

Dedičné poruchy metabolizmu purínov asociované s renálnym postihnutím

RNDr. Katarína Hlinková¹, Mgr. Michaela Čižmárová¹, MUDr. Gabriela Nagyová²,
MUDr. Anna Hlavatá, PhD., MPH³, prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH³

¹Laboratórium klinickej a molekulovej genetiky 2. detskej kliniky LF UK a DFNSP, Bratislava

²Ambulancia lekárskej genetiky 2. detskej kliniky LF UK a DFNSP, Bratislava

³2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Puríny patria do skupiny biologicky významných látok, ktoré sú prítomné vo všetkých ľudských tkanivách a zabezpečujú reguláciu viacerých bunkových procesov. Poruchy purínového metabolizmu sú tak príčinou vzniku širokého spektra ochorení. Medzi významnú skupinu týchto ochorení patria dedičné poruchy metabolizmu purínov asociované s poškodením renálnych funkcií. Ich včasná diagnostika je základným predpokladom skoršej liečby a eliminácií vzniku závažných progresívnych a ireverzibilných dôsledkov. Diagnostika týchto ochorení je však veľmi náročná. Dôvodom je nízka prevalencia a vysoká variabilita prídavných fenotypových prejavov. Zvýšenie povedomia o tejto skupine zriedkavých dedičných ochorení je tak základom ich včasnej intervencie.

Kľúčové slová: puríny, hyperurikémia, hypourikémia, uromodulín, xantínúria.

Hereditary disorders of purine metabolism associated with renal impairment

Purines belongs the group of biologically important substances, which are present in all human tissues and provide the regulation of several cellular processes. Defects of purine metabolism are the cause of a wide spectrum of diseases. Among the important group of these diseases belongs the hereditary disorder of purine metabolism associated with impaired renal function. Early diagnosis of these diseases is a prerequisite for early treatment and elimination of developing severe progressive and irreversible consequences. However diagnosis of these diseases is very difficult. The reason is the low prevalence and high variability of additional phenotypic manifestations. Increased awareness of this group of rare inherited diseases is the basis of their early intervention.

Key words: purines, hyperuricemia, hypouricemia, uromoduline, xanthinuria.

Pediatr. prax, 2015, 16(6): 240–243

Dedičné metabolické poruchy (DMP) predstavujú rozsiahlu skupinu geneticky podmienených ochorení. Príčinou ich vzniku je zmena stavby jednotlivých úsekov DNA či väčších oblastí chromozómov, ktoré vedú k strate špecifickej molekuly, zohrávajúcej kľúčovú úlohu v regulácii metabolickej dráhy. Výskyt jednotlivých typov ochorení je zriedkavý, avšak kumulatívna incidencia všetkých DMP je veľmi vysoká a to 1 : 1 500 až 1 : 5 000 novonarodených detí. Vzhľadom na závažné klinické dôsledky sú DMP významnou príčinou morbidita a mortality. Oneskorená diagnostika a liečba týchto porúch vedie k celému radu závažných prejavov asociovaných s poruchou jednotlivých orgánových systémov až po multiorgánové postihnutie (1). Dedičné poruchy metabolizmu purínov patria medzi málo známe ochorenia, ktoré z dôvodu nízkej prevalencie a variability klinických prejavov predstavujú jeden z najnáročnejších diagnostických procesov v medicíne. Hlavným cieľom je tak zvýšiť povedomie a informovanosť širokej odbornej verejnosti vedúcej k zlepšeniu diagnostiky a liečby týchto ochorení.

Puríny a ich deriváty predstavujú skupinu biologicky významných látok, ktoré sú využívané všetkými bunkami tela pre mnohé esenciálne

biochemické procesy. Derivátmi purínu sú nukleotidové bázy, ktoré sú základnou súčasťou nukleových kyselín a iných látok kľúčových pre život. Purínové nukleotidy sa zúčastňujú na všetkých metabolických procesoch bunky. Tvoria nevyhnutnú súčasť energetického metabolizmu, biosyntetických dráh, signálnych molekúl, koenzýmov a alosterických efektorov metabolických reakcií (2). Ľudský organizmus dokáže puríny samostatne syntetizovať *de novo*, ako aj využiť jeho deriváty prijaté potravou. Hlavným miestom syntézy a rozkladu purínov je pečeň. Konečným produktom metabolizmu purínov je kyselina močová, ktorá je prítomná v krvi, moči, synoviálnej tekutine, sekréte dýchacích ciest a stolici. V plazme sa vyskytuje buď vo voľnej forme, alebo naviazaná na proteín viažuci urát. Voľná časť sa filtruje glomerulami a po opakovanom vstrebávaní a vylučovaní renálnymi tubulami je vylučovaná močom (3).

Patologické stavy asociované s poruchou metabolizmu purínov sa manifestujú rôznymi neurologickými, svalovými, hematologickými a imunologickými symptómami, ktoré sú najčastejšie spôsobené nedostatkom purínového derivátu alebo akumuláciou toxických medziproduktov

meniacich určité biologické funkcie. Presný mechanizmus ich vzniku na molekulovej úrovni je však známy len v malej časti týchto stavov.

Medzi najčastejšie prejavy dedičných porúch metabolizmu purínov patria zmeny v koncentrácii kyseliny močovej v krvi a v moči. Hodnota kyseliny močovej v krvi závisí od množstva purínov získaných potravou, syntézy purínov *de novo* a od miery jej vylučovania obličkami. Porucha vylučovania kyseliny močovej je zodpovedná za približne 90 % prípadov hyperurikémie. Vzhľadom na to, že zmeny v koncentrácii kyseliny močovej sú najčastejším prejavom týchto ochorení, je ich možné rozdeliť na stavy asociované s hyperurikémiou alebo hypourikémiou (4).

Dedičné poruchy metabolizmu purínov asociované s hyperurikémiou

Lesch-Nyhanov syndróm

Lesch-Nyhanov syndróm je zriedkavé recesívne dedičné ochorenie viazané na chromozóm X, spôsobené takmer úplnou stratou enzýmu hypoxantín-guanín fosforibozyl transferázy (HPRT). Enzým HPRT zohráva kľúčovú úlohu v tvorbe

purínových derivátov vznikajúcich pri degradácii nukleotidov. Ochorenie postihuje prevažne mužov a manifestuje sa 3 hlavnými fenotypovými prejavmi, akými sú nadprodukcia kyseliny močovej, postihnutie motorických funkcií a neuropsychologické poruchy.

- Prvým prejavom je nadprodukcia kyseliny močovej s následnou hyperurikémiou, nefrolitiázou, artritídou a tvorbou podkožných uzlíkov. Hyperurikémia môže byť prítomná hneď po narodení. Často sa však prejavuje len mierne zvýšenými hladinami kyseliny močovej v krvi, čo vedie k prehliadnutiu ochorenia. Následky nadprodukcie kyseliny močovej sa často objavujú až v neskorom detstve alebo skorej adolescencii.
- Postihnutie motorických funkcií sa často manifestuje ako prudká generalizovaná dystónia prekrývajúca sa s hypotóniou, niekedy kombinovaná s choreatetózou a kortikospinálnymi príznakmi ochorenia. Prejavy motorického postihnutia sú často zameniteľné s detskou mozgovou obrnou až do manifestácií ďalších klinických symptómov.
- Tretím prejavom ochorenia je závažný neuropsychologický profil. Najčastejšie sa vyskytujú znaky sebapoškodzovania, akými sú hryzenie pier, prstov a sliznice dutiny ústnej. Mnohí pacienti majú výrazné poruchy správania, pri ktorých dochádza k závažnému porušovaniu spoločensky akceptovaných noriem. Poškodenie kognitívnych funkcií je veľmi zriedkavé.

Medzi iné príznaky ochorenia patrí nízky vzrast a oneskorenie nástupu puberty. Často môže byť prítomná makrocytická anémia, gastroezofageálny reflux a opakované vracanie. Zriedkavo môžu pacienti vykazovať len mierne fenotypové prejavy ochorenia, pri ktorých sú niektoré aspekty klinického fenotypu atenuované alebo dokonca chýbajú. Tieto prejavy sú označované ako varianty Lesch-Nyhanovho syndrómu (5).

Príčinou ochorenia je mutácia v géne *HPRT*, ktorý je lokalizovaný na dlhom ramienku chromozómu X. Patogenéza vzniku hyperurikémie v dôsledku poruchy enzýmu HPRT nie je úplne známa. Predpokladá sa, že z dôvodu absencie enzýmu nemôžu byť purínové bázy spätné recyklované, a preto sú metabolizované na kyselinu močovú. Navyše, regulačné zmeny v syntéze purínov následne vedú k zvýšeniu ich syntézy *de novo*. Tieto procesy vedú k nadprodukcii kyseliny močovej a následne k hyperurikémii (6).

Prevalencia ochorenia sa odhaduje na 1 : 380 000. Vzhľadom na existenciu mierneho alebo atenuovaného fenotypového prejavu ochorenia sa predpokladá vyšší výskyt.

Obrázok 1. Hladiny koncentrácie kyseliny močovej v krvi a jej frakčného vylučovania v závislosti od nástupu ochorenia superaktivity 5-fosforibosylpyrofosfát syntázy (PRPP) (17)

Fenotyp/klinická manifestácia	Hladina kyseliny močovej v krvi	24-hodinová analýza frakčnej exkrécie kyseliny močovej
Infantilný	zvýšená	výrazne zvýšená
Juvenilný/dospelosť	zvýšená	výrazne zvýšená
Normálny (dospelý muž)	3,5 – 7,2 mg/dl (310 – 430 μmol/l)	250 – 750 mg (1,5 – 4,5 mmol) za 24 h
Normálny (dospelá žena)	2,6 – 6,0 mg/dl (150 – 360 μmol/l)	rovnaké hodnoty ako u dospelého muža
Normálny (dieťa < 12 rokov)	2,0 – 5,5 mg/dl (120 – 330 μmol/l)	300 – 1 400 nmol/mol kreatinínu
Normálny (dieťa < 2 rokov)	2,0 – 5,5 mg/dl (120 – 330 μmol/l)	300 – 1 800 nmol/mol kreatinínu

Diagnostika ochorenia môže byť založená na meraní aktivity enzýmu HPRT v bunkách krvi, fibroblastov alebo lymfoblastov. Postihnutí jedinci vykazujú výrazné zníženie aktivity tohto enzýmu, ktorá je väčšinou menšia ako 1,5 %. V niektorých prípadoch však môže byť biochemické vyšetrenie nejednoznačné. Viaceré štúdie potvrdili rozdielne hodnoty aktivity reziduálneho enzýmu v závislosti od typu použitej biochemickej metódy. Štandardne sa preto odporúča realizovať genetické vyšetrenie prítomnosti mutácií v géne *HPRT* (5).

Superaktivita 5-fosforibosylpyrofosfát syntázy (PRPP)

Superaktivita 5-fosforibosylpyrofosfát syntázy (PRPP) je X-viazané dedičné ochorenie purínového metabolizmu, ktoré je charakteristické hyperurikémiou, hyperurikozúriou a neurologickým postihnutím. Ochorenie postihuje prevažne mužov a môže sa manifestovať v dvoch formách, ktoré sa vzájomne odlišujú nástupom fenotypových prejavov:

- Väčšina jedincov (približne 75 %) vykazuje strednú formu ochorenia, ktorá sa manifestuje v neskornej adolescencii alebo skorej dospelosti. Prejavuje sa hyperurikémiou, kryštaloúriou a výskytom močových kameňov. Ochorenie môže progredovať nástupom dnovej artritídy, a napokon renálneho zlyhania, ktoré vzniká ako výsledok obštruktívnej uropatie.
- Ťažké formy ochorenia zvyčajne nastupujú už v ranom detstve a prejavujú sa rovnakými symptómami ako stredná forma, avšak prevádzaná neurologickými poruchami. Medzi najčastejšie prejavy patrí zlyhanie kognitívnych funkcií, ataxia, hypotónia, sensorineurálna hluchota, vývojové oneskorenie a mentálna retardácia. Hladiny koncentrácie kyseliny močovej v krvi a jej frakčného vylučovania v závislosti od nástupu ochorenia sú zobrazené na obrázku 1. Ochorenie je veľmi zriedkavé a vyskytuje sa v incidencii 1 : 1 000 000.

Celosvetovo bolo identifikovaných len 30 rodín s týmto postihnutím. Predpokladá sa však, že prevalencia stredných foriem ochorenia môže byť oveľa vyššia (7).

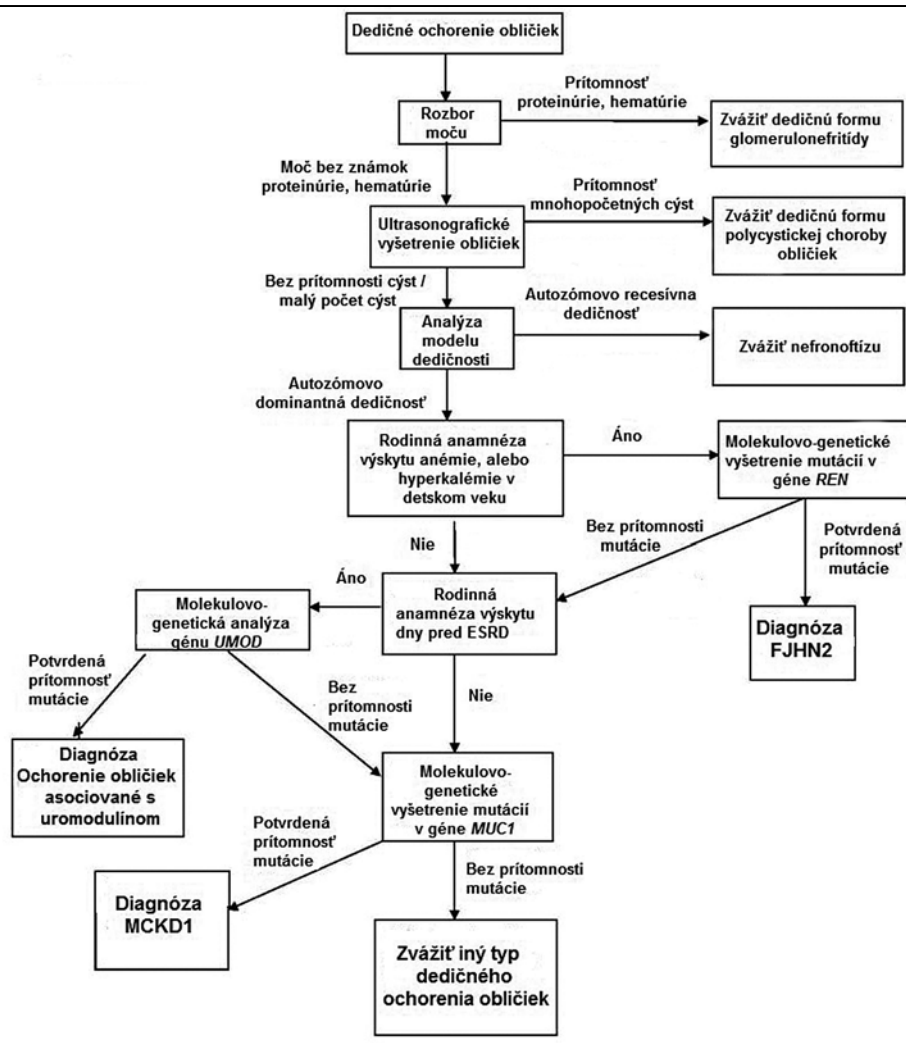
Príčina ochorenia. Ochorenie je spôsobené nadprodukcii enzýmu PRPP syntázy-1 (PRS-1), ktorý katalyzuje syntézu PRPP a je kofaktorom syntézy purínových a pyrimidínových nukleotidov. Enzým je kódovaný vysoko konzervovanými génmi *PRS1* a *PRS2*, ktoré sú lokalizované na X chromozóme (Xq22.3 a Xp22.2). Za vznik ťažkých foriem ochorenia sú zodpovedné bodové mutácie v géne *PRS1*. Presný molekulový mechanizmus, ktorý vedie k vzniku strednej formy ochorenia, nie je známy. V súčasnosti sa predpokladá, že jedným z faktorov môže byť zvýšená expresia miRNA-376, ktorá by mohla viesť k zvýšenej regulácii transkriptov *PRS1*.

Diagnostika ochorenia je založená na analýze krvi a moču, ktoré vykazujú hyperurikémiu, hyperurikozúriu a kryštaloúriu kyseliny močovej. Diagnóza môže byť potvrdená vyšetrením enzýmovej aktivity PRPP, výsledkom ktorého je zvýšená aktivita enzýmu vo fibroblastoch, lymfoblastoch a erytrocytoch. Molekulovo-genetické vyšetrenie je základom diagnostiky ťažkých foriem ochorenia (7).

Ochorenia obličiek asociované s uromodulínom

Ochorenia obličiek asociované s uromodulínom predstavujú skupinu ochorení, ktoré zahŕňajú familiárnu juvenilnú hyperuremickú nefropatiu typ 1 (FJHN1) a medulárne cystické ochorenie obličiek typ 2 (MCKD2).

Klinické príznaky ochorení pozostávajú z hyperurikémie a dny, ktoré sú výsledkom redukcie vylučovania kyseliny močovej obličkami a prejavujú sa v skorom období dospievania. Pomaly progresívne intersticiálne ochorenie obličiek začína už v skorom detstve. Zvýšenie koncentrácie kyseliny močovej v krvi a zníženie

Obrázok 2. Diagnostický algoritmus dedičných ochorení obličiek (11)

jej frakčného vylučovania sú časté, ale nie vždy musia byť prítomné.

Na sonografickom vyšetrení sa zisťuje normálna alebo zmenšená veľkosť obličiek. Medulárne cysty lokalizované v medule alebo kortikomedulárnom spojení sú väčšinou diagnostikované neskoro a nemusia byť viditeľné štandardnými zobrazovacími metódami.

Histologický nález je charakteristický chronickou intersticiálnou nefritídou s fokálnou tubulárnou atrofiou a intersticiálnou fibrózou so zápalovou infiltráciou (8).

Postihnutí jedinci vyžadujú dialýzu alebo transplantáciu obličky medzi 30. a 70. rokom života. Terminálne štádium renálneho zlyhania tak zvyčajne nastupuje medzi štvrtou a siedmou dekadou života. Prevalencia ochorenia nie je známa. Odhaduje sa, že ochorenie zodpovedá za menej ako 1 % prípadov terminálneho štádia renálneho zlyhania (9).

Príčina ochorenia. Ochorenia sú prenášané autozómovo dominantným typom dedičnosti. Príčinou ich vzniku sú zárodočné mutácie v gène *UMOD* lokalizované na krátkom ramienku chromo-

zomu 16 v oblasti 16p12.3. Produktom génu je uromodulín, ktorý je exprimovaný v oblasti ascendentného ramienka Henleho slučky. Za fyziologických podmienok je uromodulín najviac zastúpeným proteínom v moči. Hoci jeho funkcia nie je úplne definovaná, je spájaný s permeabilitou distálneho tubulu a so vznikom renálnej litíazy. Príčina vzniku hyperurikémie a zníženia frakčnej exkrécie kyseliny močovej ako dôsledok nedostatku uromodulínu je predmetom intenzívnych štúdií. Predpokladá sa, že v dôsledku straty uromodulínu na povrchu epitelových buniek hrubého ascendentného ramienka Henleho slučky (TAL bunky) dochádza k zvýšeniu reabsorpcie vody a následnému zníženiu reabsorpcie sodíka a chloridu bunkami TAL. Tento úbytok je kompenzovaný zvýšeným prísunom solútov do proximálneho tubulu, čo vedie k reabsorpcii kyseliny močovej (10).

Diagnostika ochorenia vychádza so sonografického vyšetrenia obličiek, analýzy močového sedimentu a genetického vyšetrenia. V prípade klinickej manifestácie ochorenia s negatívnym nálezom hematurie alebo proteinúrie môže ísť o dedičnú intersticiálnu chorobu obličiek.

V opačnom prípade sa zvažuje forma dedičnej glomerulonefritídy. Jedinci s autozómovo dominantným typom dedičnosti by mali podstúpiť genetické vyšetrenie prítomnosti mutácií v gène *UMOD*. V prípade negatívneho nálezu je potrebné vylúčiť prítomnosť mutácií v gène *MUC1* asociovaných s medulárnym cystickým ochorením typ 1, ako aj mutácie v gène *REN* asociované s familiárnou juvenilnou hyperuremickou nefropatiou typ 2. Diagnostický algoritmus dedičných ochorení obličiek je zobrazený na obrázku 2 (11).

Dedičné poruchy metabolizmu purínov asociované s hypourikémiou

Renálne hypourikémie

Hypourikémia je diagnostikovaná v prípade, že hladina kyseliny močovej v plazme je menšia alebo rovná 119 $\mu\text{mol/l}$. Takáto hladina je diagnostikovaná približne u 2 % hospitalizovaných pacientov a v menej ako 0,5 % normálnej populácie. Hypourikémia môže byť v týchto prípadoch spôsobená zníženou produkciou kyseliny močovej alebo oxidáciou kyseliny močovej pri podaní enzýmu urikázy. Renálna hypourikémia nemá charakteristické rozpoznateľné príznaky a vo väčšine prípadov nevyžaduje liečbu. U niektorých jedincov však bolo pozorované akútne poškodenie obličiek spôsobené zvýšenou námahou prejavujúce sa bolesťou v bokoch a spodnej časti chrbta, nevoľnosťou a zvracaním (12).

Dedičná forma renálnej hypourikémie

Dedičná forma renálnej hypourikémie predstavuje vrodenú poruchu renálneho membránového transportu kyseliny močovej s autozómovo recesívnym typom dedičnosti. Príčinou vzniku ochorenia sú zárodočné mutácie v gène *SCL22A12* kódujúceho ľudský urátový transportér 1 (*hURAT1*) alebo v gène *SLC2A9*, ktorý kóduje napätím riadený urátový transportér 1 (*URATV1*). *hURAT1* zabezpečuje rýchly influx kyseliny močovej v apikálnej membráne epitelových buniek proximálneho tubulu. Naproti tomu *URATV1* zabezpečuje vylučovanie intracelulárnej kyseliny močovej z tubulárnych buniek do interstícia a krvného priestoru. Väčšina pacientov sú asymptomatickí, ale môžu vykazovať znaky urolitiázy, hematurie alebo akútneho zlyhania obličiek spôsobeného námahou (13).

Diagnostika je založená na stanovení hypourikémie (< 119 $\mu\text{mol/l}$) a zvýšenej frakčnej exkrécie kyseliny močovej (> 10 %). Hoci meranie hladiny kyseliny močovej v sére a v moči je základným diagnostickým nástrojom mnohých dedičných porúch metabolizmu purínov,

Obrázok 3. Diferenciálna diagnostika hypourikémie (12)

Diferenciálna diagnostika hypourikémie na základe frakčnej exkrécie kyseliny močovej	
Hypourikémia s redukovanou hodnotou frakčného vylučovania kyseliny močovej	Xantinúria, podanie: allopurinolu, Fasturtecu, neoplázia, ochorenie pečene
Hypourikémia s vysokou hodnotou frakčného vylučovania kyseliny močovej	podanie: salicylátov, intravenózne podanie kontrastnej látky, totálnej parenterálnej výživy, neoplázia, Willsonova choroba, syndróm nedostatočnej sekrécie ADH, primárny alebo sekundárny Fanconioho syndróm, cystinóza, myelóm, hereditárna renálna tubulárna hypourikémia, ťažké kovy

u asymptomatických jedincov je hypourikémia často prehliadnutá. Na stanovenie diagnózy sa preto odporúča realizovať molekulová analýza génov *SCL22A12* a *SLC2A9* (14).

Dedičná xantinúria

Dedičná xantinúria je zriedkavé ochorenie purínového metabolizmu, ktoré je zapríčinené mutáciou v géne kódujúcom xantín oxidoreduktázu (XOR). XOR katalyzuje v metabolickej dráhe degradácie purínov dve hydroxylačné reakcie, akými sú premena hypoxantínu na xantín a jeho následná oxidácia na kyselinu močovú.

Klinické príznaky. Ochorenie sa prejavuje zníženou produkciou kyseliny močovej a zvýšenou hladinou xantínu a hypoxantínu v krvi a v moči. Hoci základným diagnostickým znakom xantinúrie je nízka hladina kyseliny močovej v krvi (< 1 mg/dl), renálna hypourikémia je charakteristickým prejavom viacerých ochorení. Diferenciálna diagnostika týchto ochorení v závislosti od frakčného vylučovania kyseliny močovej je znázornená na obrázku 3.

Príčina ochorenia. Xantinúria je dedičné ochorenie s autozómovo recesívnym typom dedičnosti, ktoré je v súčasnosti klasifikované do dvoch podtypov. Xantinúria typ 1 sa prejavuje hypourikémiou a nedostatkom enzýmu XOR. Pri xantinúrii typ 2 dochádza nielen k strate enzýmu XOR, ale aj k strate aktivity aldehyd oxidázy. Klinická manifestácia oboch podtypov je rovnaká a zvyčajne zahŕňa výskyt xantínových kameňov, xantínových kryštálov v moči a urolitiázu, ktorá môže vyústiť až k akútne zlyhaniu obličiek. Ochorenie však môže viesť aj k terminálnemu štádiu renálneho zlyhania s následnou potrebou dialýzy a chirurgického odstránenia obličiek. Naopak, 50 % pacientov s dedičnou xantinúriou zostáva počas života asymptomatických.

Prevalencia dedičnej xantinúrie nie je známa. Ročná incidencia sa odhaduje v rozmedzí 1 : 6 000 a 1 : 69 000. Tieto hrubé odhady sú dôsledkom častého asymptomatického prejavu ochorenia a absencie novorodeneckého skríningu (15).

Diagnostika. Vzhľadom na to, že jednotlivé typy xantinúrie nie sú klinicky odlišiteľné,

základnou diagnostickou metódou je allopurinolový test a molekulovo-genetické vyšetrenie. Allopurinolový test je založený na schopnosti enzýmov XOR a aldehyd oxidázy konvertovať allopurinol na oxipurinol. Základom tohto diagnostického testu je tak jednorazové podanie allopurinolu a následné sledovanie hladín oxipurinolu v krvi a v moči. V prípade, že oxipurinol je prítomný v krvi a v moči, ide o xantinúriu typ 1. Absencia oxipurinolu je charakteristickým znakom xantinúrie typ 2.

Molekulovo-genetické vyšetrenie je založené na analýze prítomnosti mutácií v géne *XDH* lokalizovanom na chromozóme 2p23.1, ktorý kóduje xantíndehydrogenázu a je príčinou vzniku xantinúrie typ 1. Príčinou vzniku xantinúrie typ 2 je prítomnosť zárodočnej mutácie v géne *MOCOS* lokalizovanom na chromozóme 18q12.2, ktorý kóduje sulfurázu molybdénového kofaktora (16).

Záver

Vzhľadom na rozsiahlu distribúciu purínových derivátov v ľudských tkanivách a reguláciu viacerých bunkových procesov sú poruchy purínového metabolizmu príčinou vzniku širokého spektra ochorení. Dedičné poruchy metabolizmu purínov asociované s renálnym postihnutím predstavujú významnú skupinu týchto ochorení. Ich diagnostika je náročná z dôvodu častých asymptomatických prejavov, vysoko variabilných symptómov a nízkej prevalencie. Skoré rozpoznanie týchto ochorení umožňuje zabrániť vzniku renálneho zlyhania. Zvýšenie povedomia o tejto skupine zriedkavých dedičných ochorení je základom ich včasnej diagnostiky. Úspešná diagnostika známych, ako aj nových typov dedičných porúch metabolizmu purínov je však silne spätá s dostupnosťou skrínigových laboratórnych vyšetrovacích metód. Naším cieľom je zabezpečiť dostupnosť molekulovo-genetických vyšetrení, ktoré sú predpokladom jednoznačného stanovenia diagnózy. Rovnako vytvorením úzkej spolupráce medzi klinikmi, genetikmi a laboratórnymi diagnostikmi môžeme prispieť k skorej diagnostike a zlepšeniu vyhládok pre pacientov trpiacich týmito závažnými zriedkavými ochoreniami.

Práca vznikla v rámci OP Výskum a vývoj pre projekt: Univerzitný vedecký park Univerzity Komenského v Bratislave (ITMS 26240220086), spolufinancovaný z Európskeho fondu regionálneho rozvoja a Štátneho rozpočtu Slovenskej republiky a v rámci projektu MZ SR č. 2012/5-UKBA-5 Analýza DNA a identifikácia rizikových faktorov progresie renálneho ochorenia u pacientov s polycystickou chorobou obličiek.

Literatúra

1. Pourfarzam M, Zadhoush F. Newborn screening for inherited metabolic disorders, news and views. *J Res Med Sci*. 2013;18:801–808.
2. Jinahh HA, Sabina RL, Van Den Berghe G. Metabolic disorders of purine metabolism affecting the nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1827–36.
3. Ishikawa T, Aw W, Kaneko K. Metabolic interaction of purine derivatives with human ABC transporter ABCG2: genetic testing to assess gout risk. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6:1347–60.
4. Terkeltaub R. Gout and other crystal arthropathies. *Elsevier Health Sciences*. 2011: 384.
5. Nyhan WL, O'Neill JP, Jinnah HA, et al. Lesch-Nyhan Syndrome. *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington; 1993–2015.
6. Fu R, Ceballos-Picot I, Torres RJ, et al. Genotype-phenotype correlation in neurogenetics: Lesch-Nyhan disease as a model disorder. *Brain*. 2014;137:1282–303.
7. Duley JA, Christodoulou J, de Brouwer AP. The PRPP synthetase spectrum: what does it demonstrate about nucleotide syndromes? *Nucleosides Nucleic Acids* 2011;30:1129–39.
8. Dzúrik L, Šašínska M, Mydlík M, Kovács L. *Nefrológia*. 1. vyd. Bratislava: Herba; 2004.
9. Ayasreh-Fierro N, Ars-Criach E, Lopes-Martín V, et al. Familial chronic interstitial nephropathy with hyperuricaemia caused by the UMOD gene. *Nefrologia*. 2013;33:587–92.
10. Lhotta K. Uromodulin and chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2010;33:393–38.
11. Bleyer AJ, Hart PS. UMOD-Associated Kidney Disease. *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington; 2013.
12. Martin NE, Nieto VG. Hypouricemia and tubular transport of uric acid. *Nefrologia*. 2011;31:44–50.
13. Sebesta I, Stiburkova B, Bartl J, et al. Diagnostic tests of primary renal hypouricemia. *Nucleosides Nucleic Acids*. 2011;30:1112–6.
14. Shen H, Feng C, Jin X, Mao J. Recurrent exercise-induced acute kidney injury by idiopathic renal hypouricemia with a novel mutation in the SCL2A9 gene and literature review. *BMC Pediatr*. 2014;14:73.
15. Sebesta I, Stiburkova B. Hereditary xanthinuria. *Orphanet Update*. 2012.
16. Fujiwara Y, Kawakami Y, Shinohara Y, et al. A case of hereditary xanthinuria type 1 accompanied by bilateral renal calculi. *Intern Med*. 2012;51:1879–84.
17. De Brouwer APM, Duley JA, Christodoulou J. Phosphoribosylpyrophosphate synthetase superactivity. *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington; 1993–2015.

Článok je prevzatý z

Via pract., 2015, 12(3): 125–128

RNDr. Katarína Hlinková

Laboratórium klinickej a molekulovej genetiky
2. detská klinika LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
k.hlinkova@gmail.com