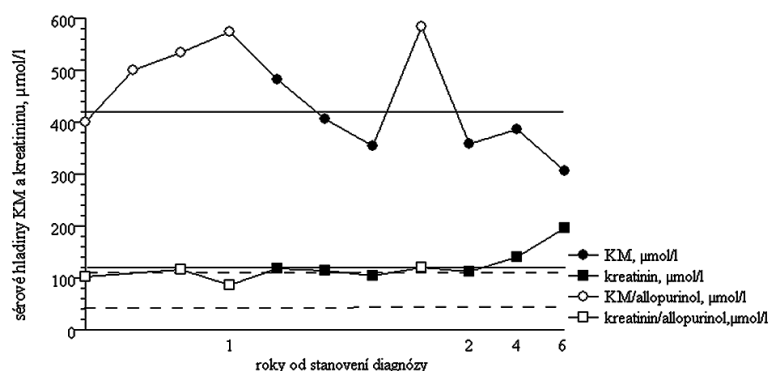
Graf 1c –  $EF_{KM}$  u mužů je výrazně snižena, zatímco hodnoty u souboru žen částečně zasahují do referenčního rozmezí. Snížení  $EF_{KM}$  u obou souborů při podávání allopurinolu je pravděpodobně důsledkem progresu onemocnění. Hodnoty u kontrol byly získány z biochemických vyšetření zdravých rodinných příslušníků, což mohlo ovlivnit výslednou hodnotu. Výsledky byly podnětem k revizi referenčních rozmezí (připraveno k publikování).

Uvedené nálezy mohou být pravděpodobně způsobeny:

- malou velikostí souboru,
- stanovením uvedených biochemických vyšetření v různém stádiu progresu onemocnění,



Graf 1. Biochemické výsledky pacientů a jejich rodinných příslušníků



Graf 2. Příklad vlivu allopurinolu na sérovou hladinu kyseliny močové, pacient A IV.5

- genetickou heterogenitou onemocnění a možnou compliancí ze strany pacientů,
- stanovením  $EF_{KM}$  na podkladě jednorázových ranních vzorků moče – sběry z praktických důvodů nebyly k dispozici,
- výrazně patologickými hodnotami sérového kreatininu (ovlivnění výpočtu  $EF_{KM}$ ).

Z grafu 2 vyplývá jednoznačný vliv podávání allopurinolu na sní-

žení hladiny KM v krvi. Při vysazení allopurinolu po dosažení fyziologických hodnot KM došlo k opětovnému patologickému nálezu. Poslední vyšetření ukázala trend vzestupu sérového kreatininu (do patologických hodnot) i přes udržované fyziologické hodnoty KM, což souvisí s progresí onemocnění.

## DISKUZE

Nález hyperurikémie je poměrně častý a zvýšená hladina kyseliny močové může být způsobena celou řadou faktorů, jako je např. nadměrný rozpad buněk, snížené vylučování ledvinami, užívání některých léků (diuretika, kyselina acetylsalicylová) atd. Tuto sekundární hyperurikémii je třeba vyloučit při podezření na FJHN. K tomu přispívá zhodnocení vylučování KM močí. Nález výrazně zvýšených hladin KM v krvi (více než 600  $\mu\text{mol/l}$ ) a v moči (index dle Kaufmanna u dospělých  $>1,5$ ) svědčí pro nadprodukcii danou enzymovými defekty purinového metabolismu.

Snížená exkrecní frakce kyseliny močové je uváděna mezi hlavními biochemickými markery FJHN. Z grafu 1c však vyplývá výskyt snížené  $\text{EF}_{\text{KM}}$  také u zdravé populace. Tento fakt byl potvrzen studií, kde byla nalezena snížená  $\text{EF}_{\text{KM}} < 5\%$  u několika rodinných příslušníků pacientů s FJHN i zdravých kontrol (24). Uvedené kontrolní hodnoty  $\text{EF}_{\text{KM}}$  byly získány vyšetřením menšího počtu příbuzných a rodinných příslušníků pacientů s FJHN, což může pravděpodobně ovlivnit výsledné snížení hodnot. Hodnoty  $\text{EF}_{\text{KM}}$  je tedy nutné posuzovat společně s dalšími kritérii, jako je sérová hladina kyseliny močové a kreatininu.

Znalosti genetického základu FJHN jsou pouze částečné. Mutace v genu pro uromodulin byla nalezena u části rodin s FJHN a MCKD2 a u pacienta s glomerulocystickým ledvinovým onemocněním (OMIM 137920, 32). Z této společné patogenese vyplynula nová definice pro řadu renálních onemocnění – „uromodulinová stádává onemocnění“ neboli „ledvinná onemocnění asociovaná s uromodulinem“. Zastoupení rodin s FJHN s nalezenou mutací v genu pro uromodulin se pohybuje v jednotlivých studiích mezi 40–83 % (17, 29, 30). Klinické charakterizace rodin s FJHN se odlišují, nehledě na to, zda byla či nebyla nalezena mutace v genu pro uromodulin. Genetickou heterogenitu FJHN rozšiřuje nedávné nalezení mutace v hepatocytárním jaderném faktoru-1B u rodiny s FJHN a diabetem (31).

FJHN je definováno jako onemocnění s vysokou penetrancí. Na základě vazebných studií však byli nalezeni dospělí asymptomatictí pacienti (dokonce v šesté dekádě) v rodinách s typickými klinickými projevy FJHN (30). V našem souboru jsme diagnostikovali asymptomatickou mladou ženu, u které se v průběhu studie významně zvýšily hodnoty KM a kreatininu (16). Tyto nálezy naznačují fenotypickou expresi FJHN ovlivněnou dalšími genetickými vlivy či vnějším prostředím. Závěry vazebných analýz (založené na rekombinacích mezi zdravými rodinnými příslušníky) je tedy nutné uzavírat s určitou opatrností – vzhledem k možné neplatnosti předpokladu asymptomatický jedinec = zdravý jedinec. Prozkoumání biomarkerů potenciálně spojených s rozvojem FJHN (komponenty renin-angiotensin-aldosteronového systému, transformační růstový faktor beta 1, monocytární chemoatraktivní protein 1 a epidermální růstový faktor) by mohlo být cestou k odhalení postižených jedinců, u kterých ještě nejsou změněny biochemické charakteristiky.

Přes progres v poznání genetického podkladu FJHN/MCKD2 není stále známá patogenese onemocnění. V nedávné době byly nalezeny různé typy mutací v genu pro uromodulin způsobující narušení terciární struktury a abnormální akumulaci uromodulinu v endoplazmatickém retikulu tubulárních buněk. Nicméně přímá příčina vzniku progredujícího renálního selhání u FJHN nebyla objasněna. Recentně byli nalezeni tři homozygoti pro FJHN

(s mutací v genu pro uromodulin), jejichž hladina kyseliny močové v séru nebyla vyšší než u heterozygotů. Liší se však časnějším nástupem hyperurikémie a rychlejší progresi renálního selhání. Tento fakt svědčí o nezapojení uromodulinu jako urátového transportéru v post-sekreční reabsorbci v tlusté vzestupné větvi Henleovy kličky a v proximální části distálních tubulů (33). Hyperurikémie a snížená exkrecní frakce kyseliny močové můžou tedy být spíše způsobeny ztrátou uromodulinové role v solném a vodném ledvinném transportu (18).

Nejasnosti ohledně patogenese FJHN se přenáší i na oblast léčby. Existuje řada studií o pozitivním efektu allopurinolu u pacientů s FJHN (13, 14) i studie, kde prospěšnost této terapie nebyla potvrzena (34). Autoři rozsáhlé studie rodiny s FJHN (39 postižených členů, mutace v genu pro uromodulin) našli hyperurikémii u 92 % dospělých pacientů, s vyšší frekvencí i hodnotami kyseliny močové u mužů, avšak renální poškození u všech pacientů nad 20 let – bez závislosti na podávání allopurinolu. Autoři tedy předpokládají, že renální nedostatečnost není spojena s hyperurikémií (24).

Dlouhodobá studie zabývající se efektem allopurinolu u pacientů s FJHN však prokázala, že včasné zahájení terapie ve stavu normálních (či pouze mírně redukováných) ledvinných funkcí vede k zachování tohoto stavu, či k případnému zlepšení, a to na dekádu či déle. Zahájení podávání allopurinolu v období, kdy je funkce ledvin již snížená (zejména více než o polovinu), může odsunout konečnou fázi ledvinného selhání, avšak onemocnění rychle progreduje a následuje dialýza, případně transplantace (35). Studie desítek postižených rodin (8) prokázala důležitost včasné diagnostiky, kdy u více než poloviny postižených dětí byly nalezeny normální renální funkce – v porovnání s 10 % normálních renálních funkcí u dospělých. Byla popsána stabilizace renálních funkcí dvou pacientů s FJHN, u kterých allopurinol neměl vliv na  $\text{EF}_{\text{KM}}$ , po kombinované terapii allopurinolem a benzbromaronem (36). Vzhledem k příznivé antioxidantní funkci KM se doporučuje takové dávkování allopurinolu, kdy hladina KM v krvi klesá jen k horní hranici fyziologických hodnot. Na pracovišti autorů byla zavedena metoda pro dlouhodobé monitorování terapie allopurinolem. K rozvoji nežádoucích účinků dochází při hladinách v plazmě u oxipurinolu  $>100 \mu\text{mol/l}$  a xanthinu  $>40 \mu\text{mol/l}$ . Úspěšnost léčby je závislá na včasné diagnostice, brzkém zahájení a dlouhodobém podávání allopurinolu.

Autoři se přiklání, vzhledem ke zkušenostem s českými pacienty, k podávání allopurinolu jako prostředku k zastavení/zpomalení renálního selhání. Je otázkou, zda tento přístup nebude revidován – studie zabývající se pozitivním efektem allopurinolu byly publikovány před objevením vztahu uromodulinu a FJHN. Heterogenita onemocnění v jednotlivých studiích tak může být hlavní příčinou, vedle dávkování či délky léčby, na odlišných přístupech k allopurinolu ve vztahu k FJHN.

Přes neznámou patogenese a neúplně objasněnou molekulární podstatu familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie však máme dostatek biochemických a klinických ukazatelů k její diagnostice.

### Zkratky

FJHN	– familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie
MCKD2	– medulární cystická ledviny typ 2
KM	– kyselina močová
$\text{EF}_{\text{KM}}$	– exkrecní frakce kyseliny močové
HPRT	– hypoxanthin-guaninfosforibozyl transferáza
PRPPs	– fosforibozylpyrofosfát syntetáza

## LITERATURA

1. **Chen, S. et al.:** The epidemiology study of hyperuricemia and gout in a community population of Huangpu District in Shanghai. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 1998, 111, s. 228-230.
2. **Gresser, U.:** Uric acid level in blood donors of southern Germany – almost constant since 1971. *Fortschr. Med.*, 1991, 109, s. 449.
3. **Kuntz, D. et al.:** Distribution and correlations of serum uric-acid in two French adult populations: 13,885 men and 6,861 women (author's transl). *Sem. Hop.*, 1979, 55, s. 241-248.
4. **Lin, K. C., Lin, H. Y., Chou, P.:** Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, s. 1045-1050.
5. **Chang, H. Y. et al.:** Hyperuricemia and gout in Taiwan: results from the Nutritional and Health Survey in Taiwan (1993-96). *J. Rheumatol.*, 2001, 28, s. 1640-1646.
6. **Duncan, H., Dixon, A. S.:** Gout, familial hypericaemia, and renal disease. *QJ Med.*, 1960, 29, s. 127-135.
7. **Cameron, J. S., Moro, F., Simmonds, H. A.:** Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr. Nephrol.*, 1993, 7, s. 105-118.
8. **McBride, M. B. et al.:** Presymptomatic detection of familial juvenile hyperuricaemic nephropathy in children. *Pediatr. Nephrol.*, 1998, 12, s. 357-364.
9. **Prieto, C., Berrocal, T.:** Ultrasound imaging and colour Doppler studies in familial nephropathy associated with hyperuricemia (FNAH). The Spanish Group for the Study of FNAH. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1994, 370, s. 65-68.
10. **Sebesta, I. et al.:** Familial juvenile hyperuricaemic nephropathy in adolescents. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1994, 370, s. 73-76.
11. **Saeki, A. et al.:** Newly discovered familial juvenile gouty nephropathy in a Japanese family. *Nephron*, 1995, 70, s. 359-366.
12. **Lhotta, K. et al.:** Apoptosis of tubular epithelial cells in familial juvenile gouty nephropathy. *Nephron*, 1998, 79, s. 340-344.
13. **Moro, F. et al.:** Does allopurinol affect the progression of familial juvenile gouty nephropathy? *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1991, 309A, s. 199-202.
14. **McBride, M. B. et al.:** Efficacy of allopurinol in ameliorating the progressive renal disease in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN). A six-year update. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1998, 431, s. 7-11.
15. **Simmonds, H. A., Davies, P. M. et al.:** Analysis of Purines and Pyrimidines in Blood, Urine, and Other Physiological Fluids. In: *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics: A Laboratory Manual*, Wiley-Liss Inc., 1991, s. 397-424.
16. **Stiburkova, B. et al.:** Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: localization of the gene on chromosome 16p11.2 and evidence for genetic heterogeneity. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, 66, s. 1989-1994.
17. **Stiburkova, B. et al.:** Familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN): linkage analysis in 15 families, physical and transcriptional characterisation of the FJHN critical region on chromosome 16p11.2 and the analysis of seven candidate genes. *Eu. J. Hum. Genet.*, 2003, 11, s. 145-154.
18. **Dahan, K. et al.:** Familial juvenile hyperuricemic nephropathy and autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2: two facets of the same disease? *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001, 12, s. 2348-2357.
19. **Hateboer, N. et al.:** Confirmation of a gene locus for medullary cystic kidney disease (MCKD2) on chromosome 16p12. *Kidney Int.*, 2001, 60, s. 1233-1239.
20. **Scolari, F. et al.:** Autosomal dominant medullary cystic disease: a disorder with variable clinical pictures and exclusion of linkage with the NPH1 locus. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998, 13, s. 2536-2546.
21. **Kamatani, N. et al.:** Localization of a gene for familial juvenile hyperuricemic nephropathy causing underexcretion-type gout to 16p12 by genome-wide linkage analysis of a large family. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, s. 925-929.
22. **Hart, T. C. et al.:** Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J. Med. Genet.*, 2002, 39, s. 882-892.
23. **Turner, J. J. et al.:** UROMODULIN mutations cause familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, s. 1398-1401.
24. **Bleyer, A. J. et al.:** Clinical characterization of a family with a mutation in the uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein) gene. *Kidney Int.*, 2003, 64, s. 36-42.
25. **Wolf, M. T. et al.:** Mutations of the Uromodulin gene in MCKD type 2 patients cluster in exon 4, which encodes three EGF-like domains. *Kidney Int.*, 2003, 64, s. 1580-1587.
26. **Dahan, K. et al.:** A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, 14, s. 2883-2893.
27. **Rampoldi, L. et al.:** Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Hum. Mol. Genet.*, 2003, 12, s. 3369-3384.
28. **Kumar, S., Muchmore, A.:** Tamm-Horsfall protein--uromodulin (1950–1990). *Kidney Int.*, 1990, 37, s. 1395-1401.
29. **Kudo, E. et al.:** Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: detection of mutations in the uromodulin gene in five Japanese families. *Kidney Int.*, 2004, 65, s. 1589-1597.
30. **Stacey, J. M. et al.:** Genetic mapping studies of familial juvenile hyperuricemic nephropathy on chromosome 16p11–p13. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, s. 464-470.
31. **Bingham, C. et al.:** Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1beta gene mutation. *Kidney Int.*, 2003, 63, s. 1645-1651.
32. **Rampoldi, L. et al.:** Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Hum. Mol. Genet.*, 2003, 12, s. 3369-3384.
33. **Rezende-Lima, W. et al.:** Homozygosity for uromodulin disorders: FJHN and MCKD-type 2. *Kidney Int.*, 2004, 66, s. 558-563.
34. **Miranda, M. E.:** The influence of allopurinol on renal deterioration in familial nephropathy associated with hyperuricemia (FNAH). The Spanish Group for the Study of FNAH. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1994, 370, s. 61-64.
35. **Fairbanks, L. D. et al.:** Early treatment with allopurinol in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN) ameliorates the long-term progression of renal disease. *Qjm*, 2002, 95, s. 597-607.
36. **Lhotta, K.:** Stopping progression in familial juvenile hyperuricemic nephropathy with benzbromarone? *Kidney Int.*, 2003, 64, s. 1920-1921.
37. **Pavelka, K. Jr. et al.:** Familial juvenile gouty nephropathy. *Čas. Lék. čes.*, 1996, 135, s. 668-671.

*Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NE7046-3 a výzkumným záměrem MŠMT 0021620806.*