Poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů

Jedná se o skupinu onemocnění s projevy neurologickými, metabolickými či imunohematologickými, která se projevuje u dětí u i dospělých.

Jednou z hlavních příčin těchto onemocnění jsou **geneticky podmíněné změny v aktivitě enzymů**. Pokud je snížená nebo nulová aktivita enzymu, dochází k metabolickému bloku, který vede k abnormálnímu hromadění fyziologických nebo atypických metabolitů v tkáních nebo v tělesných tekutinách a vede tak k poškození organismu. Toto postižení může také vyvolat zvýšenou aktivitu daného enzymu, což vede k nahromadění metabolitů. To, jak metabolit poškozuje cílový orgán, není v současné době známo, proto nelze zasáhnout efektivně v terapii. Cílená léčba není známá zejména u efektů, které poškozují CNS.

Většina těchto onemocnění má způsob dědičnosti autosomálně recesivní. Pouze u dvou onemocnění je typ dědičnosti gonosomálně recesivní a to u defektu HGPRT a PRPP syntázy. Jedním z nejčastějších projevů poruch metabolismu purinů je dna, která je definována jako klinický syndrom. Přesněji je označována jako dnavý syndrom, kde se klinické příznaky objevují až v dospělosti bolestivými otoky kloubů. Tyto krystaly se uvolňují do kloubní dutiny a zde vzniká zánět jako reakce na krystaly obalené IgG. To způsobuje uvolnění zánětlivých mediátorů, jako jsou prostaglandiny, kininy, histamin. Proces se projevuje otokem, zarudnutím a velkou bolestí kloubů.

Poruchy metabolismu purinů

Poruchy zasahují do reakcí jak **syntézy de novo,** tak **šetřící cesty (salvage pathway)** a **katabolismu** purinu. Biosyntéza purinů začíná tvorbou PRPP (fosforibosylpyrofosfát) katalyzovanou enzymem *PRPP syntázou*. Následují četné reakce směřující k tvorbě IMP (inosinmonofosfát). Šetřící cesta zužitkovává puriny z potravy, které reagují s PRPP za vzniku nukleotidů. IMP je východiskovou sloučeninou pro přeměny na AMP (adenosinmonofosfát) a GMP (guanosinmonofosfát) přes XMP (xanthinmonofosfát). Katabolismus purinů probíhá přes xanthin na kyselinu močovou.

Poruchy syntézy purinů

Zvýšená aktivita PRPP syntázy

Vyskytuje se zde X-vázaná dědičnost. Zvýšená tvorba PRPP vede ke zvýšené tvorbě purinů de novo a také k jejich zvýšené degradaci cestou kyseliny močové. Kyselina močová je v plazmě špatně rozpustná, zvyšování její koncentrace v plazmě vede k její krystalizaci a následnému usazování ve měkkých tkáních ve formě urátu sodného (Artritis uratica). Ložiska se nazývají dnavé tofy, vyvolávají zánětlivou reakci, jsou bolestivé. Arthritis uratica může být akutní nebo chronická, přítomna urátová lithiáza, může nastat ledvinné selhání. Neurologické příznaky se objevují především u kojenců.

Pro **léčbu** se aplikuje *alopurinol* (analog purinu), který inhibuje xanthinoxidázu, čímž blokuje tvorbu kyseliny močové a podporuje hromadění hypoxanthinu a xanthinu, které jsou rozpustnější. Pacientovi se také doporučuje *dieta* s nízkým obsahem purinů (zvýšeně v mase, luštěninách, kávě, černém čaji), *alkalizace vnitřního prostředí* podáním sodného bikarbonátu a **zvýšený příjem tekutin**.

Deficit adenylosukcinátlyázy

Jedná se o AR dědičnost. Enzym adenylosukcináza katalyzuje dva kroky v syntéze purinů, její deficit způsobuje hromadění *sukcinylpurinů* SAICAR a S-Ado, meziproduktů této metabolické dráhy v moči a likvoru. Tento deficit rodělujeme na dva typy:

- **Typ I** – psychomotorická retardace, epilepsie, někdy svalová atrofie;
- **Typ II** – svalová hypotonie, mírné opoždění psychomotorického vývoje, hypotonie, křeče, autismus.

Pro **léčbu** s cílem doplnit deficit adeninů v tkáních se doporučuje podávaní adeninu a alopurinolu, které blokují xanthinoxidázu a tím i degradaci purinů.

Poruchy degradace purinů

Deficit ADA (adenosindeaminázy)

Jedná se o dědičnost AR, X-vázanou. Vyskytuje se zde hromadění adenosinu a deoxyadenosinu v tělesných tekutinách. Tyto metabolity jsou velmi špatně rozpustné a vytváří močové konkrementy. Typické pro toto onemocnění je velké množství adeninu v plazmě a výrazná lymfopenie. V lymfocytech se hromadí deoxyadenosin a dATP, které inhibuje enzym ribonukleotidreduktázu nutný pro syntézu DNA (díky této skutečnosti patří deficit ADA do imunodeficiencí jako jeden z podtypů SCID), aktivita ADA je snížena také v erytrocytech.

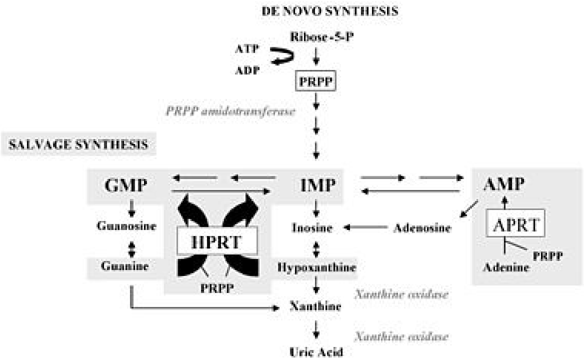
Objevuje se hypoplázie až absence lymfatické tkáně, variantní kostní a neurologické odchylky. Rozvíjí se SCID (severe combined imunodeficiency disease) s lymfopenií s častými infekcemi hlavně kůže, respiračního a gastrointestinálního traktu. Na vzniku SCID se deficit ADA podílí pouze v 15 %, v ostatních případech se rozvíjí

jinými mechanismy.

Postižení bez léčby umírají do dvou let života, ale v pozdějším věku má onemocnění mírnější průběh. Mezi klinické příznaky patří hlavně plicní záněty, kandidóza, chronické vodnaté průjmy a neurologické symptomy (poruchy hybnosti a spasticita) Jako **léčba** se provádí transplantace kostní dřeně, transfuze ozařovaných erytrocytů, podáváním ADA modifikované polyetylenglykolem (zvýšení poločasu, snížení imunogenicity), úspěšná genová léčba avšak s komplikací leukemie.

Zvýšená aktivita ADA

Zvýšený metabolismus ATP a adeninových nukleotidů v erytrocytech vede ke zvýšení hladiny ADA. Přibližně 50násobné zvýšení ADA způsobuje nesférocytární hemolytickou anemii



Metabolismus purinu

Deficit purinnukleosidfosforylázy

Jde o poruchu buněčné imunity způsobena hromaděním dGTP v T-lymfocytech. Tento deficit se projevuje anemií, neurologickými poruchami. Je zde výrazně snížená tvorba kyseliny močové. **Léčí** se transplantací kostní dřeně a transfuzí ozařovaných erytrocytů.

Deficit xanthinoxidázy

Jedná se o AR dědičnost. Vyskytuje se ve dvou podtypech přičemž tato popisovaná je deficit **xanthinoxidázy/dehydrogenázy**. Kyselina močová jako konečný produkt metabolismu purinů je nahrazena hypoxanthinem a xanthinem. Tento defekt způsobuje xanthinurii z které vznikají xanthinové kameny. Izolovaný deficit xanthinoxidázy je benigní, doporučuje se snížený příjem purinů ve stravě (ty se nachází zejména v mase, luštěninách, kávě a čaji) a zvýšený pitný režim.

Poruchy šetřící cesty

Lesch-Nyhanův syndrom

V tomto případě se jedná o X-vázanou dědičnost. Objevuje se téměř kompletní deficit **HGPRT (hypoxanthinguaninfosforibosyltransferáza)**. Tento syndrom patří mezi nejčastější genetické defekty purinového metabolismu. Vyskytuje se s odlišnou symptomatologií jak s částečným deficitem enzymu, který se podobá těžké dně už v dětském věku, tak s urolitiázou až selháním ledvin.

Nastává hromadění PRPP (fosforibosylpyrofosfát), který není využit HGPRT. PRPP začne být zvýšeně využíván pro de novo syntézu purinů. Zvýšená syntéza purinů vede ke zvýšené degradaci purinů. Produktem zvýšené degradace purinů je kyselina močová. Zvýšením hladiny kyseliny močové v séru následně vznikají kameny z kyseliny močové.

U klasické formy s naprostým deficitem HGPRT se děti rodí klinicky zdravé. Prvním příznakem bývá nadprodukce kyseliny močové, jejíž růžové krystaly jsou viditelné v plenách, které byly potřísněny močí novorozence. Později se objevuje zvracení, křeče, pomalé nepřetržité pohyby, těžké psychomotorické retardace, agresivita. S přibývajícím věkem lze pozorovat automutilační (sebepoškozování typu okusování rtů, prstů, jazyk atd., které nelze ovládat vůlí) chování. Neurologické příznaky se objevují po 3–4 měsících souvisí se sníženou hladinou DOPA dekarboxylázy. Souvislost mezi HGPRT a DOPA dekarboxylázou není objasněna. Pacienti jsou postiženi sníženým IQ (50), dysartrií. Syndrom se **léčí** alopurinolem, nízkopurinovou dietou a zvýšeným pitným režimem.

V tomto případě je možná prenatální diagnostika pomocí biopsie choriových klků, nebo punkce amniové tekutiny

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-aminoisobutyrát a β-alanin, ze kterých vznikají intermediáty cyklu kyseliny citrónové.

Poruchy syntézy pyrimidinů

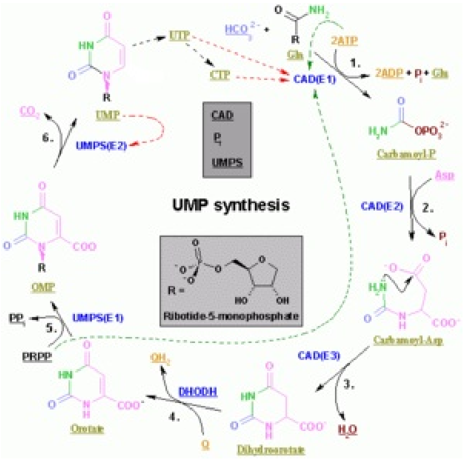
Deficit UMP syntázy (Orotová acidurie)

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 tkví v 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)



Metabolismus pyrimidinu

Jde o AR dědičnost. Porucha přeměny uracilu a thyminu na dihydrouracil a dihydrothymin vede ke hromadění uracilu a thyminu v tělesných teěkutinách. 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.

Deficit dihydropyrimidinázy

Enzym dihydropyrimidináza (DHP) štěpí dihydrouracil na β-ureidopropionát a dihydrothymin na β-ureidoizobutyrát. 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.

Odkazy

Použitá literatura

- FERNANDES, John, Jean-Marie SAUDUBRAY a Georges van den BERGHE, et al. *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch.* 1. vydání. Praha : Triton, 2008. 607 s. s. 576-580. ISBN 978-80-7387-096-6.
- MURRAY, Robert K., Dary K. GRANNER a Peter A. MAYES, et al. *Harperova biochemie.* 4. vydání. Jinočany : H&H, 2002. 872 s. ISBN 80-7319-013-3.
- ŠTERN, Petr, et al. *Obecná a klinická biochemie : pro bakalářské obory studia.* 2. vydání. Praha : Karolinum, 2011. ISBN 978-80-246-1979-8.
- ŠEBESTA, Ivan. *Poruchy metabolismu purinů* [online]. [cit. 2013-07-06]. <http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/biochem/text8.htm>.