

Kurzinformation
zur humangenetischen Untersuchung

**Hereditäre renale Hypourikämie (MIM ID #220150)
infolge von Mutationen im SLC22A12-Gen (MIM ID #607096)**

Die schlecht wasserlösliche Harnsäure ist das Endprodukt des Abbaus der Purin-Nukleotide Adenosin und Guanosin. Etwa 4-6 mmol werden pro Tag hauptsächlich in der Leber und in der Dünndarm-Mukosa gebildet und zu etwa 70 % über die Niere und zu ca. 30 % über den Darm ausgeschieden. Dank einer sehr effektiven Reabsorption werden jedoch ungefähr 90 % der von der Niere filtrierten Harnsäure reabsorbiert. Deshalb ist sie im Blut des Menschen in deutlich höheren Konzentrationen als bei anderen Säugetieren nachweisbar.

Ein Anstieg der Harnsäure-Konzentration im Blut kann durch eine vermehrte Produktion, eine verminderte renale Exkretion oder einen vermehrten Zellzerfall (sekundäre Gicht) bedingt sein. Von den beiden primären Hyperurikämien ist die renale Form mit über 90 % die häufigste. Schon lange wurde deshalb postuliert, daß Defekte im tubulären Harnsäure-Transport zur Hyperurikämie und Gicht führen. Dies hat sich durch die Identifizierung des humanen Urat-Transporters 1 (hURAT1) bestätigt (Enomoto et al. 2002. Nature 417: 447-452). Er ist auf der apikalen (luminalen) Seite der Epithelzellen des proximalen Tubulus lokalisiert, reabsorbiert normalerweise Harnsäure im Austausch gegen organische und anorganische Anionen wie Laktat und Chlorid und ist damit für die Aufrechterhaltung der Harnsäure-Spiegel im Blut von zentraler Bedeutung. Eine im Jahr 2006 publizierte Fall-Kontroll-Studie an deutschen Patienten mit einer primär renalen Hyperurikämie konnte zum ersten Mal eine Assoziation bestimmter Polymorphismen im SLC22A12-Gen mit einer verminderten Harnsäure-Ausscheidung über die Nieren aufzeigen (Graessler et al. 2006. Arthritis Rheum. 54: 292-300).

Funktionsverlust-Mutationen in dem vom SLC22A12-Gen kodierten Protein führen dagegen infolge einer gesteigerten renalen Harnsäure-Ausscheidung zu einer hereditären renalen Hypourikämie mit Harnsäure-Spiegeln zumeist unter 2 mg/dl. Schwerwiegendste Komplikation ist ein belastungsinduziertes akutes Nierenversagen, das durch Bauch-, Rücken- oder Lendenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Oligurie charakterisiert ist. Auch eine Nephrolithiasis tritt bei Betroffenen häufiger auf.

Japanische Patienten, die an dieser Erkrankung leiden, sind in 80-90 % der Fälle homozygote oder zusammengesetzt heterozygote Mutationsträger. Sie sind stärker betroffen als Heterozygote, die allerdings im Vergleich zu Gesunden infolge eines Gendosis-Effekts ebenfalls erniedrigte Serum-Harnsäure-Spiegel aufweisen. Häufigster Defekt ist in der japanischen Bevölkerung mit einer Allelfrequenz von mehr als 2 % eine p.Trp258X-/W258X-Mutation in Exon 4 des SLC22A12-Gens, die zu einem kompletten Verlust der Aktivität des Urat-Transporters führt.

Die Prävalenz der Individuen mit einer renalen Hypourikämie und Harnsäurespiegeln unter 2 mg/dl wird für japanische Kinder im Alter von 9-15 Jahren mit 0,23 % angegeben (Takahashi et al. 2005. Pediatr, Nephrol. 20: 576-578). Auch unter Juden orientalischer Abstammung soll die Erkrankung häufiger auftreten, während für Europa bislang keine Daten zur Prävalenz und Inzidenz publiziert sind.

Mit einer Häufigkeit von 1-2,5 % werden verminderte Harnsäure-Spiegel bei hospitalisierten Patienten deutlich öfter beobachtet. Sie sind jedoch zumeist auf die Nebenwirkungen von Allopurinol, Antibiotika, Glukokortikoiden und Zytostatika, Lebererkrankungen (insbesondere in Kombination mit einem Verschlüßikterus oder Bluttransfusionen), solide Tumoren oder hämatologische Systemerkrankungen, einen Diabetes mellitus oder intrakranielle Erkrankungen zurückzuführen. Bei einem Teil dieser Patienten finden sich zusätzliche Zeichen der Schädigung des proximalen Tubulus wie eine Glukosurie, Phosphaturie und Kaliurie.

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

Methode: Nach Isolierung der DNA werden die zehn Exons des auf Chromosom 11q13 gelegenen SLC22A12-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und anschließend sequenziert.

Zeitdauer: ca. zwei Wochen
