

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 (Arthritis uratica). Ložiska se nazývají dnové 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, meziproductů 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 podávání 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 immunodeficiency 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 polyetylen glykolem (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

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

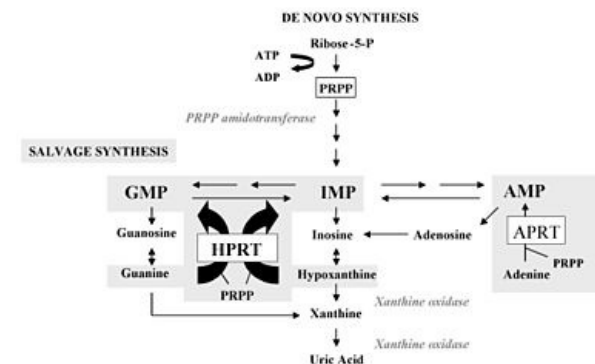
Lesch-Nyhanův syndrom

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 amniotické tekutiny



Metabolismus purinu