

Geneticky podmíněná onemocnění ledvin, se kterými se urolog setkává, či může setkat ve své praxi

MUDr. Jiří Kladenský

UROINTEGRITAS, s. r. o., Dům zdraví Marty Hartlové, Brno

Ačkoli urologové ve své praxi neřeší často (na rozdíl od genetiků a pediatriů) problematiku geneticky podmíněných onemocnění ledvin, přesto se s ní čas od času setkávají. V naprosté většině případů se u těchto chorob jedná o dědičné nemoci s mendelovským typem přenosu, kdy se jedná o defekty jednoho genu (monogenní typ), kdy tyto defekty jsou způsobeny zmutovanou alelou v jediném lokusu. Mezi dědičná onemocnění ledvin, se kterými se jako urologové setkáváme, nebo můžeme setkat, patří zejména cystická onemocnění ledvin a geneticky podmíněné příčiny urolitiázy, dědičné nemoci glomerulů, kam patří např. Alportův syndrom, monogenní formy hypertenze renální etiologie, Fanconiho syndrom a Fabryho choroba. V článku je uveden výčet těchto nemocí, jejich charakteristika, diagnostika a možnosti léčby.

Klíčová slova: genetika, autozomálně dominantní dědičnost, autozomálně recesivní dědičnost, X-vázaná dědičnost, cystická onemocnění ledvin, nefrolitiáza, Alportův syndrom, Fanconiho syndrom, Fabryho choroba.

Genetically determined renal diseases that a urologist does or may encounter in the practice

Although urologists (unlike geneticists and paediatricians) do not often deal with the issue of genetically determined renal diseases in their practice, they do encounter them from time to time. In the vast majority of cases, these conditions are hereditary diseases with Mendelian inheritance patterns where there are defects in a single gene (monogenic type), with these defects being caused by a mutant allele at a single locus. Genetic kidney diseases that urologists do or may encounter include, in particular, cystic kidney diseases and genetically determined causes of urolithiasis; genetic glomerular diseases, e.g. Alport syndrome; monogenic forms of hypertension of renal aetiology; Fanconi syndrome; and Fabry disease. The article provides a list of these diseases, their characteristics, diagnosis, and treatment options.

Key words: genetics, autosomal dominant inheritance, autosomal recessive inheritance, X-linked inheritance, cystic kidney disease, nephrolithiasis, Alport syndrome, Fanconi syndrome, Fabry disease.

Úvod

Pacienti s dědičnými onemocněními ledvin tvoří 10–15 % pacientů s renálním selháním. Zatím bylo identifikováno více než 2000 genů, které způsobují tyto choroby (1). V naprosté většině případů se u těchto chorob jedná o dědičné nemoci s mendelovským typem přenosu, kdy se jedná o defekty jednoho genu (monogenní typ), kdy tyto defekty jsou způsobeny zmutovanou alelou v jediném lokusu. Může se tak jednat

o **autozomálně dominantní dědičnost (AD)**, kdy autozomálně dominantní onemocnění se projeví již v heterozygotním stavu. Dále se může jednat o **autozomálně recesivní dědičnost (AR)**, která se klinicky projevuje pouze v homozygotním stavu. A nakonec může jít o **X-vázanou dědičnost**, která má obvykle charakter recesivního přenosu. Ženy bývají asymptomatickými přenašečkami onemocnění, jejich synové jsou klinicky postiženi. Příkladem onemocnění

s X-vázaným přenosem je Alportův syndrom, či Fabryho choroba.

Mezi dědičná onemocnění ledvin, se kterými se jako urologové setkáváme, nebo můžeme setkat, patří zejména **cystická onemocnění ledvin** a geneticky podmíněná **urolitiáza**, dále pak dědičné nemoci glomerulů, kam patří např. **Alportův syndrom**, monogenní formy hypertenze renální etiologie (**Liddleův a Gordonův syndrom**), **Fanconiho syndrom** a **Fabryho choroba**.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jiří Kladenský, jiri.kladensky@gmail.com

UROINTEGRITAS, s. r. o., Jugoslávská 13, 613 00 Brno

Cit. zkr: Urol. praxi 2019; 20(3): 123–128

Článek přijat redakcí: 7. 4. 2019

Článek přijat k publikaci: 7. 6. 2019

Přehled geneticky podmíněných nemocí ledvin

Geneticky podmíněná cystická onemocnění ledvin

Cystická onemocnění ledvin jsou charakterizována přítomností mnohočetných cyst v ledvinách.

Polycystické choroby ledvin geneticky podmíněné představují spektrum syndromů definovaných tvorbou renálních cyst, jejich růstem v průběhu života, progresivním poklesem renálních funkcí a variabilní extrarenální manifestací.

Vývoj cyst u většiny těchto cystických chorob souvisí s poruchou vývoje primárních cílů tubulárních buněk.

Klinické symptomy obecně u těchto nemocí zahrnují bolest (přibližně u 60 % případů), arteriální hypertenzi, či ataky makroskopické hematurie, což je považováno za známku nepříznivého vývoje. Za zlatý standard hodnocení progresu onemocnění se považuje celkový objem ledvin (total kidney volume) měřený pomocí magnetické rezonance, či sonograficky a měření zhoršující se glomerulární filtrace.

Současné léčebné strategie u geneticky podmíněných cystických onemocnění ledvin se zaměřují na standardní léčbu chronické renální insuficience (kontroly a kompenzace krevního tlaku, ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů, léčba hyperlipidemie, omezení přívozu Na/bílkovin ve stravě, léčba renální anémie a sekundární hyperparatyreózy, predialyzační péče a následná dialyzační léčba). Specifická léčba je pak zaměřena na léčbu bolesti, sekundární infekce nebo nefrolitiázy.

Polycystická choroba ledvin autozomálně dominantního (AD) typu

Jedná se o dědičné onemocnění AD typu vyznačující se mnohočetnými cystami ledvin.

Jedná se o nejčastější dědičné onemocnění ledvin, jeho incidence v populaci se odhaduje na 1 : 500 – 1 : 1 000 živě narozených dětí (2).

Příčinou polycystické nemoci ledvin AD typu je mutace polycystinu 1: postihuje asi 85 % nemocných, má těžší průběh selhání ledvin, jedinci umírají většinou ve věku okolo 50 let, nebo mutace polycystinu 2: postihuje cca 15 % nemocných, má lehčí průběh onemocnění, k selhání ledvin dochází až v 7. či 8. dekádě života (2).

Ke klinickým projevům nemoci patří dále arteriální hypertenze, která se vyskytuje až u 50–70 % nemocných, dále močové infekce, nefrolitiáza a hematurie (kdy epizodu makroskopické hematurie prodělalo minimálně jedenkrát ve svém životě až 50 % pacientů), bolesti beder nebo břicha (3).

Arteriální hypertenze, infekce močových cest či nefrolitiáza pochopitelně často negativně ovlivňují prognózu nemoci.

I když základním projevem onemocnění je přítomnost cyst v ledvinách, v řadě případů nalézáme cysty v játrech, pankreatu a u mužů cysty v semenných váčcích.

Spolehlivou diagnostickou metodou je ultrasonografie ledvin, dále je možná i genetická diagnostika, a to i prenatalně, i když onemocnění samo není indikací k přerušení těhotenství.

V nedávné době byla v Evropě i USA schválena nová medikamentózní látka pod názvem **Tolvaptan** (antagonista receptoru vazopresinu V2) ke zpomalení progresu vývoje cyst a renální insuficience u polycystického onemocnění ledvin AD typu (4). Léčba Tolvaptanem je zatím ale vyhrazená pouze pro pacienty, kteří mají dokumentovanou rychlou progresi onemocnění, aby se zvýšil poměr přínosů a rizik této léčby a její nákladová efektivita (4).

Polycystická choroba ledvin autozomálně recesivního (AR) typu

Onemocnění se přenáší autozomálně recesivně. Incidence se odhaduje na 1 : 20 000 živých porodů (1). Vyznačuje se cystickým postižením ledvin a ektazií žlučových cest. V patogenezi se významně uplatňuje zástava dalšího vyžívání v procesu diferenciaci ledvin a v procesu biliární tubuloepiteliální diferenciaci.

Spektrum klinických projevů je pestré a závisí na věku, v němž se klinické projevy objeví.

Většina klinických projevů se odhalí in utero či při narození. Nejzávažnější případy postižení plodu se projevují výrazně zvětšenými ledvinami a přítomností oligohydramnie v důsledku narušeného vylučování moči. U plodů se vyvíjí plicní hypoplazie a charakteristické deformity páteře a končetin. Perinatální mortalita se odhaduje na 30–50 %. Pokud děti přežijí perinatální období, mají asi 60% pravděpodobnost přežití bez selhání ledvin do 15 let (3).

V rodinách s pozitivní rodinnou anamnézou je vhodné provést prenatalní (DNA) diagnostiku.

Diagnosticky u postižených novorozenců prokážeme symetricky zvětšené, difúzně echogenní ledviny s poměrně špatným odlišením od okolních orgánů a neostrým ohraničením kůry, dřene a ledvinového sinu. Sběrné kanálky bývají paprscitě rozšířeny.

Pokud jde o léčbu, přežití jedinců lze prodloužit účinnou léčbou systémové a portální hypertenze a náhradou funkce ledvin. U nemocných s chronickým selháváním ledvin a výraznou portální hypertenzí bývá indikována kombinovaná transplantace ledvin a jater (3).

Dřeňová cystická choroba ledvin, juvenilní nefronoftíza

Vzhledem k téměř stejnému histopatologickému obrazu bylo v minulosti onemocnění označováno buď jako dřeňová cystická choroba ledvin, nebo juvenilní nefronoftíza.

Tyto dvě choroby se však liší typem dědičného přenosu, kdy u dřeňové cystické choroby se jedná o přenos autozomálně dominantní, u juvenilní nefronoftízy se jedná o přenos autozomálně recesivní. Dále se liší věkem nástupu onemocnění (dětský věk u nefronoftízy a dospělý věk u dřeňové cystické choroby). Především jsou však tyto dvě nemoci vázány na rozdílné geny.

Pokud jde o **dřeňovou cystickou chorobu ledvin**, jedná se o nefropatii, která byla pozorována v několika generacích s přenosem autozomálně dominantním. Přestože nemoc dříve byla považována za vzácné onemocnění, je pravděpodobně relativně často příčinou selhání ledvin (2).

Onemocnění se projevuje hypertenzí a hyperurikemií, především u mužů. Kortikomedulární a medulární cysty se vyskytují zhruba u 40 % pacientů. K selhání ledvin dochází nejčastěji ve čtvrté a páté dekádě života. Pokud jde o diagnostiku, je nutno na toto onemocnění myslet u všech rodin, kde se vyskytuje selhání ledvin u každé generace. Při ultrasonografii se cysty vyskytují zejména v medulární a medulokortikální oblasti. Dalšími diagnostickými příznaky jsou hyperurikemie, zhoršení koncentrační schopnosti ledvin a zvýšené ztráty sodíku s doprovázející hyponatremií. Pokud jde o léčbu, možná je pouze kontrola hypertenze, léčba hyperurikemie a dostatečný přívod tekutin a sodíku, pokud dochází k jeho zvýšenému vylučování moči.

U **juvenilní nefronoftízy** jde o heterogenní onemocnění s autozomálně recesivním typem

přenosu. Juvenilní nefronoftíza je příčinou chronického selhání ledvin u dětí a adolescentů zhruba v 6–15 % případů (2). Symptomatologie se objevuje kolem čtvrtého roku věku a projevuje se obvykle polyurií a polydipsií. U většiny pacientů s renálním selháváním dochází k výrazným ztrátám soli. U třetiny pacientů se vyvíjí anémie, pravděpodobně v důsledku poruchy produkce erytropoetinu peritubulárními fibroblasty. Asi u 10–15 % jedinců bývá u juvenilní formy přítomna retinitis pigmentosa, která je podmíněná tzv. tapetoretinální degenerací, která se projevuje nystagmem a časnou slepotou (1).

Diagnosticky je dostupná nepřímá diagnostika nemoci, pokud je již k dispozici DNA od dříve postiženého dítěte. Dále lze také provést přímou diagnostiku v rámci prenatalních diagnostických metod. U dětí s juvenilní nefronoftízou ve stadiu chronické renální nedostatečnosti sonograficky prokazujeme cystické změny v oblasti přechodu kůry a dřeně ledvin. Pro histologický obraz je charakteristický nálezní chronické sklerotizující tubulointersticiální nefritidy a vývoj cyst ve dření ledvin.

Specifická léčba doposud neexistuje, v ledviněm transplantátu však rekurence onemocnění nebyla prokázána.

Tuberózní skleróza,

Von Hippelova-Lindauova choroba

Tuberózní sklerózu a Von Hippelovu-Lindauovu chorobu převážná část patologů a nefrologů přiřazuje do skupiny dědičných chorob manifestujících se mnohočetnými renálními cystami.

Pro obě tyto nemoci s autozomálně dominantním typem dědičnosti je charakteristické, že jsou multisystémovými chorobami s multiorgánovým postižením.

Tuberózní skleróza

Tuberózní skleróza je autozomálně dominantní onemocnění s multiorgánovým postižením, které se vyznačuje přítomností tumorózních útvarů charakteru hamartomů. Pokud jde o výskyt tohoto onemocnění, odhaduje se jeden případ na deset tisíc živě narozených jedinců. K nejčastějším klinickým příznakům patří postižení centrálního nervového systému a kůže. Asi 80 % nemocných trpí křečemi a 50 % mentální retardací. Často již v prvním roce po narození se objevují spazmy, které přechází v generalizované

atonické nebo tonicko-klonické záchvaty. U dětí starších pěti let dochází ke vzniku kožních afekcí, nejčastěji angiofibromů obličeje, hypomelanotických skvrn, plastických světlých névů a fibromů nehtových lůžek (1).

V dětském věku je nutné myslet na možné rhabdomyomy s následnými srdečními arytmiemi. Postižení ledvin v rámci tuberózní sklerózy je velice běžné. K hlavním projevům patří cysty ledvin, angiomyolipomy a maligní tumory ledvin.

Ohledně výskytu maligních tumorů ledvin – v rámci geneticky podmíněných nemocí ledvin by bylo vhodné zmínit, jak se odlišují tyto genetické formy nádorů, od forem nádorů ne-genetických. Dědičné formy obvykle představují zhruba 5 až 10 % typu nádorů, ostatní jsou sporadické. Dědičné formy se objevují spíše v mladším věku (např. Wilmsův nádor), často oboustranně nebo dokonce jako vícečetná ložiska. Sporadické nádory spíše ve vyšším věku a jednostranně. U pacientů s hereditárními zhoubnými nádory má velký význam analýza mutací genů BRCA1 a BRCA2. Tyto geny kódují proteiny, které se podílejí na opravách poškození DNA vznikajících působením endo- a exogenních činitelů. Přítomnost zárodečné mutace v těchto genech několikanásobně zvyšuje riziko vzniku malignit. Odhalení těchto mutací je tedy významné jak pro prevenci vzniku nádorů, tak i pro výběr vhodné terapie pacientů s maligními nádory.

Zobrazovací vyšetřovací metody (sonografie, CT, MR) u ledvin vedou k diagnostice angiomyolipomů, cyst, event. tumorů, EEG odhalí epileptické záchvaty, které jsou až u 65 % pacientů, MR mozku vede k odhalení výskytu subependymálních hamartomů či subependymálního astrocytomy. Oftalmoskopie odhalí retinální hamartomy až u 50 % postižených (1). EKG a echokardiografie zjistí již v dětském věku přítomnost rhabdomyomu a srdečních arytmií.

Vzhledem k tomu, že genovým podkladem onemocnění jsou mutace genu TSC1 v oblasti chromozomu 9q34 a druhý gen TSC2 je lokalizován v oblasti chromozomu 16q13, lze v rodinách se zjištěnou mutací v TSC1 nebo TSC2 genu provést diagnostiku dalších suspektních postižených členů přímou detekcí mutace.

Kauzální léčba neexistuje. Pokud jde o renální angiomyolipomy (AML), byť se histologicky jedná o benigní mezenchymové nádory, u zvětšujících se AML hrozí nebezpečí masiv-

ních, někdy až život ohrožujících krvácení při jejich ruptuře (5). Zcela zásadní roli u těchto pacientů má jejich aktivní sledování, zejména monitorování růstu angiomyolipomů. Mezi hlavní rizikové faktory ruptury nádoru jsou velikost nádoru, progresse růstu nádoru a procento zastoupení cévní složky, kterou tvoří aneurymatické cévy (5). Hemoragické komplikace v dnešní době úspěšně řeší selektivní arteriální embolizace, v rámci dlouhodobých výsledků však selhává díky revaskularizaci a dalšímu růstu AML. Zde pak mají lepší výsledky chirurgické operace, kde je snaha o maximálně parenchym ledviny šetřící výkony. Velmi dobré výsledky přinášejí také radiofrekvenční ablace u nádorů do 4 cm, u objemnějších nádorů je výhodnější kryoablace.

Novinkou v léčbě dospělých pacientů s tuberózní sklerózou a s renálním angiomyolipomem je systémová léčba imunosupresivními látkami (*everolimus*, *sirolimus*), při jejichž podávání dochází k redukci celkového objemu AML. Everolimus a sirolimus dnes již mají nezastupitelné místo u pacientů s tuberózní sklerózou, kde AML jsou mnohočetné a recidivující (5).

Von Hippelova-Lindauova choroba

Jedná se o multisystémové neoplastické onemocnění. Dědičnost je autozomálně dominantní. Prevalence tohoto onemocnění je mezi 1 : 30 000 až 1 : 50 000 (2).

Onemocnění se dělí do dvou podtypů. U typu I. jsou mutace spojeny s pestrým škálou orgánových projevů, kde dominují angiomy sítnice, cysty v ledvinách a pankreatu, karcinom ledvin a hemangioblastomy páteře a mozečku. Cysty ledvin a karcinom ledvin většinou postihují obě ledviny, u karcinomu často dochází k metastazování do jater kostí a plic. U tohoto typu není přítomen feochromocytom. U typu II. se kromě výše uvedených orgánových projevů vyskytuje i feochromocytom.

Pro řešení karcinomu ledvin u tohoto onemocnění přichází v úvahu pouze chirurgická léčba.

Geneticky podmíněné příčiny urolitiázy

Mezi geneticky podmíněné příčiny urolitiázy patří **hyperkalciurie na podkladě renální tubulární acidózy (RTA), primární hyperoxalurie, cystinurie, xantinurie a dědičné poruchy me-**

tabolismu purinů – jejich nadprodukce (např. Leschův-Nyhanův syndrom) nebo nadměrné vylučování kyseliny močové a nerozpustných purinů.

Renální tubulární acidóza (RTA)

Může být součástí širšího syndromu (např. u Fanconiho syndromu), nebo se může vyskytovat izolovaně. Obvykle se rozlišují dvě základní formy RTA: **proximální RTA** a **distální RTA**. Obě formy se přenášejí autozomálně recesivně. **Distální RTA**, která je (na rozdíl od proximální formy RTA) výrazně častěji spojena s tvorbou kalciové urolitiázy, se vyznačuje poruchou vylučování vodíkového kationtu a s tím sníženou sekrecí amonia ve sběrných kanálcích. pH moči je pravidelně zvýšeno nad 6,8 a bývá přítomna hyperchloremická metabolická acidóza, která je provázena hyperkalciurií a hypocitraturií, což vede k tvorbě kalciové litiázy, event. i nefrokalcinózy (6).

Současné přítomná hypokalemie vyvolává celkovou svalovou slabost.

Úprava acidózy alkalizační léčbou buď citrátem draselným, nebo menšími dávkami hydrogenuhličitanu obvykle zlepšuje poruchu v hospodaření s vápníkem a draslíkem a snižuje riziko vzniku urolitiázy a nefrokalcinózy.

Primární hyperoxalurie (PH)

Jsou známy dva základní typy PH. **PH typ I** je nejčastější a nejzávažnější.

Příčinou je enzymatická porucha na úrovni metabolismu glyoxalátů v játrech, a to deficit enzymu *alanin-glyoxalát-aminotransferázy (AGT)*. Dochází ke zvýšení hladin oxalátů a glyoxalátů v plazmě a moči.

Dědičnost je autozomálně recesivní, incidence je odhadována na 1 : 100 000.

Klinicky se PH I běžně projevuje v dětském věku recidivující urolitiázou, nefrokalcinózou, recidivujícími IMC a nakonec projevy CHRI. Pokles renálních funkcí je doprovázen ukládáním depotit kalciumoxalátu, vyvíjí se systémová oxalóza s ukládáním šťavelanu vápenatého do různých dalších orgánů (nervová tkáň, kosti, srdce, kůže, cévy aj.) Tyto systémové projevy spolu s progredujícím selháváním ledvin jsou pak zodpovědné za relativně vysokou úmrtnost u tohoto onemocnění.

Diagnóza je založena na zjištění hyperoxalurie a kyseliny glykolové v moči. Musí být

prověřena vyšetřením aktivity AGT v jaterní biopsii (6). V časnějších stádiích se terapeuticky využívají vedle přísné diety kofaktory oxalátu: pyridoxin a thiamin (6). Jedinou aktivní možností ovlivnění onemocnění je transplantace ledvin nebo transplantace ledvin a jater současně.

PH II. typu je méně častá a méně závažná. Onemocnění je často diagnostikováno až po nástupu chronického selhání ledvin. Je způsobena deficitem enzymu *D-glycerátdehydrogenázy (DGDH)*, který vede k akumulaci hydroxypyruvátu. Dědičnost je rovněž autozomálně recesivní.

Diagnózu vedle stanovení metabolitů v moči ověřujeme stanovením aktivity enzymu DGDH v leukocytech nebo v jaterní biopsii. Léčení je stejné jako u typu I.

Cystinurie

Cystinurie je dědičné onemocnění charakterizované poruchou střevní absorpce a bloádou reabsorpce v proximálním tubulu s převahou exkrece dibazických aminokyselin (cystinu, alaninu, argininu, lysinu a ornitinu). Cystinurie má 3 formy, typ I. je autozomálně recesivní, typy II a III jsou nekompletně autozomálně recesivní (7). Cystinové konkrementy vznikají pouze u homozygotů. Ostatní aminokyseliny, na rozdíl od cystinu, jsou dobře rozpustné, proto z nich močové kameny nevznikají. Incidence cystinurie je 1 : 7 000 (7).

Klinickým projevem cystinurie je cystinová litiáza, která je RTG kontrastní a může se objevit v kterémkoli věku, nejčastěji však ve 2. a 3. deceniu.

Léčba cystinurie je komplexní. Kromě odstranění konkrementů z močových cest se zaměřuje zejména na celoživotní prevenci a metafylaxi. Ta spočívá v trvalém vysokém příjmu tekutin tak, aby bylo dosaženo denní diurézy čtyř litrů!, v trvalé alkalizaci moče, podávání látek, které tvoří s cystinem chelátové vazby s disulfidickým můstkem a vytvářejí tak rozpustnější sloučeniny (D-penicillamin, alfa-merkaptopropionylglycin).

Konkrementy z kyseliny močové na podkladě dědičných poruch metabolismu purinů

Dědičné poruchy metabolismu a transportu purinů se klinicky velice často projevují reci-

divující nefrolitiázou. Dnes je známa celá řada vrozených a dědičných poruch enzymů, které se uplatňují v metabolismu purinů, z nichž některé vedou k nadprodukcí či nadměrnému vylučování kyseliny močové (KM) a jiných purinů (xantiny, 2,8-dihydroxyadenin).

V současné době známe dvě geneticky podmíněné nemoci vyznačující se nadprodukcí či nadměrným vylučováním KM, přičemž obě tyto choroby jsou vázány na chromozom X – jedna je podmíněna deficiencí *hypoxantin-guanin-fosforibozyltransferázy (HPRT)*, druhá nadměrnou aktivitou *fosforibozylpyrofosfát-syntetázy (PRPS)*.

Deficience HPRT – Lesh-Nyhanův syndrom

Mezi projevy Lesh-Nyhanova syndromu, který se projevuje pouze u mužů, patří mentální retardace, recidivující tvorba konkrementů z kyseliny močové, spasmus mozkového původu, choreoatetóza a sebepoškozování projevující se pokousáním prstů a rtů (2).

Nadprodukce (nadměrná aktivita) PRPS

Jedná se o velice vzácné onemocnění charakterizované nadměrnou tvorbou purinů, dnou a tvorbou nefrolitiázy z kyseliny močové. Léčba spočívá v podávání allopurinolu pro dosažení poklesu hladin kyseliny močové, dále udržování trvale vysoké denní diurézy a alkalizaci moči.

Xantinurie

Xantinurie je autozomálně recesivně dědičné onemocnění. Rozlišují se dva typy: typ I a typ II. Incidence obou typů se odhaduje na 1 : 70 000 (7).

U xantinurie **I. typu** je deficit enzymu *xantinoxidázy*, u **II. typu** *xantinoxidázy* a *aldehydoxidázy*. Precipitace xantinu v moči a svaích vede ke vzniku urolitiázy a svalovým bolestem. Diagnóza je založena na vyšetření konkrementu (xantinové konkrementy jsou RTG-kontrastní), zjištění xantinurie a snížení obsahu kyseliny močové v moči. Léčba spočívá v udržování trvale vyšší diurézy, přísné bezpurinové diety a alkalizaci moče ke zlepšení rozpustnosti xantinu (podáváním citrátů).

2,8-dihydroxyadeninová litiáza

Jedná se o vrozené autozomálně recesivní onemocnění s nedostatkem enzymu *adeninfo-*

Tab. 1. Nejčastější geneticky podmíněné nefropatie, se kterými se urolog může setkat

Autozomálně dominantní polycystóza ledvin	
Charakteristika	Autozomálně dominantní onemocnění obou ledvin s četnými cystami vyúsťující v CHRI, cysty v játrech, pankreatu, u mužů v semenných váčcích
Diagnostika	USG, CT-IVU, MRI, genetická diagnostika
Komplikace	Infekce, hematurie, litiáza, bolesti v bederních krajinách, hypertenze, CHRI
Terapie	Dietetická a režimová opatření, medikamentózní léčba Tolvaptanem, léčba infekce, při pokročilé CHRI dialýza a transplantace ledvin
Autozomálně recesivní polycystóza ledvin	
Charakteristika	Projevuje se časně po porodu, nejpozději do ½ roku života oboustrannou polycystózou, hypoplázií plic, u plodu deformity páteře a končetin
Diagnostika	USG, CT-IVU, MRI, prenatální (DNA) diagnostika
Komplikace	Hematurie, moč. infekce, litiáza, systémová a portální hypertenze, CHRI
Terapie	Léčba systémové a portální hypertenze, dialýza, kombinovaná transplantace ledvin a jater
Tuberózní skleróza	
Charakteristika	Autozomálně dominantní onemocnění s multiorgánovým postižením, postižení CNS, kůže, v 50 % mentální retardace, tvorba angiomyolipomů a rhabdomyomů
Diagnostika	USG, CT, MRI
Komplikace	Ruptura větších angiomyolipomů s masivním krvácením, generalizované křeče, vznik maligních tumorů ledvin, tvorba rhabdomyomů s následnými srdečními arytmiemi, epileptické záchvaty
Terapie	U angiomyolipomů selektivní arteriální embolizace, radiofrekvenční ablace, kryoablace, chirurgická resekce ledvin, systémová léčba m-TOR inhibitory (Everolimus, Sirolimus)
Cystinurie	
Charakteristika	Dědičná porucha tubulární a intestinální resorpce cystinu a dibazických aminokyselin, projevuje se cystinovou litiázou
Diagnostika	Nález zvýšeného vylučování cystinu a dibazických aminokyselin močí, USG, nativní CT, CT-IVU
Komplikace	Tvorba recidivujících cystinových litiáz, hematurie, renální kolika, známky Fanconiho syndromu s polyurií a polydipsií
Terapie	Odstranění litiázy (perkutánní litotrypsí), metafylyticky – vysoká denní diuréza, trvalá alkalizace moči, podávání D-penicillaminu
Renální tubulární acidóza	
Charakteristika	Autozomálně recesivní onemocnění, distální RTA je charakterizována hyperchloremickou renální acidózou a vysokým pH moči nad 6,8. Tvorba kalciumoxalátové litiázy
Diagnostika	Přítomnost systémové acidózy, měření pH moči, které je trvale zvýšené a neklesne ani po provedení acidifikačního testu, výskyt hypokalemie a hyperkalcémie, stran litiázy – USG, nativní CT, CT-IVU
Komplikace	Tvorba kalciumoxalátové litiázy, hematurie, infekce, renální kolika, vznik hydronefrózy
Terapie	Odstranění litiázy, vysoká denní diuréza, metafylyticky podávání kaliumcitrátů
Primární hyperoxalurie	
Charakteristika	Autozomálně recesivní dědičnost, příčinou je enzymatická porucha na úrovni metabolismu glyoxalátu v játrech, čímž dochází ke zvýšení hladin oxalátů v plazmě a moči. Recidivující kalciumoxalátová litiáza a nefrokalcinóza
Diagnostika	Průkaz hyperoxalurie a kys. glykolové v moči, vyšetření aktivity enzymu AGT v jaterní biopsii, stran litiázy – USG, nativní CT, CT-IVU
Komplikace	Hematurie, infekce, renální kolika, vznik hydronefrózy, pokles renálních funkcí, vznik systémové oxalózy, progredující CHRI
Terapie	Odstranění symptomatické či blokující litiázy, přísná dieta, Pyridoxin, Thiamin, transplantace ledvin nebo i současná transplantace jater
Alportův syndrom	
Charakteristika	Generalizovaná vrozená porucha bazálních membrán projevující se především glomerulárním postižením (vznik glomerulonefritidy s hematurií a proteinurií, která progreduje do stadia CHRI)
Diagnostika	Trvalý nález mikroskopické glomerulární hematurie, rodinná anamnéza výskytu selhání ledvin a hluchoty, diagnózu lze potvrdit renální biopsií a metodami molekulární genetiky
Komplikace	Hematurie, poruchy sluchu, vývoj arteriální hypertenze, chronické renální selhání
Terapie	Pouze symptomatická, ve stadiu selhání ledvin – metody náhrady funkce ledvin

sforibosyltransferázy. Adenin tak není dále metabolizován na adenosin. Nahromaděný adenin je oxidován xantinoxidázou na 2,8-dihydroxyade-

nin, který má velmi nízkou rozpustnost bez ohledu na pH a precipituje v moči (6). Onemocnění je velice vzácné, spíše raritní.

Dědičné nemoci glomerulů

Alportův syndrom

Alportův syndrom je generalizovaná vrozená porucha bazálních membrán s dědičným přenosem vázaným na chromozom X, která se **projevuje především glomerulárním postižením** – vznik glomerulonefritidy s hematurií a proteinurií, která progreduje do stadia chronického renálního selhání, dále se senzoneurálním typem hluchoty a typickými patologickými změnami na očích. Prevalence se odhaduje na 1 : 50 000 živě narozených dětí (2).

Na podkladě molekulární genetiky rozlišujeme dvě formy Alportova syndromu: formu s přenosem přes chromozom X (častější, vyskytuje se v 80 %) a formu s autozomálně recesivním přenosem.

Urolog se může setkat s pacientem s Alportovým syndromem obvykle z důvodu pátrání po příčině průvodní hematurie, i když vedle Alportova syndromu je mnohem častěji pátráno po příčině hematurie u pacientů s tzv. **benigní familiární hematurií** (BFH), která je patogeneticky velmi blízká Alportovu syndromu, kdy pacientů s BFH bývá podstatně více než pacientů s AS. Rodinná anamnéza výskytu selhání ledvin a hluchoty může pomoci odlišit AS od benigní familiární hematurie. U dětských pacientů je na diagnózu AS třeba pomyslet v rámci diferenciální diagnostiky u dětí s přetrvávající mikroskopickou hematurií glomerulárního původu, diagnózu může podpořit rodinná anamnéza výskytu selhání ledvin a hluchoty. Diagnózu nakonec potvrdí renální biopsie.

U formy s přenosem přes X chromozom metody molekulární genetiky dnes umožňují relativně přesnou diagnostiku (2).

Pokud jde o léčbu, pacientům v současné době lze poskytnout pouze symptomatickou léčbu.

Monogenní formy hypertenze renální etiologie

Do této skupiny zařazujeme autozomálně dominantně dědičné nemoci: Liddleův syndrom a Gordonův syndrom.

Liddleův syndrom je charakterizován arteriální hypertenzí s hypokalemickou metabolickou alkalózou s nízkou plazmatickou reninovou aktivitou a nízkou plazmatickou hladinou aldostero-

nu. Terapie spočívá v restrikci soli a suplementaci draslíku. V léčbě jsou efektivní přímé inhibitory apikálního sodíkového kanálu: triamteren a amilorid (2).

Gordonův syndrom je onemocnění charakterizované hypertenzí a hyperkalemií s výraznou reakcí na thiazidová diuretika. Terapie hydrochlorothiazidem a furosemidem vede zpravidla k úplné úpravě klinických a biochemických abnormalit (2).

Fanconiho syndrom

Dědičné formy Fanconiho syndromu jsou podmíněny funkční poruchou proximálního tubulu, které vedou k výrazným močovým ztrátám aminokyselin, glukózy, fosfátů, bikarbonátů a jiných solutů, jejichž přenos probíhá v proximálním tubulu. Na tyto ztráty se váží klinické projevy, jako je acidóza, dehydratace, celková elektrolytová dysbalance, osteomalacie, rachitida a poruchy růstu. Typickými projevy Fanconiho syndromu jsou glykosurie a aminoacidurie, dalším častým klinickým projevem je hypofosfatemie podmíněná poruchou reabsorpce fosfátů a hyperchloremická metabolická acidóza, ke které dochází z důvodu poruchy reabsorpce bikarbonátů v proximálním tubulu. V rámci Fanconiho syndromu se běžně vyskytují natriurie a kaliurie, polyurie a polydipsie.

Léčba Fanconiho syndromu by měla být cílená na biochemické poruchy vyplývající zejména ze ztrát iontů nebo na kostní poruchy, které jsou často přítomny (podávání vitamínu D, fosfátů či vápníku). Při současně přítomné galaktosemii, tyrozinemii či fruktozové intoleranci, je pak nutné přísně dbát na vynechání potravin, které vyvolávají klinické potíže (2).

LITERATURA

1. Reiterová J. Genetika v nefrologii. Postgraduální medicína 2013; 15(6): 586–591.
2. Teplan V. Praktická nefrologie. Praha. Grada Publishing. 2006: 295–319.
3. Merta M, Reiterová J, Štekrová J. Polycystická choroba ledvin. Interní Med 2007; 6: 283–287.
4. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, et al. Recommendations

Fabryho choroba

Fabryho choroba (někdy označovaná také jako Fabryho-Andersonova choroba) je vzácné geneticky podmíněné onemocnění, které bylo popsáno již před více než 100 lety na základě své klinicky nápadné kožní manifestace. U této dědičné nemoci se jedná o recesivní dědičnost vázanou na chromozom X. Incidence se odhaduje na 1 : 40 000. (2).

Fabryho choroba je druhé nejčastější onemocnění ze skupiny tzv. 50 vzácných chorob, jež jsou známá jako lysozomální střádavá onemocnění (8).

Fabryho choroba představuje klinické a patologické projevy **dědičného deficitu enzymu alfa-galaktosidázy A**, vedoucího k intracelulárnímu hromadění neutrálních glykosfingolipidů, zejména **globotriaosylceramidu (Gb3)**. První příznaky nemoci se objevují ve věku dvou let (9). U mužů (hemizygotů) se mohou rozvinout všechny typické příznaky, ženy (heterozygoti) mohou být postiženy mírnou až středně závažnou formou onemocnění. Vzhledem k tomu, že enzymatickou nedostatečností jsou postiženy nejrůznější tkáně a buněčné typy v nich, je spektrum klinických projevů u Fabryho nemoci velmi široké. Jedná se o **kožní příznaky**: angiokeratomy, hypohidróza až anhidróza, **poruchy v oblasti nervového systému**: akroparestezie, hluchota, tranzitorní ischemické ataky, neuropsychické problémy, **postižení srdce**: hypertrofie levé komory, arytmie, **oční postižení**: vaskulopatie, zakalení čočky a rohovky, **gastrointestinální potíže** a **postižení ledvin**. Renální postižení vyplývá z hromadění Gb3 v kapilárních stěnách glomerulů. Projevy renálního postižení mohou být přítomny již v dětství, ačkoli renální insuficience se projevuje zpravidla až v dospělosti.

Prvními příznaky může být náhodně zachycená proteinurie, v močovém sedimentu mohou být přítomny hyalinní a erytrocytové válce a erytrocyturie. Postupně se zhoršující funkce ledvin vede nakonec k renálnímu selhání. Při podezření na Fabryho nemoc lze diagnózu stanovit biochemicky průkazem snížených hladin alfa-galaktosidázy A v plazmě nebo v leukocytech, v plazmě nebo v moči lze zjistit zvýšené hladiny Gb3. Významný průlom v léčbě těchto pacientů znamenalo zavedení parenterálně podávané substituce chybějícího enzymu. Terapie rebinantní alfa-galaktosidázou, která nahrazuje chybějící aktivitu endogenního enzymu, prokazatelně vede k úpravě klinických projevů (2).

Závěr

Výše uvedený výčet geneticky podmíněných onemocnění ledvin není zdaleka úplný.

Tak, jak se rychle rozvíjí obor lékařské genetiky, neustále přibývají nově definované geneticky podmíněné nozologické jednotky – u nemocí ledvin nevyjímaje. V přehledovém článku jsou uvedeny nemoci, se kterými se urologové ve své profesní praxi setkávají (geneticky podmíněná cystická onemocnění ledvin, geneticky podmíněná nefrolitiáza), nebo se mohou setkat, i když zcela výjimečně.

Pokud by byly uvedeny veškeré doposud známé nozologické jednotky těchto nemocí (např. Bartterův a Gitelmanův syndrom, syndrom Bardetův, Dentova choroba, Loweho syndrom, Denys-Drasheův syndrom, vrozený nefrotický syndrom aj.), se kterými se urologové ve své praxi buď vůbec nesetkají, či zcela raritně, tento výčet by už výrazně překročil nejen rozsah tohoto článku, ale i rozsah oboru urologie.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností

5. Urge T, Pitra T, Chudáček Z, et al. Nové trendy v léčbě renálního angiomyolipomu. Ces urol. 2015; 19(2): 106–117.
6. Bartoničková K. Urolitiáza. Postgraduální medicína. 2006; 8(5): 222–227.
7. Šťastná S, Vacková M. Urolitiáza a dědičné metabolické poruchy. Urolog. pro praxi 2004; 5(4): 160–163.
8. Fuller M. The Fabry Outcome Survey Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford Pharma Genesis. 2006. Chapter 2: 267–277.
9. Ramaswami U. Fabry Disease. Acta Paediatr. 2008; 97(Suppl. 457): 38–40.