

## Autosomalnie dominujące cewkowo- śródmiażdżowe choroby nerek – ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń związanych z mutacją w genie kodującym uromodulinę

Dziedziczne zaburzenia czynności wydalniczej nerek, choć dotychczas przez wielu klinicystów pomijane, ze względu na niejednorodność kryteriów diagnostycznych i nieadekwatną do obrazu klinicznego nomenklaturę, stanowią istotną część przyczyn prowadzących do przewlekłej choroby nerek. W ostatnich latach podjęto próbę uporządkowania terminologii tych zaburzeń. W raporcie *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, opracowanym w trakcie Konferencji w Bostonie w 2014, wprowadzono wspólną nazwę: **autosomalnie dominujące cewkowo-śródmiażdżowe choroby nerek** oraz podsumowano cechy charakterystyczne rodzinie występujących przewlekłych chorób nerek. W niniejszej pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat chorób nerek spowodowanych najczęstszymi mutacjami monogenowymi, ze szczególnym uwzględnieniem patogenetyki i diagnostyki obrazowej zaburzeń powiązanych z mutacją w genie uromoduliny.

(NEFROL. DIAL. POL. 2015, 19, 166-169)

## Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD) - with particular emphasis on disorders associated with a mutation in the gene encoding uromodulin

Inherited abnormalities of the excretory renal function, which are a significant part of chronic kidney disease were neglected by many clinicians, due to lack of uniform diagnostic criteria and variable nomenclature, inadequate to clinical observations. Recently there was an attempt to uniform terminology in these types of inherited disease. Report prepared by *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, developed at the conference in Boston 2014, recommended the term **Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease (ADTKD)** and proposed criteria for a suspected or confirmed chronic kidney disease with a positive family history. This paper summarizes the present status of knowledge focused on kidney dysfunction caused by monogenic mutations, including pathogenesis and diagnostic imaging procedures of disorders associated with a mutation in the uromodulin gene.

(NEFROL. DIAL. POL. 2015, 19, 166-169)

### Wstęp

Cukrzyca, nadciśnienie tętnicze oraz kłębuszkowe zapalenia należą do najczęstszych przyczyn prowadzących do wystąpienia przewlekłej choroby nerek (PChN). W ostatnich latach wykazano, że PChN stanowi poważny i wciąż rosnący problem zdrowotny zarówno w rozwiniętych gospodarczo jak i rozwijających się społeczeństwach. Jednakże nadal, w wielu przypadkach etiologia PChN nie jest w pełni poznana [1]. Pomimo coraz większej wiedzy o dziedzicznych zaburzeniach czynności wydalniczej nerek, zaburzenia monogenowe zidentyfikowano zaledwie u 10 % chorych na PChN [2]. Wydaje się, że częstość występowania genetycznie uwarunkowanej PChN może być w znacznej mierze niedoszacowana, zwłaszcza w tych rodzinach, w których do schyłkowej niewydolności nerek dochodzi w wieku starszym. Wielu badaczy wiązało tak niską rozpoznawalność

genetycznie uwarunkowanych chorób nerek z niejednoznacznością nomenklaturą oraz z brakiem jednolitych kryteriów diagnostycznych. Rzadkie autosomalnie dominujące cewkowo – śródmiażdżowe choroby będące skutkiem mutacji w genach kodujących uromodulinę (UMOD), jądrowy czynnik 1- $\beta$ -hepatocytów (HNF1B), preproreninę (REN) oraz mucynę 1 (MUC1) były dotychczas klasyfikowane pod różnymi nazwami, z których większość, sugerowała występowanie torbieli w rdzeniu nerek – terminologia ta okazała się nieadekwatna do rzeczywistego obrazu klinicznego schorzeń, w których występowanie torbieli rdzenia nie jest patognomoniczne [1].

### Charakterystyka ADTKD

W raporcie KDIGO z konferencji w Bostonie (wrzesień 2014 rok) [1] zmieniono dotychczasową nomenklaturę i zalecono posługiwanie się terminem autosomalnie dominujące cewkowo-śródmiażdżowe choroby

Agata MIŚKIEWICZ  
Andrzej WIĘCEK

Katedra i Klinika Nefrologii,  
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych,  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach  
Kierownik:  
Prof. Dr hab. med. *Andrzej Więcek*

### Słowa kluczowe:

- uromodulina
- białko Tamm–Horsfalla
- wątrobowy czynnik wzrostu
- preprorenina
- mucyna 1
- allopurinol
- przewlekła choroba nerek

### Key words:

- uromoduline
- Tamm–Horsfall glycoprotein
- hepatocyte growth factor
- preprorenin
- mucin-1
- allopurinol
- chronic kidney disease

---

### Adres do korespondencji:

Agata Miśkiewicz  
ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice  
Tel.: 48 322-552-695  
e-mail: af.miskiewicz@gmail.com

nerek (ADTKD, autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease) w celu opisania wspomnianych zaburzeń monogenowych. Nazwa ta bowiem odzwierciedla genetyczną przyczynę i wzór dziedziczenia, podsumowuje zgodność fenotypową chorób spowodowanych mutacjami w różnych genach, a także pozwala na różnicowanie z innymi dziedzicznymi autosomalnie dominującymi chorobami cewek nerkowych np. zwyrodnieniem wielotorbielawatym nerek (ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease). ADTKD odzwierciedla raczej zespół objawów niż opisuje jedną chorobę. Większość objawów jest niecharakterystyczna. Najczęściej stwierdza się występowanie dodatnich wywiadów rodzinnych, ale choroba nie musi być zdiagnozowana u wszystkich dotkniętych mutacją krewnych (np. z powodu zgonu jeszcze przed ujawnieniem się objawów klinicznych lub ze względu na zmienny charakter progresji choroby nerek), ponadto możliwe są także mutacje de novo. Nasilenie choroby oraz wiek zachorowania może się różnić u chorych w ramach jednej rodziny i pomiędzy rodzinami. Tabela I doskonale obrazuje różnicę między starą i nową klasyfikacją. Najbardziej charakterystycznymi cechami wspólnymi dla ADTKD są wywiady rodzinne, występowania schyłkowej niewydolności nerek oraz niewystępowanie białkomoczu i zmian w osadzie moczu, a także najczęściej, wczesne rodzinne występowanie bezobjawowej hiperurykemie lub dny moczanowej. Chorzy mają zazwyczaj prawidłowe ciśnienie tętnicze, a nadciśnienie stwierdza się najczęściej dopiero w okresie wystąpienia upośledzenia czynności wydalniczej nerek. Ponadto już we wczesnym okresie choroby dochodzi do zaburzeń zagęszczania moczu. Wygląd nerek w badaniu ultrasonograficznym jest mało charakterystyczny, nerki nie są powiększone, a w przypadku rozwiniętej niewydolności ich wielkość się zmniejsza, u wielu chorych torbiele nie występują. Wynik badania histopatologicznego biopsji nerki charakteryzuje się cewkowo-śródmiąższowym włóknieniem z jednoczesnym pogrubieniem błony podstawnej cewek oraz ich atrofią i poszerzeniem. Nie ustalono częstości występowania poszczególnych typów ADTKD, ale prawdopodobnie częściej spotykane są ADTKD –UMOD i MUC1 [1].

#### ADTKD-UMOD

Hiperurykemia jest bardzo często spotykana w uprzemysłowionych krajach i wpływa na wzrost proliferacji mięśniówki gładkiej naczyń oraz na zwiększenie chorobowości i śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych [3]. Młodzieńcza hiperurykemia jest charakterystyczna dla chorób nerek związanych z mutacją genu uromoduliny. Guillaume Bollée, wraz ze wsp. [4] dokonał analizy mutacji w genie uromoduliny podczas badań prowadzonych w laboratoriach we Francji (The Necker Hospital, Paris) i w Belgii (Universite Catholique de Louvain, Brussels) w latach 2003-2009. Zidentyfikowano wówczas 37 różnych mutacji (19 nowych) w genie uromoduliny u 109 chorych z 45 rodzin. 80% mutacji znajdowało się na exonie 4. Exon 4 i 5 kodują sekwencje cysteiny oraz 3 domeny EGF. Hiperurykemia występowała u 80% badanych. Warto

Tabela I

Nowa klasyfikacja i terminologia autosomalnie dominujących cewkowo-śródmiąższowych chorób nerek [1].  
New classification and terminology of different types of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease.

Mutacja w genie	Zaproponowana terminologia	Poprzednie nazewnictwo
UMOD	ADTKD - UMOD	UKD (Uromodulin Kidney Disease) UAKD (Uromodulin-Associated Kidney Disease) - Choroba nerek powiązana z uromoduliną  FJHN (Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy) - Rodzinna młodzieńcza nefropatia hiperurykemiczna  MCKD2 (Medullary Cystic Kidney Disease type 2) - Torbielowatość rdzenia nerek typ 2
MUC1	ADTKD-MUC1	MKD (Mucin-1 Kidney Disease) - Choroba nerek powiązana z mucyną  MCKD1 (Medullary Cystic Kidney Disease type 1) - Torbielowatość rdzenia nerek typ 1
REN	ADTKD-REN	FJHN2 (Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy type 2) - Rodzinna młodzieńcza nefropatia z hiperurykemią typ 2
HNF1	ADTKD-HNF1B	MODY5 (Maturity-Onset Diabetes mellitus of the Young type 5) - Cukrzyca MODY typ 5  RCAD (Renal Cyst and Diabetes Syndrome)

podkreślić dużą trudność w ustaleniu czy stężenie kwasu moczowego nie wynikało z zależności wprost proporcjonalnej do wartości szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR). Z tego względu, w trakcie badania, dokonano zestawienia zależności stężenia kwasu moczowego w surowicy w odniesieniu do eGFR u chorych z PChN. Stężenie kwasu moczowego w surowicy powyżej 75 i 90 procentyla w zależności od eGFR obserwowano u 71,4% chorych, w tym u 50% ze stwierdzoną mutacją w genie uromoduliny. Średnio pierwszy napad dny moczanowej opisywano już w wieku 21 lat. Hiperurykemia była powiązana ze zmniejszoną frakcją wydalania kwasu moczowego. Torbiele w rdzeniu nerek, uważane dotychczas za cechę charakterystyczną nefropatii ADTKD-UMOD, były obecne u 34% badanych z mutacją, co daje podstawy do stwierdzenia, że torbiele nie są cechą patognomoniczną, jak wcześniej sugerowano. Choroby nerek powiązane z mutacją w genie uromoduliny, dotychczas rozróżniano torbielowatość rdzenia nerek typ 2 (MCKD2, medullary cystic kidney disease type II) oraz rodzinną młodzieńczą nefropatię związaną z hiperurykemią (FJHN, familial juvenile hyperuricemic nephropathy), ostatecznie uznano za alleliczne odmiany tej samej choroby [5,6]. MCKD2 (chromosom 16p12) ujawniała się w wieku dojrzalym prowadząc do schyłkowej niewydolności nerek z towarzyszącą hiperurykemią oraz napadami dny moczanowej po okresie dojrzewania, a także histologicznym śródmiąższowym włóknieniem i atrofią cewek nerkowych. Podczas gdy FJHN (chromosom 16p11.2) charakteryzowała się podobnymi objawami, jednakże z występowaniem napadów dny moczanowej jeszcze przed okresem dojrzewania [5]. W rodzinach z objawami FJHN/MCKD2 mutacje w genie uromoduliny wykrywano w 12-31% [4,5].

#### Uromodulina

Warto wspomnieć, że uromodulina (inaczej nazywana białkiem Tamma-Horsfalla)

jest wydzielana przez komórki ramienia wstępującego pętli Henlego i reprezentuje jedną z najliczniejszych frakcji białek moczu (50 mg/24h). Uromodulina jest kodowana na chromosomie 16p12.3 (11eksonów). Opisano dotychczas 100 mutacji genu, z których większość zlokalizowanych jest w exonie 4 i 5. Kluczową cechą strukturalną uromoduliny jest wysoka zawartość cysteiny, uczestniczącej w wytwarzaniu dwusiarczkowych mostków odpowiedzialnych za strukturę przestrzenną białka. Mutacja doprowadza do zmian reszt cysteinowych, prowadząc do modyfikacji konformacyjnych UMOD. W moczu jest ona obecna jako białko o wysokiej masie cząsteczkowej, a jej rola pozostaje wciąż nie do końca poznana: Na podstawie obserwacji modeli mysich podejrzewa się, że może pełnić wiele fizjologicznych funkcji m.in. obserwuje się, że w kanalikach nerkowych uromodulina polimeryzuje w strukturę przypominającą żel odgrywającą ważną rolę w transporcie jonów oraz w utrzymaniu wzmacniacza przeciwpłądowego w tkance śródmiąższowej nerek, a także reguluje aktywność nerkowego kanału potasowego (ROMK) i wymiennika sodowo-potasowego (NKCC2) [5]. Biochemiczne właściwości czynią z uromoduliny czynnik uczestniczący w obronie przeciwko zakażeniom układu moczowego. W badaniach in vitro wykazano, że uromodulina może wyciągnąć i wiązać się, przez bogate w mannozę reszty, z wypustkami E. coli blokując w ten sposób możliwość przyłączenia tej bakterii do receptorów uroplakiny w nabłonku dróg moczowych [7,8]. Peptyd ten może także odgrywać istotną rolę w ograniczeniu tworzenia złogów w układzie moczowym, poprzez hamowanie agregacji kryształów wapnia, co zostało wykazane in vitro i in vivo na modelach mysich. U ludzi ochronne działanie uromoduliny jest kontrowersyjne, gdyż u chorych ze zmniejszonym stężeniem tego białka nie stwierdza się zwiększonej częstotliwości zakażeń układu moczowego czy też kamicy nerkowej. Mutacja genu UMOD prowadzi do powstania zmutowa-

nej formy białka i jego nagromadzenia w siateczce endoplazmatycznej komórek ramienia wstępującego pętli Henlego, prowadząc do czynnościowego i strukturalnego uszkodzenia nerek. W tych przypadkach dochodzi do upośledzenia zdolności nerek do zagęszczania moczu oraz zmniejszenia reabsorpcji sodu w pętli Henlego, co jest równoważne ze zwiększeniem reabsorpcji sodu w kanaliku proksymalnym nefronu, a w konsekwencji prowadzi do zwiększenia reabsorpcji kwasu moczowego w tej części nefronu przyczyniając się do wystąpienia hiperurykemii. Ponadto akumulacja zmienionego peptydu może zapoczątkować proces zapalny prowadząc do śródmiąższowego zwłóknienia i bliznowacenia tkanek [5,9].

#### *Srednica tętnic nerkowych, a hiperurykemia związana z mutacją w genie uromoduliny.*

Aktualnie zaobserwowano powiązanie mutacji w genie uromoduliny z występowaniem zmniejszonej średnicy tętnic nerkowych niezmiennych miążdżycowo, co pozwala na potwierdzenie powiązania między hiperurykemią, a zmianami w morfologii mięśniówki naczyń nerkowych. Prejbisz, wraz ze wsp. [3] dokonał analizy zmian w naczyniach nerkowych oraz pogłębionej diagnostyki genetycznej u 26 członków rodziny, z długoletnim wywiadem hiperurykemii, dny moczanowej oraz towarzyszącej niewydolności nerek. U 11 chorych stwierdzono mutację typu missense w exonie 3 genu UMOD (mutacja P23R). Zmniejszona średnica tętnic nerkowych została potwierdzona w badaniach tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. U wszystkich dorosłych z ww. mutacją w genie UMOD – średnica tętnic nerkowych wynosiła 3,5±0,9 mm, podczas gdy na podstawie piśmiennictwa wiadomo [10], że średnica tętnic nerkowych powinna być wyższa bądź równa 5-6mm. Średnica tętnic nerkowych korelowała ze zmniejszonym eGFR i zwiększonym stężeniem kwasu moczowego w surowicy. U dorosłych członków rodziny, torbiele nerek zlokalizowane zarówno w rdzeniu jak i w korze, stwierdzono u 4/12 osób. Napady dny moczanowej obserwowano u 3/11 osób, a u wszystkich osób stwierdzono zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy. Na uwagę zasługuje fakt, że wszystkie dorosłe osoby z mutacją w genie uromoduliny charakteryzowały się występowaniem zmniejszonej średnicy tętnic nerkowych, podczas gdy u potomstwa z tą mutacją nie stwierdzano takiej zależności. Zatem można podejrzewać, że długoletnia hiperurykemia, u osób predysponowanych genetycznie, może prowadzić do hiperplazji ścian tętnic nerkowych, niezmiennych miążdżycowo, w konsekwencji powodując, zmniejszenie ich średnicy [3]. Zgodnie z tym założeniem, wykazano w hodowli komórek i na modelu zwierzęcym, że hiperurykemia prowadzi do proliferacji mięśniówki gładkiej naczyń, którą można zahamować stosując losartan lub kaptopryl [11]. Warto podkreślić, że parametry przepływu nerkowego i współczynnik wewnątrznerkowej oporności nie wykazywały cech typowych dla hemodynamicznie istotnego zwężenia tętnicy nerkowej sugerując zachowanie prawidłowego przepływu krwi

przez nerki. Autorzy podkreślają, że nie jest jasne w jaki sposób zmniejszenie średnicy tętnic nerkowych prowadzi do zmniejszenia wartości eGFR [3].

#### *Leczenie allopurinolem w terapii hiperurykemią związaną z mutacją genu UMOD.*

Jak już wcześniej wspomniano hiperurykemia u chorych z mutacją genu uromoduliny jest następstwem zmniejszonego wydalania kwasu moczowego (zmniejszone jest frakcyjne wydalanie kwasu moczowego  $FeUA < 6\%$ , zwykle poniżej 4% - jak wynika z piśmiennictwa norma  $FeUA$  dla kobiet: 12,8±2,9%, dla mężczyzn: 8,1±3,2%) [12] co zazwyczaj poprzedza objawową chorobę nerek, nie ustalono dotąd jednoznacznie czy hiperurykemia i zmniejszone wydalanie kwasu moczowego z moczem jest przyczyną czy następstwem choroby nerek oraz czy w związku z tym leczenie allopurinolem może mieć korzystny wpływ na czynność nerek? W badaniu dzieci z rodzinną młodzieńczą nefropatią [13] wykazano, że hiperurykemia i zmniejszone wydalanie kwasu moczowego z moczem występowało u 50% zdrowych krewnych z jeszcze prawidłową funkcją wydalniczą nerek, co sugerowało, że kwas moczowy może być czynnikiem wywołującym nefropatię. W badaniu tym wykazano, że wczesne rozpoczęcie leczenia allopurinolem, w momencie gdy czynność wydalnicza nerek nie była jeszcze upośledzona lub była upośledzona w niewielkim stopniu, mogła prowadzić do opóźnienia progresji nawet o ponad dekadę lub poprawę czynności wydalniczej nerek. Zastosowanie allopurinolu w późniejszym okresie choroby, szczególnie, gdy funkcja nerek była już znacznie upośledzona, prawie zawsze nie zapobiegało szybkiej progresji i konieczności włączenia leczenia nerkozastępczego lub przeszczepienia narządu. W niektórych przypadkach można było jednak opóźnić wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek [3,13].

#### **Inne mutacje prowadzące do ADTKD ADTKD-MUC1**

Mutacja w genie mucyny 1 (MUC1 – 1q21), dawniej prowadziła do postawienia rozpoznania torbielowatości rdzenia nerek 1 (MCKD1), a objawy sprowadzały się do niewydolności nerek, bez współistniejących napadów dny moczanowej, ujawniającej się w 30-70 r.ż. [5,14,15]. Mucyna jest wysoko glikozylowanym białkiem, o istotnej ekspresji w dalszej części nefronu, spełniającym ważną rolę ochronną. Mutacja doprowadza do powstania nowego peptydu (MUC1-fs), który gromadzi się wewnątrz komórki nablönki cewek nerkowych, a w konsekwencji do zwłóknienia cewkowo-śródmiąższowego w niejasnym mechanizmie [1,15].

**ADTKD-REN** jest bardzo rzadką chorobą nerek związaną z mutacją reniny (REN) charakteryzującą się niedokrwistością, hipotensją, hiperkalemią, małą aktywnością reninową osocza, hiperurykemią, napadami dny moczanowej oraz postępującą chorobą nerek ujawniającą się już w dzieciństwie [5]. Niewiele wiadomo o roli reniny w regulacji erytropoezy, ale ostatnie doniesienia sugerują, że komórki odpowiedzialne za jej produkowanie mają zdolność do biosyntezy erytropoetyny, a tym samym pośrednio wpły-

wają na wytwarzanie erytrocytów [1].

#### **ADTKD – HNF1-β**

Mutacja w genie jądrowego czynnika 1-β-hepatocytów (HNF1-β) [5] – będącego czynnikiem transkrypcyjnym wielu genów ulegających ekspresji w nerkach, trzustce i wątrobie, prowadzi m.in. do występowania torbieli nerek, atrofii trzustki oraz zaburzeń rozwoju układu rozrodczego, a także do zaburzeń parametrów biochemicznych charakteryzujących czynność wątroby, hipomagnezemia oraz hipokalemii. Ponadto HNF1-β reguluje gen kodujący uromodulinę [1].

#### **Leczenie**

Obecnie nie istnieje skuteczna farmakoterapia ADTKD. Allopurinol, kaptopryl lub losartan mogą jedynie opóźnić wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek. Jedynym skutecznym sposobem terapii jest przeszczepienie nerki. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w nerce przeszczepionej ADTKD nie nawraca. Należy pamiętać, że diuretyki u chorych z ADTKD powinny być stosowane z dużą ostrożnością, ponieważ podobnie jak dieta ubogosodowa mogą nasilać hiperurykemię [1,3,12].

#### **Podsumowanie**

Nowa nomenklatura i ujednoczone kryteria diagnostyczne dziedzicznych chorób nerek mogą przyczynić się do zwiększenia ich rozpoznawalności, a co się z tym wiąże, do wczesnego wdrożenia odpowiedniego postępowania profilaktycznego i leczniczego. Jest to szczególnie istotne u dzieci wywodzących się z rodzin z dodatnim wywiadem w kierunku ADTKD, u których wczesna profilaktyka może opóźnić wystąpienie najcięższych skutków mutacji poszczególnych genów. Może się okazać to także bardzo istotne podczas doboru chorych do przeszczepu rodzinnego. Wyzwaniem wciąż pozostaje odkrycie markerów w badaniach biochemicznych czy też charakterystycznych zmian w badaniach obrazowych, które byłyby swoiste we wczesnym uszkodzeniu nerek wynikającym z mutacji monogenowych.

#### **Piśmiennictwo:**

1. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D. et al: Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management-AKDIGO consensus report. *Kidney Int.* 2015 [Epub ahead of print].
2. Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G, Schaefer F, Board of the Working Group for Inherited Kidney Diseases of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association: Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet* 2014; 383: 1844-1859.
3. Prejbisz A, Sellin L, Szwencz-Pietrasz E, Woznowski M, Michałowska I. et al: Smaller caliber renal arteries are a novel feature of uromodulin-associated kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88: 160-166.
4. Bollée G, Dahan K, Flamant M, Morinière V, Pawtowski A. et al: Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 2429-2438.
5. Scolari F, Izzi C, Ghiggeri GM: Uromodulin: from monogenic to multifactorial diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 [Epub ahead of print].
6. Dahan K, Fuchshuber A, Adams S, Smaers M, Kroiss 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: 2348-2357.
7. **Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR:** Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem.* 200; 276: 9924-9930.
8. **Mo L, Zhu XH, Huang HY, Shapiro E, Hasty DL, Wu XR:** Ablation of the Tamm-Horsfall protein gene increases susceptibility of mice to bladder colonization by type 1-fimbriated *Escherichia coli*. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004; 286: F795-802.
9. **Devuyst O, Dahan K, Pirson Y:** Tamm-Horsfall protein or uromodulin: new ideas about an old molecule. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 1290-1294.
10. **Hazirolan T, Öz M, Türkbey B, Karaosmanoğlu AD, Oğuz BS, Canyiğit M:** CT angiography of the renal arteries and veins: normal anatomy and variants. *Diagn Interv Radiol.* 2011; 17: 67-73.
11. **Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Maki-no H, Tuck ML:** Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2008; 26: 269-275.
12. **Wołyniec W:** Torbielowatość rdzenia nerek. *Forum Nefr.* 2012; 5: 148-152.
13. **Fairbanks LD, Cameron JS, Venkat-Raman G, Rigden SP, Rees L. et al:** Early treatment with allopurinol in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN) ameliorates the long-term progression of renal disease. *QJM* 2002; 95: 597-607.
14. **Kirby A, Gnrirke A, Jaffe DB, Barešová V, Pochet N. et al:** Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet.* 2013; 45: 299-303.
15. **Bleyer AJ, Kmoch S, Antignac C, Robins V, Kidd K. et al:** Variable clinical presentation of an MUC1 mutation causing medullary cystic kidney disease type 1. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9: 527-535.