

Poruchy metabolismu pyrimidinů

Poruchy metabolismu pyrimidinů zasahují zejména do reakcí **syntézy de novo** a **katabolismu** pyrimidinu. Biosyntéza pyrimidinů probíhá v cytosolu. Karbamoylfosfát reaguje s aspartátem, postupně vzniká karbamoylaspartát, dihydroorotát, orotát, OMP (orotidylmonofosfát) a UMP (uridinmonofosfát). Katabolismus produkuje β -aminoisobutyryát a β -alanin, ze kterých vznikají intermediáty cyklu kyseliny citrónové.

Poruchy syntézy pyrimidinů

Deficit UMP syntázy (Orotová acidurie)

Jedná se o AR dědičnost. UMP syntáza má 2 enzymové aktivity jako orotátfosforibosyltransferáza (OPRT) a orotátdekarboxyláza (ODC). Blok v syntéze pyrimidinů vede ke hromadění orotátu v tělesných tekutinách s jeho zvýšeným vylučováním, může docházet ke krystalurii. Současně vzniká deficit pyrimidinů pro syntézu DNA ústící v poruchy dělení buněk a megaloblastovou anemii nereagující na léčbu železem, vitamínem B12 ani kyselinou listovou, jelikož porucha tkvív nedostatečné syntéze DNA z nedostatku pyrimidinových bazí.

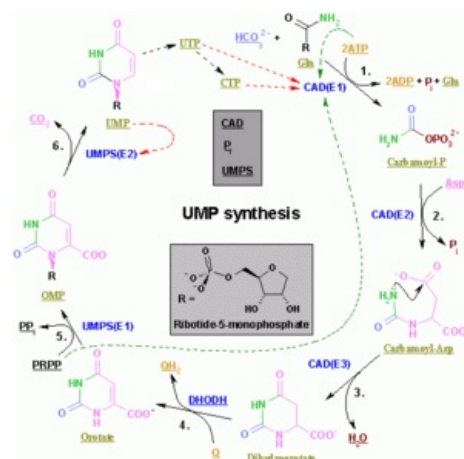
Objevují se poruchy růstu, psychomotorická retardace, leukopenie, malátnost. **Léčí se** podáváním uridinu. V tomto případě je možné udělat i prenatální diagnostiku.

Poruchy degradace pyrimidinů

Deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD)

Jde o AR dědičnost. Porucha přeměny uracilu a thyminu na dihydrouracil a dihydrothymin vede ke hromadění uracilu a thyminu v tělesných tekutinách. Klinicky se objevuje **kompletní deficit** DPD u dětí a je doprovázen epilepsií, mentální retardací a **mikrocefalií**.

Druhou klinickou formou je **parciální deficit**, který bývá objeven teprve ve spojitosti s léčbou 5-fluorouracilem (nádory), který není dostatečně degradován (parciální deficit DPD) a je pro pacienta toxický. Projevuje se to neutropenií, stomatitidou, neurologickými příznaky. V souvislosti s neurologickými symptomy může mít význam snížená tvorba neurotransmiteru β -alaninu, který je produktem katabolismu pyrimidinů. **Léčba** u dětské formy není dostupná, při parciálním deficitu v důsledku léčby 5-fluorouracilem změníme chemoterapeutikum. I v tomto případě je možné provést prenatální diagnostiku.



Metabolismus pyrimidinu

Deficit dihydropyrimidinázy

Enzym dihydropyrimidináza (DHP) štěpí dihydrouracil na β -ureidopropionát a dihydrothymin na β -ureidoizobutyryát. Dihydrouracil, dihydrothymin, méně uracil a thymin v moči. Příznaky podobné jsou deficitu DPD. **Léčba** není známa.

Deficit thymidinfosforylázy

Tento deficit byl objeven u pacientů s MNGIE (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy). Hromadění nukleotidů pravděpodobně vede k poruchám replikace mtDNA.

Klinické příznaky a laboratorní nálezy vykazují laktátovou acidózu a acidurii a výrazně zvýšené vylučování thymidinu v moči i krvi.