

Diferenciální diagnostika hyperurikémie u dědičných metabolických onemocnění

Stibůrková B.¹, Šebesta I.^{1,4}, Pospíšilová E.¹, Štátná S.¹, Kumšta M.⁴, Zeman J.¹, Kmoch S.^{1,2}

¹Ústav dědičných poruch metabolismu 1. LF UK, Praha

²Centrum integrované genomiky, Praha

³Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

⁴Ústav klinické biochemie 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Cíl studie: Hyperurikémie je častým laboratorním nálezem u dětí i dospělých s řadou získaných nebo dědičně podmíněných metabolických onemocnění. Mezi nejčastější příčiny hyperurikémie patří nadprodukce purinů *de novo*, zvýšené odbourávání či snížená recyklace nukleotidů a snížená renální exkrece kyseliny močové.

Název a sídlo pracoviště: Ústav dědičných poruch metabolismu 1. LF UK, Praha.

Materiál a metoda: V rámci cíleného metabolického screeningu v letech 1995–2002 bylo ve skupině 24 000 pacientů s podezřením na dědičnou poruchu metabolismu provedeno 17 000 vyšetření hladiny kyseliny močové v krvi a/nebo v moči. U přibližně 3 000 pacientů byly vyšetřeny purinové metabolity.

Výsledky: Primární hyperurikémie na podkladě dědičné poruchy metabolismu byla nalezena u 82 pacientů. U 14 pacientů byla prokázána porucha aktivity hypoxantin-guaninofosforibozyltransferázy, u 20 glykogenóza typ I, u 5 glykogenóza typ III, u 4 glykogenóza typ VI, u 19 glykogenóza typ IX a u 20 pacientů familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie.

Závěr: Diferenciálnědiagnostická rozvaha nad pacientem s hyperurikémií je široká a při diagnostice onemocnění je nutná úzká spolupráce se specializovanými laboratořemi. Metabolická, enzymatická a molekulární vyšetření mohou významně přispět k rozpoznání etiologie onemocnění, volbě léčby i jejímu monitorování.

Klíčová slova: kyselina močová, hyperurikémie, hypoxantin-guaninofosforibozyltransferáza, Lesch-Nyhanovo onemocnění, glykogenóza, familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie.

SUMMARY

Stibůrková B., Šebesta I., Pospíšilová E., Štátná S., Kumšta M., Zeman J., Kmoch S.: Differential Diagnostics of Hyperuricaemia in Hereditary Metabolic Diseases

Objective: Hyperuricaemia is a frequent laboratory finding in children and adults, in a wide range of acquired or genetically-based metabolic diseases. Among the most frequent reasons for hyperuricaemia is excessive production of purines *de novo*, accelerated degradation or decreased interconversions of purine nucleotides and decreased renal excretion of uric acid.

Setting: Institute of Inherited Metabolic Disorders, General Faculty Hospital and Charles University First Faculty of Medicine.

Material and Method: Within the scope of selective screening for inherited metabolic disorders conducted from 1995 till 2002 in the Czech Republic, blood and/or urine level of the uric acid was investigated approximately in 17 000 cases in a group of 24 000 patients. Purine metabolites had been monitored in 3 000 patients.

Results: Various inherited metabolic disorders as the reason for hyperuricaemia were found in 82 patients. Twenty patients suffered from familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. Deficient activity of hypoxanthine-guaninephosphoribosyltransferase was found in 14 patients, glycogenosis type I in 20, glycogenosis type III in 5, glycogenosis type VI in 4 and glycogenosis type IX in 19 patients.

Conclusions: Differential diagnostics of patients suffering hyperuricemia is rather wide and in order to correctly discover the diagnosis a cooperation with specialized laboratory is necessary. Metabolic, enzymatic and molecular analyses may significantly contribute both to the recognition of the etiology of hyperuricemia and to the monitoring of the patient's compliance.

Key words: hyperuricaemia, hypoxanthin phosphoribosyltransferase, Lesch-Nyhan syndrome, phosphoribosylpyrophosphate synthetase (ribose-phosphate pyrophosphokinase), glykogen storage disease, familial juvenile hyperuricaemic nephropathy.

Úvod

Konečným produktem degradace purinů u člověka je kyselina močová (KM). Ztráta aktivity urát oxidázy, která u většiny savců degraduje KM na allantoin, a efektivní ledvinná reabsorpce KM přinesla člověku více než desetinásobné zvýšení hladiny KM v séru oproti jiným savcům, a tím pravděpodobně i řadu evolučních výhod. KM je důležitým krevním antioxidantem a jejímu vlivu na vyvíjející se mozek je hypoteticky připisován rozvoj intelektuální kapacity v průběhu evoluce (1).

Denní produkce a vylučování KM činí přibližně 1000 mg a u dospělého jedince je za běžných podmínek relativně konstantní. Vylučování KM je ze 75 % zajišťováno ledvinami, z 25 % střevní cestou – bakteriální intestinální urikolýzou. Clearance KM v ledvinách je obvykle stálá. Přibližně 90 % KM z glomerulárního filtrátu je v proximálním tubulu reabsorbováno, zbytek je vylučován močí. Obousměrný transport urátu v proximálním tubulu je zajištěn dvěma mechanismy pro sekreci i reabsorpci (2). Z řady urátových transportérů je pravděpodobně nejvýznamnější ledvinný aniontový

kanál URAT1 (3), který přenáší KM přes apikální membránu buněk proximálního tubulu. Význam URAT1 pro regulaci hladiny KM v krvi potvrzuje vliv urikosurických a antiurikosurických látek i nález mutace v genu pro URAT1 u pacienta s idiopatickou renální hypourikémií (OMIM 220150).

Hyperurikémie, která je definována jako zvýšená koncentrace KM v séru > 340 $\mu\text{mol/l}$ u žen a > 420 $\mu\text{mol/l}$ u mužů, je výsledkem nerovnováhy mezi endogenní produkcí a renální exkrecí KM. S biochemickým nálezem hyperurikémie se lze setkat až u 30 % mužů a 3 % žen ve středním věku, naopak u dětí je hyperurikémie poměrně vzácná (4). Hyperurikémie vzniká na podkladě získaných onemocnění, dietních návyků i působením dědičně podmíněných onemocnění; často jde o kombinaci více vlivů. Hyperurikémie z důvodu nadprodukce KM může být výsledkem zvýšené syntézy purinů *de novo* nebo urychlené degradace purinových nukleotidů. Tímto mechanismem dochází k hyperurikémii u pacientů s chronickou hemolytickou anémií, zhoubnými nádory, tkáňovou hypoxií nebo alkoholismem. Koncentraci KM v séru zvyšují i některé léky, např. diuretika, metoxyfluran, cyklosporin A či pyrazinamid. K hyperurikémii vede také snížené renální vylučování KM způsobené postižením glomerulárních nebo tubulárních funkcí, ale i hladovění, obezita a dlouhodobé používání diuretik či salicylátů. Etiologii hyperurikémie shrnuje obrázek 1.

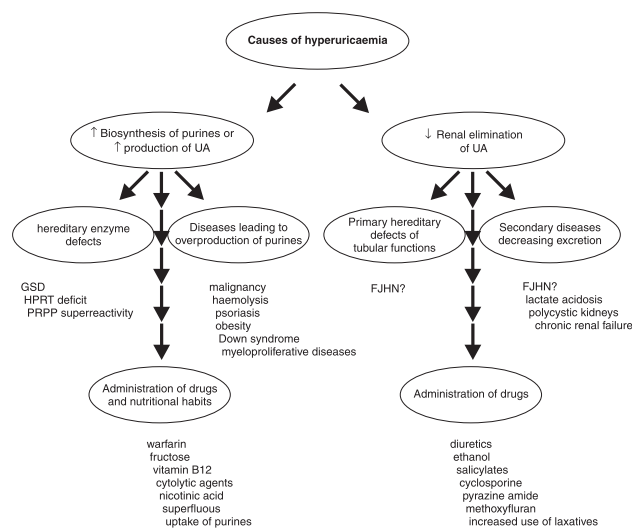


Fig. 1. Etiology of hyperuricaemia (inspired by 30)

Mezi dědičné poruchy metabolismu s častým výskytem zvýšené hladiny KM patří glykogenózy (GSD), intolerance fruktózy, porucha fruktóza-1,6-bisfosfatázy nebo mitochondriální poruchy energetického metabolismu. Mezi enzymopatie, které způsobují hyperurikémii přímým postižením recyklace a syntézy purinů, patří porucha hypoxantin-guaninfosforibozyltransferázy (HPRT, OMIM 308000) a superaktivita fosforibozylpyrofosfátsyntetázy (PRPPs, OMIM 311850). Snížené renální vylučování KM patrně zapříčiňuje familiární juvenilní hyperurikemickou nefropatii (FJHN, OMIM 162000).

Porucha HPRT je X-recesivně vázané onemocnění, které se klinicky projevuje ve dvou fenotypech. Produkt genu pro HPRT (Xq26–27.2) katalyzuje jeden z prv-

ních kroků v metabolické dráze recyklace purinů u savců. Úplná ztráta aktivity HPRT vede k Lesch-Nyhanovu syndromu s projevy automutilace, choreoatetózou, zpomalením a zástavou psychomotorického vývoje a spastickou kvadruparézou (5). U částečného deficitu HPRT dochází k projevům Kelley-Seegmillerova syndromu s dnovou artritidou a poškozením ledvin, neurologické projevy jsou vzácné (6). U obou typů onemocnění se vyskytuje urolitiáza. Diagnostika je založena na nálezů hyperurikémie, hyperurikurie a enzymatickém a/nebo molekulárním vyšetření. Charakteristický je nález zvýšeného vylučování KM, hypoxantinu a xantinu při HPLC analýze purinů v moči. Prenatální diagnostika je dostupná a v roce 1999 byla poprvé úspěšně použita i preimplantační genetická diagnostika (7).

PRPPs je klíčovým enzymem v metabolismu purinů, a to v syntéze *de novo* a v biosyntéze pyrimidinů. Superaktivita PRPPs zvyšuje hladinu KM nadměrnou produkcí purinů projevující se hyperurikémií a hyperurikurií. Dědičnost onemocnění je gonosomálně recesivní, aktivitu PRPPs kódují především dva geny ležící v odlišných oblastech X chromozomu (OMIM 311850 a 311860). Onemocnění se projevuje ve dvou fenotypech. Časný nástup onemocnění (v dětském věku), poruchy růstu, zpomalení psychomotorického vývoje a percepční hluchota jsou projevy prvního klinického fenotypu. Druhý fenotyp je obvykle charakterizován nadprodukcí purinů v časně dospělosti, což vede k nástupu dny a/nebo urolitiázy (8). Analýza HPLC purinů v moči ukazuje obdobný nález jako u deficitu HPRT. Diagnostika je založena na enzymatickém a/nebo molekulárním vyšetření.

Adeninfosforibozyltransferáza (APRT) se podílí na recyklaci purinů a její porucha (OMIM 102600) je občas mylně uváděna jako autosomálně recesivně dědičné metabolické onemocnění způsobující primární hyperurikémii. Deficit APRT způsobuje urolitiázu, tvorba močových kamenů však není způsobena hyperurikémií, ale zvýšenou koncentrací 2,8-dihydroxyadeninu.

Kombinace nadprodukce KM spolu se snížením její exkrece je příčinou hyperurikémie (svalového a/nebo jaterního původu) u skupiny glykogenóz. Nejvýraznější hyperurikémie bývá u pacientů s GSD typ I (OMIM 232200). Podkladem autosomálně recesivního onemocnění je změna aktivity glukóza-6-fosfatázy (I a, 17q21) a porucha mikrosomálního transportního systému glukóza-6-fosfátu (I non a, 11q23), (9). Klinické příznaky u GSD typ I začínají záhy po narození progredující hepatomegalií a hypoglykemickými křečemi nalačno. Je zpomalen růst, v dospělosti se mohou objevit xantomy. Časté jsou adenomy v játrech, k maligní transformaci však dochází zřídka. Hyperurikémie vede u pacientů s jaterní GSD k projevům dnové neuropatie, urolitiázy, artritidy a dnavým záchvatům. Diagnostika glykogenóz je založena na biochemickém vyšetření s možnou molekulární diagnostikou.

FJHN, autosomálně dominantní onemocnění se sníženou renální exkrecí KM, se projevuje časným nástupem hyperurikémie, dnovou artritidou, intersticiální nefropatii a progredujícím renálním selháním ve třetím a čtvrtém decenniu (10). Postižení ledvinových funkcí

se obvykle objevuje mezi 15. až 30. rokem a následně během 10–15 let progreduje ke konečné fázi ledvinného selhání (11). Vazebné studie lokalizovaly gen pro FJHN na chromosom 16p11-p13 a prokázaly genetickou heterogenitu onemocnění (12–16). U některých rodin s FJHN byly nalezeny mutace v genu kódujícím uromodulin (Tamm-Horsfallův glykoprotein). Diagnostika FJHN je vzhledem ke genetické i fenotypické heterogenitě onemocnění obtížná. Hlavním diagnostickým kritériem je dominantně dědičná hyperurikémie spolu s redukovanou exkreční frakcí KM.

Molekulární diagnostika (vazebná či mutační analýza) může potvrdit diagnózu pouze u dostatečně velkých rodin s vazbou na oblast 16p11-p13 a/nebo s mutací v genu pro uromodulin.

Cílem předkládaného sdělení je analýza příčin hyperurikémie v souboru 82 pacientů s dědičnými poruchami metabolismu na enzymatické a molekulární úrovni.

Materiál a metoda

Na doporučení lékařů ze všech regionů ČR jsme v letech 1995–2002 vyšetřili 24 000 vzorků krve a moče od dětí a dospělých pacientů s klinickým podezřením na dědičnou poruchu metabolismu. Přibližně u 3000 pacientů jsme vyslovili podezření na poruchu metabolismu v oblasti purinů a provedli vyšetření purinových metabolitů.

Přibližně u 17 000 vzorků jsme stanovili hladinu kyseliny močové v krvi a/nebo moči. Hyperurikémii jsme přitom našli ve více než 800 případech. Po konzultacích s ošetřujícími lékaři a po informovaném souhlasu pacientů nebo jejich rodičů jsme z krve izolovali leukocyty, erythrocyty a DNA k enzymatickým a molekulárním studiím.

Biochemická vyšetření: Koncentrace KM v krvi a moči byla stanovena fotometricky soupravou URIC ACID liquicolor PLUS, firmy Human. Kreatinin v moči a séru byl stanoven soupravou KREATININ KIN STATIMTEST, firmy Pliva-Lachema. Exkreční frakce KM v procentech byla stanovena jako podíl clearance KM a clearance kreatininu. Kaufmanův index, který charakterizuje vylučování KM, byl stanoven jako vztah mezi koncentrací KM a kreatininu v moči. Laktát byl stanoven v deproteinované krvi enzymaticko-fotometricky laktátdehydrogenázou (souprava Sigma). Metabolity purinů v moči byly stanoveny metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie (17).

Enzymatická vyšetření: Aktivity HPRT a PRPPs v erythrocytech byly stanoveny chromatograficky, izokratickým systémem, kolonou Tessek Separon SGX AX 5 μm (17). Aktivita glukóza-6-fosfatázy v jaterní biopsii byla stanovena histochemicky. Aktivity komplexů dýchacího řetězce I, II, I+III, II+III, IV a kontrolního enzymu citrát syntázy byly stanoveny spektrofotometricky (18).

Molekulární vyšetření: U pacientů s FJHN byla připravena genomová DNA, proveden celogenomový scan a následná vazebná analýza. Konkrétní postup a výsledky byly publikovány (13).

Výsledky

Cílená metabolická, enzymatická a molekulární vyšetření souboru pacientů s podezřením na metabolickou poruchu prokázala u 82 pacientů dědičně podmíněnou primární hyperurikémii. Lesch-Nyhanův syndrom s úplným deficitem aktivity HPRT jsme diagnostikovali u 6 pacientů (nedetekovatelné hodnoty HPRT) z pěti rodin. Částečný deficit HPRT jsme našli u 8 pacientů z pěti rodin. Enzymatické vyšetření HPRT u pacientů s částečným deficitem se pohybovalo v rozmezí 0,3–16 nmol/hod/mg hemoglobinu (rozmezí zdravé kontroly 72–186 nmol/hod/mg hemoglobinu), u pacientů s Lesch-Nyhanovým syndromem byly hodnoty enzymu pod možností detekce. Glykogenózu typ Ia jsme diagnostikovali u 18 pacientů a GSD typ I non a u 2 pacientů, GSD typ III u 5 pacientů, GSD typ VI u 4 pacientů a GSD typ IX u 19 pacientů. U 20 pacientů ze tří rodin jsme diagnostikovali familiární juvenilní hyperurikemickou nefropatii. Výsledky týkající se hladiny KM v séru jsou shrnuty v grafu 2. Podkladem grafu jsou

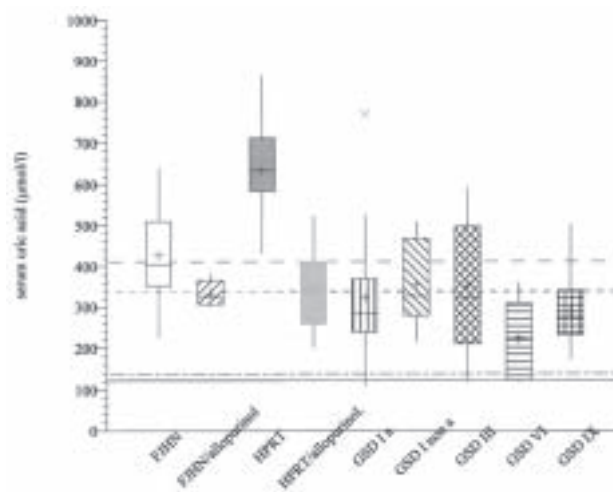


Fig. 2. Serum uric acid in patients with FJHN, HPRT deficiency and GSD

Figure shows levels of uric acid in serum ($\mu\text{mol/l}$) in patients diagnosed and followed up in our department (20 patients with FJHN, born 1946–1992; 14 patients with HPRT deficiency, born 1954–1995; 12 patients with GSD Ia, born 1976–2001; 3 patients with GSD I non a, born 1994–1997; 5 patients with GSD III, born 1976–1999; 3 patients with GSD VI, born 1982–1999; 14 patients with GSD IX, born 1922–1994).

Reference ranges: 0 to 6 weeks 140–340 $\mu\text{mol/l}$; 6 weeks to 15 years 120–340 $\mu\text{mol/l}$ (2 patients with FJHN, 5 patients with HPRT deficiency); more than 15 years men 120–416 $\mu\text{mol/l}$ (7 patients with FJHN, 7 patients with HPRT deficiency); more than 15 years women 120–340 $\mu\text{mol/l}$ (11 patients with FJHN, 1 patient with HPRT deficiency).

minimální a maximální hodnoty KM u jednotlivých pacientů. Graf ukazuje medián KM u jednotlivých onemocnění, horní a dolní kvartil a maximální a minimální hodnoty KM v souboru pacientů. Vzhledem k tomu, že část pacientů s finální diagnózou FJHN a HPRT byla již před

určením diagnózy léčena allopurinolem kvůli riziku rozvoje klinických projevů hyperurikémie, je soubor pacientů s FJHN a HPRT rozdělený na dva podsoubory: na pacienty, kteří v době určení diagnózy nebyli léčeni allopurinolem, a pacienty, kterým byl allopurinol podáván. Z grafu vyplývá dopad allopurinolu na snížení hodnoty KM v séru, přičemž vliv je výraznější u pacientů s HPRT. U této skupiny pacientů dosahuje hyperurikémie nejvyšších hodnot vzhledem k charakteristické nadprodukcí KM. Hodnoty Kaufmanova indexu u pacientů s FJHN a deficitem HPRT ukazuje graf 3. Sekundární hyperurikémii jsme našli u pacientů s mitochondriální kardiomyopatií na podkladě poruchy cytochrom C oxidázy, s defekty v oblasti dýchacího řetězce, s poruchami β -oxidace mastných kyselin a u pacientů s methylmalonovou acidurií.

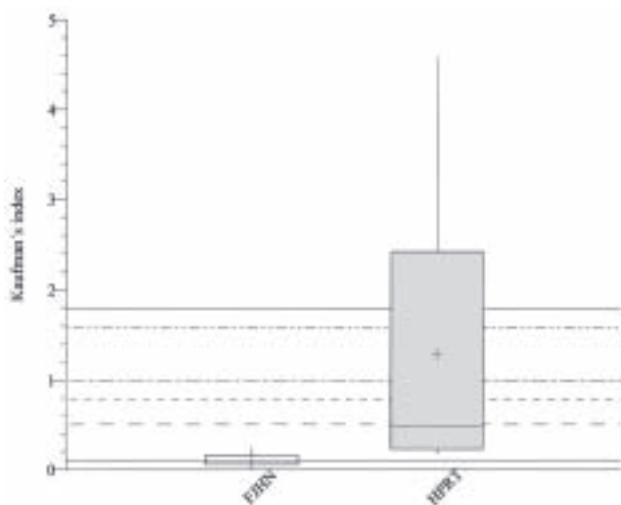


Fig. 3. Kaufman's index in patients with FJHN and HPRT deficiency

Figure shows levels of Kaufman's index (ratio of urinary uric acid and creatinine concentrations) in a group of patients with FJHN and HPRT deficiency. The difference between patients with FJHN and HPRT deficiency is evident. The graph confirms the fact that the finding of index higher than 0.5 in adults is highly suspicious of overproduction of uric acid due to the enzyme defects of purine metabolism. Low levels of index are related to FJHN.

Reference ranges: 0 to 2 months 0.1–1.8; 2 months to 2 years 0.1–1.6 (5 patients with HPRT deficiency); 2 to 8 years 0.1–1.0 (1 patient with FJHN); 8 to 15 years 0.1–0.8 (1 patient with FJHN); more than 15 years 0.1–0.45 (18 patients with FJHN, 8 patients with HPRT deficiency).

Diskuse

Hyperurikémie představuje rizikový faktor pro rozvoj dnave artritidy, renálního a kardiovaskulárního onemocnění, přičemž většina osob s hyperurikémií nemá zpočátku klinické obtíže. Hyperurikémie s dnovou artritidou se nejčastěji vyskytuje u obézních mužů ve středním věku, hyperurikémie u žen a dětí je mnohem vzácnější. Vyšetření KM v rodinách pacientů s hyperurikémií pomáhá odlišit sekundární příčiny hyperurikémie od dědičných metabolických příčin. Především nález zvý-

šeného Kaufmanova indexu u dospělých $> 0,5$ s vysokou pravděpodobností svědčí pro nadprodukcí KM a enzymový defekt v oblasti purinového metabolismu. Potvrzení diagnózy metabolického onemocnění u postižených jedinců obvykle vyžaduje úzkou spolupráci se specializovanými metabolickými centry, která zajistí enzymatickou a molekulární diagnostiku.

Podle matematické analýzy a počítačové simulace lidského purinového metabolismu je pravděpodobně nejvýznamnější příčinou vzniku dny dysfunkce renální exkrece KM (19). V tomto modelu 1% úbytek exkrece vede k téměř pětinasobnému nárůstu KM, zatímco změny stejného rozsahu v HPRT či PRPPs aktivitě vedou k nesrovnatelně nižšímu vzestupu KM v krvi. Tato teorie byla podpořena studiemi s radioizotopy, které našly pouze u 10 % souboru dnavých pacientů nadprodukcí KM. Syntéza KM však zahrnuje více procesů než její exkrece a měla by tedy být častěji postihována mutacemi.

Většina deficiencí syntézy KM je tedy pravděpodobně nevýznamná a zůstává nedetekovatelná; pouze několik významných dysfunkcí zapříčiňujících dnu je diagnostikováno – naproti tomu i malé defekty v exkreci KM mohou způsobovat její významnou akumulaci.

U řady pacientů s částečným deficitem HPRT bývá prvním příznakem urolitiáza KM. Neurologická symptomatologie se vyskytuje řidčeji a méně intenzivně. Pokud není provedeno detailní vyšetření purinového metabolismu, bývá finální diagnózou u těchto pacientů primární dna či urolitiáza. Byla popsána kazuistika 6letého pacienta s reziduální aktivitou HPRT $< 10\%$ (měřeno v erythrocytech) zcela postrádající fenotyp spojený s deficitem HPRT, který však u pacienta vedl k opakovanému rozvoji akutního renálního selhání způsobeného hyperurikémií (20). Naši pacienti s částečným deficitem HPRT byli odesláni k detailnímu vyšetření purinového metabolismu, který vedl k finální diagnóze, z důvodu nálezu dnave artritidy (7 pacientů) a opakovaných renálních kolik (1 pacient) v dětském věku nebo adolescenci. Dva z pacientů s dnovou artritidou měli též renální insuficienci. Neurologická symptomatologie nebyla u těchto pacientů zjištěna. Klinickými projevy, které vedly k vyšetření purinového metabolismu a následné diagnostice Lesch-Nyhanova syndromu, byly: automutilace (2 pacienti), hypotonie (2 pacienti), dystonie (1 pacient), Lesch-Nyhanův syndrom u bratra (1 pacient). U všech pacientů byla nalezena ošetřujícími lékaři též hyperurikémie. U jednoho pacienta bylo zjištěno oranžové zbarvení plenek, jako jeden z prvních příznaků nadprodukce kyseliny močové. U všech pacientů s Lesch-Nyhanovým syndromem byla zjištěna automutilace.

Klinické postižení u heterozygotních žen s deficitem HPRT závisí na lyonizaci a většina heterozygotních žen nevykazuje ani hyperurikémii, ani dnovou artritidu. Přesto se v našem souboru pacientů s částečným deficitem HPRT vyskytuje heterozygotní dívka diagnostikovaná na našem pracovišti ve věku 16 let (od 9 let léčena allopurinolem pro hyperurikémii a dnovou artritidu). Vyšetřili jsme hladinu HPRT (16 nmol/hod/mg hemoglobinu) a KM v séru (520–673 $\mu\text{mol/l}$). Detailním purinovým vyšetřením jsme prokázali částečný deficit HPRT také u otce

(dnavá artritida a renální kolika od 18 let, HPRT 1 nmol/hod/mg hemoglobinu) a strýce (HPRT 4 nmol/hod/mg hemoglobinu). Tento záchyt potvrzuje nutnost detailního vyšetření purinového metabolismu u mladé ženy či dívky s hyperurikémií a/nebo dnou. Široké spektrum klinických projevů spatřovaných s deficitem HPRT je komplikováno nenalezením vztahu mezi genotypem a fenotypem, projevy onemocnění se mohou lišit i v rámci jedné rodiny.

U našich pacientů nebyly zjištěny odlišnosti v klinických projevech v rámci dané rodiny.

Výskyt hyperurikémie spojený s GSD I potvrdily dlouhodobé studie dětských (16% výskyt hyperurikémie) i dospělých pacientů (89% výskyt hyperurikémie) (21, 22). Komplikace zapříčiněné hyperurikémií, zejména renální kalcifikace či ledvinné kameny, byly popsány u 14 % souboru retrospektivní studie – téměř 300 pacientů s GSD typ I (23). Dnavý atak u GSD I se vyskytuje výjimečně. Raritou je recentně popsaný případ, kdy akutní dna Achillovy šlachy vedla k diagnostice GSD Ia u pacienta (muž, 17 let) i jeho sestry (24). V našem souboru žádný z diagnostikovaných pacientů netrpí dnovou artritidou. Hyperurikémie se může vyskytovat v menším rozsahu i u pacientů s izolovanou jaterní formou GSD, typ IIIB (OMIM 232400). U pacientů s GSD IIIA může hyperurikémie, která je jaterního i svalového původu, u dospělých pacientů s myopatií dosáhnout stejně vysokých hodnot jako u pacientů s GSD typ I (viz graf 2).

Etiologie FJHN není – vzhledem ke genetické heterogenitě onemocnění – zcela objasněna. Různé mutace v genu pro uromodulin byly nalezeny nejen u rodin s FJHN, ale také u rodiny s medulárními cystickými ledvinami typ 2 (OMIM 603860) (15). Ačkoli je FJHN definováno jako onemocnění s vysokou penetrancí, byli na základě vazebných studií nalezeni dospělí asymptomatictí pacienti (dokonce v šesté dekádě) v rodinách s typickými klinickými projevy FJHN (16). V našem souboru jsme takto diagnostikovali asymptomatickou mladou ženu, u které se v průběhu studie významně zvýšily hodnoty KM a kreatininu (13).

Diagnostiku FJHN je tedy potřeba uzavírat s určitou opatrností vzhledem k neobjasněné etiologii, genetické a fenotypické heterogenitě a neúplné penetranci onemocnění.

Závěr

Hyperurikémie *per se* spojená se zvýšenou filtrací urátu, avšak beze změny exkreční frakce a urátové reabsorpce, nemusí nutně vést k ledvinnému poškození. To však neplatí pro přímé postižení syntézy a recyklace purinů (25). K léčbě hyperurikémie u pacientů s poruchou aktivity HPRT, superaktivitou PRPPs, u pacientů s jaterní formou GSD a u pacientů s FJHN se užívá urikosurických látek nebo inhibitorů xanthinoxidázy, a to zejména allopurinolu (4-hydroxypyrazolo [3,4-d]pyrimidin), který jako analog hypoxanthinu snižuje koncentraci KM v krvi i moči. Léčba allopurinolem oddaluje postižení kloubů i rozvoj litíazy a urátové nefropatie (26). Léčba hyperurikémie u pacientů s jaterní for-

mu GSD je založena na dietoterapii s cílem zajistit homeostázu glukózy; hyperurikémie se potom upravuje spontánně sekundárně. Podávání allopurinolu je u těchto pacientů nutné pro snížení hladiny KM při nezajištění normoglykémie. Zvláště u pacientů s GSD I je dosažení přijatelné kompenzace obtížné, často nemožné. Vzhledem k příznivé antioxidantní funkci KM se doporučuje takové dávkování allopurinolu, kdy hladina KM v krvi klesá jen k horní hranici fyziologických hodnot. K monitorování dlouhodobé terapie je možné použít stanovení oxypurinolu a xanthinu v krvi, k rozvoji nežádoucích účinků dochází při hladinách oxypurinolu v plazmě >100 μmol/l a xanthinu > 40 μmol/l.

Prospěšnost allopurinolové terapie u pacientů s FJHN potvrzuje (27, 28), ale také odmítá řada studií (29). Rozpory ohledně allopurinolu i podílu hyperurikémie na renálním poškození mohou být způsobeny heterogenitou onemocnění v jednotlivých studiích, dávkováním nebo délkou léčby. Dlouhodobá studie zabývající se efektem allopurinolu u pacientů s FJHN 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 snižovaná, může odsunout konečnou fázi ledvinného selhání, avšak onemocnění rychle progreduje a následuje dialýza, popř. transplantace (28).

U pacientů s FJHN předběžné výsledky potvrzují pozitivní efekt allopurinolu.

Diferenciálnědiagnostická rozvaha nad pacientem s hyperurikémií je široká.

Detailní vyšetření purinového metabolismu (zahrnující biochemická, enzymová a molekulárně genetická vyšetření) ve specializovaných laboratořích může významně přispět nejen k včasnému rozpoznání etiologie onemocnění, ale i ke správné léčbě a také k monitorování compliance ze strany pacienta.

Literatura

1. **Scott, G. S., Hooper, D. C.** The role of uric acid in protection against peroxynitrite-mediated pathology. *Med. Hypotheses*, 2001, 56, 1, p. 95–100.
2. **Roch-Ramel, F., Werner, D., Guisan, B.** Urate transport in brush-border membrane of human kidney. *Am. J. Physiol.*, 1994, 266, 5, p. 797–805.
3. **Enomoto, A., Kimura, H., Chairoungdua, A. et al.** Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, 2002, 23, 417, p. 447–452.
4. **Gresser, U.** Uric acid level in blood donors of southern Germany – almost constant since 1971. *Fortschr. Med.*, 1991, 109, 22, p. 449.
5. **Lesch, M., Nyhan, W. L.** A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am. J. Med.*, 1964, 36, p. 561.
6. **Seegmiller, J. E., Rosenbloom, F. M., Kelley, W. N.** Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science*, 1967, 155, p. 1682.

7. **Ray, P. F., Harper, J. C., Ao, A.** Successful preimplantation genetic diagnosis for sex Link Lesch-Nyhan Syndrome using specific diagnosis. *Prenat. Diagn.*, 1999, 19, 13, p. 1237–1241.
8. **Puig, G., Mateos, F.** Clinical and biochemical aspects of uric acid overproduction. *Pharmacy World & Science*, 1994, 16, 2, p. 40–54.
9. **Burchell, A.** The molecular basis of the type 1 glycogen storage diseases. *Bioessays*, 1992, 14, p. 395.
10. **Duncan, H., Dixon, A. S. J.** Gout, familial hyperuricemia, and renal disease. *Quart. J. Med.*, 1960, 29, p. 127–135.
11. **Cameron, J. S., Moro, F., Simmonds, H. A.** Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr. Nephrol.*, 1993, 7, 1, p. 105–118.
12. **Dahan, K., Fuchshuber, A., Adami, S. 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, 11, p. 2348–2357.
13. **Stibůrková, B., Majewski, J., Šebesta, I., Zhang, W., Ott, J., Kmoč, S.** Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy: Localization of the Gene on Chromosome 16p11.2- and Evidence for Genetic Heterogeneity. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, 66, 6, p. 1989–1994.
14. **Stiburkova, B., Majewski, J., Hodanova, K. et al.** Familial juvenile hyperuricemic 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. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2003, 11, 2, p. 145–154.
15. **Hart, T. C., Gorry, M. C., Hart, P. S. et al.** Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J. Med. Genet.*, 2002, 39, 12, p. 882–892.
16. **Stacey, J. M., Turner, J. J., Harding, B. et al.** Genetic mapping studies of familial juvenile hyperuricemic nephropathy on chromosome 16p11–p13. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, 1, p. 464–470.
17. **Simmonds, H. A., Duley, J. 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, p. 397–424.
18. **Rustin, P., Chretien, D., Bourgeron, T. et al.** Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. *Clin. Chim. Acta*, 1994, 228, 1, p. 35–51.
19. **Curto, R., Voit, E. O., Cascante, M.** Analysis of abnormalities in purine metabolism leading to gout and to neurological dysfunctions in man. *Biochem. J.*, 1998, 329, 3, p. 477–487.
20. **Srivastava, T., O'Neill, J. P., Dasouki, M., Simckes, A. M.** Childhood hyperuricemia and acute renal failure resulting from a missense mutation in the HPRT gene. *Am. J. Med. Genet.*, 2002, 108, 3, p. 219–222.
21. **Rake, J. P., Visser, G., Smit, G. P. A. et al.** Long-term outcome of patients with glycogen storage disease type I. *J. Inher. Metab. Dis.*, 1999, 22, p. 3.
22. **Talente, G. M., Coleman, R. A., Alter, C. et al.** Glycogen storage disease in adults. *Ann. Intern. Med.*, 1994, 120, 3, p. 218–226.
23. **Rake, J. P., Visser, G., Labrune, P., Leopard, J. V., Ullrich, K., Smit, G. P.** Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur. J. Pediatr.*, 2002, Suppl 1, S20–34.
24. **Carves, C., Duqueno, A., Toutain, F. et al.** Gouty tendinitis revealing glycogen storage disease Type Ia in two adolescents. *Joint Bone Spine*, 2003, 70, 2, p. 149–153.
25. **Cameron, J. S., Moro, F., McBride, M. B., Simmonds, H. A.** *Inherited disorders of purine metabolism and transport.* In Davison, A. M., Cameron, J. S., Grünfield, J. P., Kerr, D. N. S., Ritz, E., Winearls, C. G. (eds): *Oxford textbook of clinical nephrology.* 2nd eds. Oxford University Press : Oxford 1997, p. 2469–2482.
26. **Rundles, R. W.** Allopurinol in gouty nephropathy and renal dialysis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1966, 25, 6, p. 694–696.
27. **Moro, F., Simmonds, H. A., Cameron, J. S. et al.** Does allopurinol affect the progression of familial juvenile gouty nephropathy? *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1991, 309 A, p. 199–202.
28. **Fairbanks, L. D., Cameron, J. S., Venkat-Raman, G. et al.** Early treatment with allopurinol in familial juvenile hyperuricemic nephropathy (FJHN) ameliorates the long-term progression of renal disease. *QJM*, 2002, 95, 9, p. 597–607.
29. **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, p. 61–64.
30. **Scriver, C. R. et al.** *Hyperuricemia and gout.* In *The metabolic & molecular bases of inherited disease.* 8th edition, McGraw-Hill Companies 2001, 2522 p.

Práce byla podpořena grantem Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR MZ 7046–3, Výzkumným záměrem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR VZ MŠMT–111100005 a grantem Centra integrované genomiky CIG 672000001.

Do redakce došlo 6. 8. 2004.

Adresa pro korespondenci:

Ing. Mgr. Blanka Stibůrková

Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK

Ke Karlovu 2

28 08 Praha 2

e-mail: blanka.stiburkova@centrum.cz