

a normalizace počtu plazmatických buněk v kostní dřeni), jednak jako orgánová remise (přesně definované změny v myokardu, játrech, ledvinách, autonomním nervstvu či pokles aktivity při scintigrafickém příkazu amyloidu pomocí 99m aprotininu či 131 I SAP). Primárním cílem autoSCT je navození hematologické remise, orgánová se za remisi hematologickou opožďuje (závisí na redukci/resorpci amyloidových depozit v postiženém orgánu, což z časového hlediska představuje proces několika měsíců). Ve studii Leunga (Leung, 2005) byla renální odpověď zaznamenána u 60,3 % hodnocených nemocných. U 37,9 % došlo k redukci proteinurie o více než 90 % a u 15,5 % se proteinurie dostala do fyziologických rozmezí. Medián do remise (renální) byl 12 měsíců. Nemocní s renální remisí měli lepší celkové přežívání v porovnání s těmi, kteří neodpověděli ($p = 0,01$). Ve snaze redukovat toxicitu přípravných režimů z pohledu renálního postižení se objevila práce referující o celotělovém ozáření v dávce 550 cGy, které bylo použito místo vysokodávkovaného melfalanu (Blum, 2003). Tato léčba navodila hematologickou remisi v 45 %, proteinurie klesla u tří nemocných prakticky na desetinu vstupní hodnoty a u zbylých dvou pacientů pod 1 g/24 hodin.

Hlavní snahou většiny center je nyní maximálně redukovat peritransplantační mortalitu (pod 10 %). S tím do značné míry souvisí správný výběr vhodných kandidátů pro autoSCT (věk < 65 let, méně než tři postižené orgány, bez anamnézy synkop, systolický TK > 90 mm Hg a tloušťka interventrikulárního septa < 15 mm).

Lepší přežívání nemocných po autoSCT v porovnání s konvenční chemoterapií je do značné míry přisuzováno výběru „lepší“ nemocných pro autoSCT. Pokud by i tato skupina vhodná k transplantaci byla léčena konvenční chemoterapií, její medián přežití by byl kolem 42 měsíců. Z tohoto pohledu je tedy nutné, aby byly co nejdříve k dispozici kontrolované randomizované studie, které by ukázaly lepší přežívání nemocných podstupujících autoSCT.

Tento trend podporuje zatím pouze jedna studie z Mayo Clinic (Dispenzieri, 2004), kde srovnávali celkové přežívání 126 nemocných s AL (63 podstupujících autoSCT a 63 léčeno konvenční chemoterapií). Ve všech sledovaných obdobích bylo přežívání ve skupině autoSCT lepší než u skupiny kontrolní (jednoleté: 89 vs. 71 %; dvouleté: 81 vs. 55 %; čtyřleté 71 vs. 41 %).

Literatura

Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001;114:822–829.

Blum W, Khoury H, Lin HS, et al. Primary amyloidosis patients with significant organ dysfunction tolerate autologous stem cell transplantation after conditioning with single-dose total body irradiation alone: A feasibility study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:397–404.

Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case control study. *Blood* 2004;103:3960–3963.

Hahn T, Rondelu C, Shaikat A, et al. Acute renal failure requiring dialysis after allogeneic blood and marrow transplantation identifies very poor prognosis patients. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:405–410.

Indie K, Email R, Meyer RM. The role of high-dose chemotherapy and stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a practice guideline of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med* 2002;136:619–629.

Leung N, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al. Renal response after high-dose melphalan and stem cell transplantation is a favorable marker in patients with primary systemic amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:270–277.

Onemocnění ledvin spojené s dysfunkcí uromodulinu

Hodanova K, Majewski J, Kublova M, Vyletal P, Kalbacova M, Stiburkova B, Hulkova H, Chagnon YC, Lanouette CM, Marinaki A, Fryns JP, Venkat-Raman G, Kmoch S. Mapping of a new candidate locus for uromodulin-associated kidney disease (UAKD) to chromosome 1q41. *Kidney Int* 2005;68:1472–1482.

Článek českých autorů se zabývá identifikací nového genového lokusu (na chromosomu 1q41), který je asociován s vývojem tzv. onemocnění ledvin spojených s dysfunkcí uromodulinu (UAKD z angl. uromodulin – associated kidney disease).

Úvod: Familiální juvenilní hyperurikemická nefropatie (FJHN), (OMIM 162000), a dřevňová cystická choroba ledvin typu 1 (MCKD1) (OMIM 174000) a typu 2 (MCKD2) (OMIM 603860) představují skupinu tubulointersticiálních nefropatií s autosomálně dominantním přenosem, provázených v různém rozsahu hyperurikémií, dnovou artritidou, dřevňovými cystami a progredující renální insuficiencí. Nekonstatní a vzájemně se překrývající fenotypové projevy onemocnění naznačují širší genetickou a alelickou heterogenitu. Několik nezávislých studií prokázalo genetickou vazbu FJHN a MCKD2 na oblast chromosomu 16p11.2. Později se ukázalo, že zde obě nosologické jednotky vznikají v důsledku mutací uromodulinu, a proto byly označeny společně jako UAKD (Hart TC, 2002). Locus pro MCKD1 byl mapován na chromosom 1q21 a odpovědný gen nebyl doposud nalezen. Z dosavadních studií dále vyplývá, že jak FJHN, tak MCKD jsou onemocnění geneticky heterogenní, a že gen (či geny) odpovědný(é) za vznik onemocnění leží i mimo intervaly 16p11.2 a 1q21. S cílem nalézt další genový locus autoři provedli komplexní klinické, biochemické a genetické vyšetření jedné rodiny, ve které byly přítomny charakteristické rysy FJHN/MCKD a u které byla vyloučena genetická vazba k výše uvedeným genovým lokusům.

Metody: Pacienti – Studována byla jedna belgická rodina (BE1), která byla již popsána v rámci předchozích sdělení. Z hlediska klinického byly získány údaje



vztahující se k možným fenotypovým projevům onemocnění (selhání ledvin, anémie, hyperurikémie atd.). Z hlediska biochemického byly vyšetřeny močové koncentrace bílkovin, kreatininu, kyseliny močové, hořčíku, vápníku, fosfátů a provedeno kvalitativní a kvantitativní stanovení uromodulinu v moči. Imunohistochemické vyšetření parafinových řezů vzorků ledvin pomocí králičích protilátek proti uromodulinu sledovalo expresi uromodulinu u vybraných jedinců ze studované rodiny, jedince s prokázanou mutací uromodulinu v rámci FJHN, u jedince z další, z hlediska vazebné analýzy doposud geneticky nezařazené rodiny s FJHN a u zdravé (kontrolní) osoby. U 17 členů studované rodiny byla provedena typizace vybraných genetických markerů rozmístěných podél celého genomu s následnou vazebnou a haplotypovou analýzou s cílem vymezit kandidátní oblast genomu segregující s nemocí. Ve vymezené kandidátní oblasti byla za pomoci bioinformatických nástrojů vybrána řada kandidátních genů, které byly následně sekvenčně charakterizovány.

Výsledky: Klinicky a biochemicky se postižené osoby vyznačovaly kromě typického poklesu ve vylučování urátů močí také sníženým močovým vylučováním vápníku a uromodulinu. Imunohistochemická analýza ukázala, že snížené vylučování uromodulinu do moči je u postižených osob ze studované rodiny BE1 spojeno se sníženou expresí uromodulinu v epitelu Henleovy kličky. Tento nálezn se významně odlišoval od histochemických nálezů u ostatních studovaných osob (masivní intracelulární střádání uromodulinu v epitelu Henleovy kličky u osoby s mutací uromodulinu, resp. nepravidelná přítomnost uromodulinu v terénu tubulární atrofie a intersticiální fibrózy u osoby z další studované rodiny. Nový kandidátní lokus pro UAKD byl lokalizován na chromosomu 1q41 v oblasti vymezené markery D1S3470 a D1S1644. Vazbu k nově zjištěnému lokusu uromodulinu se nepodařilo prokázat u dalších osmi doposud geneticky nezařazených rodin s FJHN/MCKD. Vymezená kritická oblast genomu byla již v minulosti plně charakterizována a obsahuje cca 300 genů. V devíti vybraných kandidátních genech se nepodařilo nalézt „klasickou“ škodlivou mutaci v analyzovaných promotorových oblastech, v oblastech spojení exonu/intronu či kódových sekvencích.

Diskuse: Autoři objasňovali metodický postup, který byl zvolen především s ohledem na malý počet členů studované rodiny. Předpokladem k úspěšnému pátrání po genovém lokusu bylo pečlivé vyhodnocení klinických projevů nemoci. Typické klinické projevy nemoci – malé ledviny, anémie, hyperurikémie, zvýšená sérová koncentrace kreatininu a hypourikosurie – se objevily záhy (již ve 4, resp. 8 letech u dvou členů rodiny). Renální insuficience se rozvinula ve třetí a čtvrté dekádě života, chronické selhání ledvin však poměrně pozdě (v 6. a 7. dekádě). Snížené vylučování uromodulinu do moči u členů studované rodiny je

v souladu s některými studiemi, které tuto poruchu prokázaly u pacientů s mutacemi genu pro uromodulin (Bleyer AJ, 2004). Zatímco hypourikosurie je obvyklou součástí onemocnění FJHN/MCKD, lze o významu sníženého vylučování vápníku do moči pouze spekulovat. Autoři předpokládají, že porucha funkce uromodulinu hraje klíčovou roli při vývoji příznaků UAKD a že tento stav mohou navodit různé procesy ovlivňující klíčové etapy tvorby, uvolňování a působení uromodulinu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Článek navazuje na předchozí práce publikované kolektivem výzkumných pracovníků Ústavu dědičných a metabolických poruch, kteří se systematicky zabývají studiem dědičného podkladu u familiální juvenilní hyperurikemické nefropatie a dřeňové cystické choroby ledvin. V čem je uvedená práce zajímavá pro klinického pracovníka, resp. nefrologa? Jistě je možno soublasit s úvahou, že identifikace dalšího genového lokusu pro FJHN/MCKD představuje další přínos pro diagnostiku uvedených nemocí. Snad ještě podstatnějším „vkladem“ se jeví fakt, že uvedená práce dále rozvíjí koncept pravděpodobného společného jmenovatele – uromodulinu – jako faktoru, uplatňujícího se při vývoji vybraných onemocnění ledvin (FJHN/MCKD). Ačkoli uvedené choroby jsou podmíněny několika (různými) mutovanými geny, je zřejmě do určité míry jejich společnou patogenetickou poruchou změněná funkce uromodulinu, který se u postižených jedinců vylučuje do moči v omezené míře či se nevylučuje vůbec. Navrhované společné řazení těchto nosologických jednotek do skupiny tzv. UAKD zdůrazňuje tuto jejich příbuznost. Jak může změněná funkce uromodulinu, resp. Tammova-Horsfallova glykoproteinu, ovlivňovat vývoj sekvence výše popsanych fenotypových projevů FJHN/MCKD, není zatím zřejmé. Uromodulin je nejrozšířenější bílkovinou v moči a ve zdravé ledvině je exprimován výhradně v tlusté části vzestupného raménka (TAL) a v distálním stočeném tubulu. K močovému vylučování dochází po předchozím proteolytickém odštěpení glykosyl-fosfatidylinositolové části (GPI) na lumenální straně TAL. Gen pro uromodulin obsahuje 12 exonů a kóduje uromodulin o 640 aminokyselinách, což je protein ukotvený prostřednictvím GPI odpovídající za primární strukturu Tammova-Horsfallova glykoproteinu o velikosti 85 kD. Z hlediska funkce uromodulinu v ledvinách se spekuluje o možné modulaci dějů buněčné adbeze, signální transdukce (přes interakci s proteinovými kinázami), o inhibici agregace kalcium-oxalátových krystalů, o ovlivnění tvorby močových válců, o vlivu na obranyschopnost vůči močovým infekcím a modulaci koncentrační schopnosti ledvin (Kumar S, 1990). Experimentální práce naznačují zpomalení intracelulární maturace a exportní dynamiky s výsledným bromaděním uromodulinu uvnitř

endoplazmatického retikula a poruchou vylučování uromodulinu do moči. S jistotou však nelze stanovit, zda uvedená porucha není sekundárního charakteru, přičemž základním podkladem by mohl být určitý stupeň poškození distálního tubulu (Torffvit, 1998). Porucha funkce uromodulinu je spojena s narušením tubulárních funkcí, konkrétně koncentračních procesů, které mohou být provázeny deplecí vody a hyperurikémií. Intracelulární střádání uromodulinu se patrně uplatňuje při vzniku tubulointersticiálního poškození a vývoji chronického selhání ledvin.

Z hlediska třídění jednotlivých onemocnění ledvin se zdá, že komentovaná práce dále definitivně „pobíhá“ koncept tzv. komplexu juvenilní nefronoftízy/MCKD, tedy dvou onemocnění s některými příbuznými klinickými projevy, avšak odlišným typem dědičnosti, které byly v minulosti řazeny společně, a to ve prospěch již zmiňované příbuznosti jednotlivých nosologických jednotek (FJHN/MCKD) s možným společným patogenetickým mechanismem (skupina tzv. UAKD).

Praktickým výstupem komentované práce je návrh věnovat zvýšenou pozornost nemocným a rodinám s časným výskytem hyperurikémie a hypourikosurie. Obdobnou pozornost by bylo vhodné zaměřit na případy vývoje chronické renální insuficience či chronického selhání ledvin u jednoho jedince či několika členů rodiny, provázené hyperurikémií a dalšími klinickými projevy kompatibilními s FJHN/MCKD, jejichž příčina nebyla v předchozím období uspokojivě diagnostikována (kontakt pro podrobnější informace na e-mailu: skmoch@lf1.cuni.cz).

Literatura

Bleyer AJ, Hart TC, Shihabi Z, et al. Mutations in the uromodulin gene decrease urinary excretion of Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int* 2004;66:974–977

Hart TC, Gorry MC, Hart PS, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002;39:882–892

Kumar S, Muchmore A. Tamm-Horsfall protein – uromodulin (1950–1990). *Kidney int* 1990;37:1395–1401.

Torffvit O, Jorgensen PE, Kamper AL, et al. Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein and epidermal growth factor in chronic nephropathy. *Nephron* 1998;79:167–72.