

# Poremećaj metabolizma purina i pirimidina u djece

---

**Bobek, Klara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:202136>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-20**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

KLARA BOBEK

POREMEĆAJ METABOLIZMA PURINA I PIRIMIDINA U DJECE

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr. sc. Danijele Petković Ramadže, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

5-FU – 5-fluorouracil

ACT – aspartat-transkarbamoilaza

ADA – adenzin-deaminaza

ADA-SCID – teška kombinirana imunodeficijencija uslijed manjka adenzin-deaminaze (od engl. *adenosine deaminase severe combined immunodeficiency*)

ADP – adenzin-difosfat

ADSL – adenilosukcinaza (adenilosukcinat-liaza)

ADSS – adenilosukcinat-sintaza

ADK – adenzin-kinaza

AICAR – aminoimidazol-karboksamid-ribozil-5-fosfat

AK1 – adenilat-kinaza 1

AK2 – adenilat-kinaza 2

AMP – adenzin-monofosfat

AMP-DA – adenzin-monofosfat-deaminaza (mioadenilat-deaminaza)

AMPK – AMP-aktivirana protein kinaza (adenilat-kinaza)

APRT – adenin-fosforibozil-transferaza

ATIC – bifunkcionalni enzim: AICAR-transformilaza/IMP-ciklohidrolaza

ATP – adenzin-trifosfat

CAD – multienzimski kompleks: karbamoil-fosfat-sintetaza II (CPS II)/aspartat-transkarbamoilaza (ACT)/dihidroorotaza (DHO)

cAMP – ciklički adenzin-monofosfat

CDA – citidin-deaminaza

CDG – prirođeni poremećaji glikozilacije (od engl. *congenital disorders of glycosylation*)

cGMP – ciklički gvanozin-monofosfat

CK – kreatin kinaza

CMP – citidin-monofosfat

CO<sub>2</sub> – ugljikov dioksid

cPMP – ciklički piranopterin-monofosfat

CPS I – karbamoil-fosfat-sintetaza I

CPS II – karbamoil-fosfat-sintetaza II

CTP – citidin-trifosfat

dAMP – deoksiadenozin-monofosfat (deoksiadenilat)

dCMP – deoksicitidin-monofosfat (deoksicitidilat)

dGMP – deoksigvanozin-monofosfat (deoksigvanilat)

dUMP – deoksiuridin-monofosfat

DGK – deoksigvanozin-kinaza

DHO – dihidroorotaza

DHOA – dihidroorotska kiselina

DHODH – dihidroorotat-dehidrogenaza

DHP – dihidropirimidinaza

DPD – dihidropirimidin-dehidrogenaza

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (od engl. *deoxyribonucleic acid*)

dTMP – deoksitimidin-monofosfat (deoksitimidilat)

EIEE-50 – rana infantilna epileptička encefalopatija (od engl. *type 50 early infantile epileptic encephalopathy*)

FAD – flavin-adenin-dinukleotid

FJHN1 – obiteljska juvenilna hiperuricemična nefropatija tip 1 (od engl. *familial juvenile hyperuricemic nephropathy*)

GART – trifunkcionalni enzim: glicinamid-ribonukleotid-sintaza/glicinamid-ribonukleotid-transformilaza/aminoimidazol-ribonukleotid-sintaza

GC-MS – plinska kromatografija-masena spektrometrija (od engl. *gas chromatography–mass spectrometry*)

GDP – gvanozin-difosfat

GMP – gvanozin-monofosfat

GMPS – gvanozin-monofosfat-sintaza

GTP – gvanozin-trifosfat

GVHD – transplantacijska bolest presatka protiv primatelja (od engl. *graft versus host disease*)

H<sub>2</sub>O – molekula vode

HPLC – tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (od engl. *high-performance liquid chromatography*)

HPRT – hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaza

HRH – hiperuricemija povezana s HPRT (od engl. *HPRT-related hyperuricemia*)

HRND – hiperuricemija povezana s HPRT s neurološkim obilježjima (od engl. *HPRT-related hyperuricemia with neurological disability*)

HSCT – transplantacija krvotvornih matičnih stanica (od engl. *hematopoietic stem cell transplantation*)

HSC-GT – genska terapija krvotvornim matičnim stanicama (od engl. *hematopoietic stem cell gene therapy*)

IDP – inozin-difosfat

IMP – inozin-monofosfat

IMPDH – inozin-monofosfat-dehidrogenaza

ITP – inozin-trifosfat

ITPaza – inozin-trifosfataza

LC-MS/MS – tekućinska kromatografija i tandemaska masena spektrometrija (od engl. *liquid chromatography–tandem mass spectrometry*)

LNS – sindrom Lesch-Nyhan (od engl. *Lesch-Nyhan syndrome*)

MNGIE – mitohondrijska neurogastrointestinalna encefalopatija (od engl. *mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy*)

MoCD – manjak molibdenskog kofaktora (od engl. *molybdenum cofactor deficiency*)

MRI – magnetska rezonanca (od engl. *magnetic resonance imaging*)

mtDNA – mitohondrijska DNA

NAD<sup>+</sup> – nikotinamid-adenin-dinukleotid

NADP<sup>+</sup> – nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat

NADPH – reducirani nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat

NH<sub>3</sub> – amonijak

OA – orotska kiselina

OAWA – nasljedna orotska acidurija bez megaloblastične anemije (od engl. *orotic aciduria without megaloblastic anemia*)

OMP – orotidin-monofosfat

OMPDC – orotidilat-dekarboksilaza

OPRT – orotat-fosforibozil-transferaza

P – fosfat

PAICS – bifunkcionalni enzim: fosforibozil-aminoimidazol-karboksilaza/fosforibozil-aminoimidazol-sukcinokarboksiamid-sintetaza

PEG-ADA – adenzin-deaminaza modificirana polietilen glikolom (od engl. *polyethylene glycol-modified adenosine deaminase*)

PFAS – fosforibozil-formilglicinamid-sintaza

PNP – purin-nukleozid-fosforilaza

PPAT – PRPP-glutamil-amidotransferaza

PRPP – fosforibozil-pirofosfat

PRPPS – fosforibozil-pirofosfat-sintetaza

S-Ado – sukcinil-adenozin

S-AMP – sukcinil-AMP

SAICAr – SAICA-ribozid (sukcinil-aminoimidazol-karboksiamid-ribozid)

SAICAR – sukcinil-aminoimidazol-karboksamid-ribozil-5-fosfat

SLE – sistemski eritemski lupus (od engl. *systemic lupus erythematosus*)

SCID – teška kombinirana imunodeficijencija (od engl. *severe combined immunodeficiency*)

RNA – ribonukleinska kiselina (od engl. *ribonucleic acid*)

TMP – timidin-monofosfat

TK – timidin-kinaza

TLC – tankoslojna kromatografija (od engl. *thin-layer chromatography*)

TP – timidin-fosforilaza

TS – timidilat-sintaza

UDP – uridin-difosfat

UMP – uridin-monofosfat

UMPH – uridin-monofosfat-hidrolaza

UMPS – uridin-monofosfat-sintaza (bifunkcionalni enzim: orotat-fosforibozil-transferaza OPRT/orotidilat-dekarboksilaza OMPDC)

UP –  $\beta$ -ureidopropionaza

UTP – uridin-trifosfat

URAT1 – prijenosnik urata 1 (od engl. *uric acid transporter*)

XO – ksantin-oksidaza



# SADRŽAJ

## Sažetak

## Summary

<b>1. Uvod</b> .....	1
<b>2. Metabolizam purina</b> .....	4
2.1 Biosinteza <i>de novo</i> .....	4
2.2 Katabolički put .....	6
2.3 Spasonosni put.....	6
<b>3. Poremećaj metabolizma purina</b> .....	7
3.1 Manjak mišićne adenozin-monofosfat-deaminaze.....	7
3.2 Manjak hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaze.....	8
3.3 Manjak ksantin-oksidade .....	11
3.4 Manjak adenozin-deaminaze 1 .....	12
<b>4. Metabolizam pirimidina</b> .....	21
4.1 Biosinteza <i>de novo</i> .....	21
4.2 Katabolički put .....	23
4.3 Spasonosni put.....	23
<b>5. Poremećaj metabolizma pirimidina</b> .....	24
5.1 Nasljedna orotska acidurija .....	24
5.2 Manjak dihidropirimidin-dehidrogenaze .....	26
5.3 Manjak trifunkcionalnog proteina CAD .....	26
5.4 Manjak timidin-fosforilaze .....	27
<b>6. Pristup bolesniku u kojeg se sumnja na bolest iz skupine poremećaja metabolizma purina i pirimidina</b> .....	33
6.1 Diferencijalna dijagnoza .....	34
6.2 Dijagnostika .....	35
6.3 Genetsko savjetovanje .....	36
<b>7. Zaključak</b> .....	37
<b>8. Zahvale</b> .....	38
<b>9. Literatura</b> .....	39
<b>10. Životopis</b> .....	44

## SAŽETAK

Poremećaj metabolizma purina i pirimidina u djece

Klara Bobek

Poremećaji metabolizma purina i pirimidina heterogena su skupina bolesti nastalih zbog smanjene ili pojačane aktivnosti enzima u metabolizmu purina i pirimidina. Većina bolesti se nasljeđuje autosomno recesivno, s iznimkom nekolicine poremećaja koji se nasljeđuju X-vezano ili autosomno dominantno. Moguće su i novonastale (*de novo*) mutacije i posljedični razvoj bolesti. Od 1954. godine kada je opisan prvi poremećaj metabolizma purina, ksantinurija, do danas je poznato više od trideset poremećaja. Većina poremećaja je vrlo rijetka. Očituju se nespecifičnom kliničkom slikom, od asimptomatskih do životno ugrožavajućih stanja.

Purini i pirimidini su molekule biološki važne za rad svih stanica te se poremećaji njihovog metabolizma mogu očitovati u bilo kojem organskom sustavu. Najčešće su zahvaćeni neurološki, hematološki, imunosni, mokraćni i muskuloskeletni sustav. Često se smatraju poremećajima koji se javljaju samo u dječjoj dobi, međutim sve se češće otkrivaju i u odrasloj dobi, a razvoj prvih simptoma je moguć u svim dobnim skupinama. Poremećaji purina i pirimidina često ostanu klinički neprepoznati i nedijagnosticirani zbog raznovrsnosti kliničke slike, nedovoljne osviještenosti zdravstvenih djelatnika i zbog dijagnostičkih izazova. Naime, krajnji produkti i metaboliti nastali u reakcijama razgradnje purina i pirimidina zahtijevaju složene metode laboratorijske dijagnostike zbog čega ove pretrage nisu široko dostupne.

Trenutne terapijske mogućnosti su ograničene. Manji broj poremećaja je moguće uspješno liječiti, za neke poremećaje je terapija u fazi istraživanja, a za neke za sada ne postoji mogućnost liječenja. Podizanje svijesti o poremećajima purina i pirimidina, kao i o drugim rijetkim bolestima, otvara mogućnost boljeg prepoznavanja i dijagnosticiranja ovih bolesti te adekvatnog zbrinjavanja pacijenata.

Ključne riječi: purini, pirimidini, prirođeni poremećaji metabolizma, razvojno zaostajanje

## SUMMARY

Purine and pyrimidine disorders in children

Klara Bobek

Disorders of purine and pyrimidine metabolism are a heterogeneous group of diseases caused by reduced or increased activity of enzymes in purine and pyrimidine metabolism. Most diseases are inherited in an autosomal recessive manner, except for a few disorders that are inherited in an X-linked or autosomal dominant manner. Novel (*de novo*) mutations and the consequent development of the disease are also possible. Since 1954, when the first disorder of purine metabolism, xanthinuria, was described, more than thirty disorders have been identified to date. Most disorders are rare. They are manifested by a non-specific clinical picture, from asymptomatic to life-threatening conditions.

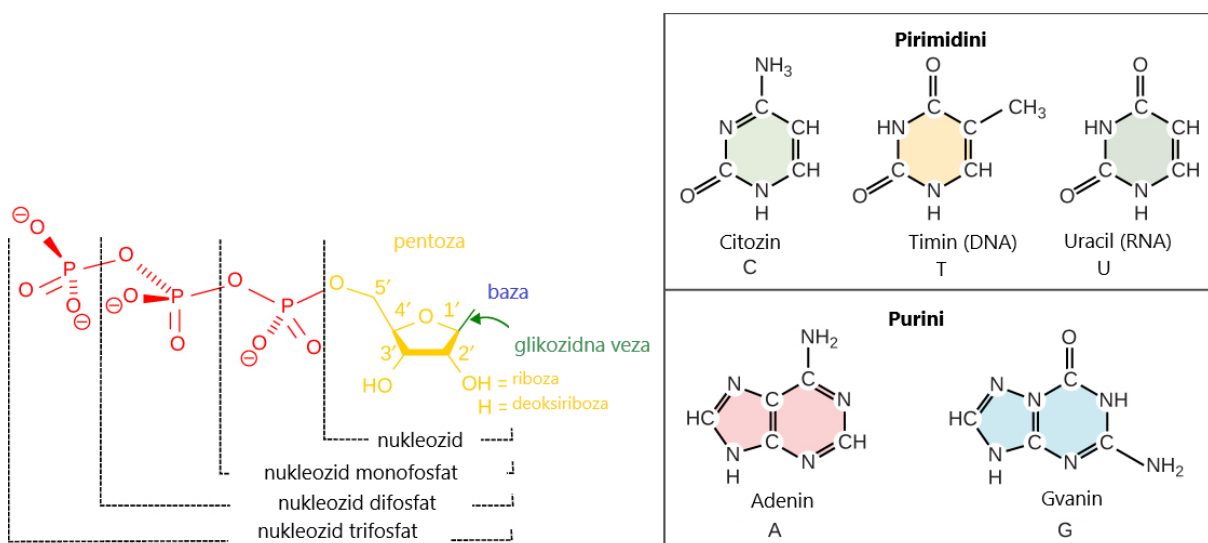
Purines and pyrimidines are biologically significant molecules for the function of all cells, and disorders of their metabolism can manifest in any organic system. The neurological, hematological, immunological, urinary, and musculoskeletal systems are most often affected. They are often considered to be disorders that occur only in childhood but are increasingly being detected in adulthood, and the development of the first symptoms is possible in all age groups. Purine and pyrimidine disorders often remain clinically unrecognized and undiagnosed due to the diversity of the clinical picture, insufficient awareness of healthcare professionals, and diagnostic challenges. Namely, the end products and metabolites formed in purine and pyrimidine decomposition reactions require complex methods of laboratory diagnostics, which is why these tests are not widely available.

Current therapeutic options are limited. A smaller number of disorders can be successfully treated. For some disorders, therapy is in the research phase, and for some, there is currently no possibility of treatment. Raising awareness of purine and pyrimidine disorders, as well as other rare diseases, opens up the possibility of better recognition and diagnosis of these diseases and adequate patient care.

Key words: purines, pyrimidines, inherited metabolic disorder, developmental delay

## 1. UVOD

Pirimidini i purini su organski kemijski spojevi građeni od atoma ugljika i dušika koji čine heterociklički spoj. Molekulu pirimidina čini jedan šesteročlani prsteni, dok se purin sastoji od dva povezana prstena, jedan je šesteročlani, a drugi peteročlani (Slika 1). Biološki važne purinske baze su adenin, gvanin, hipoksantin, ksantin i mokraćna kiselina. U skupinu pirimidinskih baza pripadaju uracil, timin, citozin i orotska kiselina. (1)



**Slika 1.** Građa purinskih baza adenina i gvanina, pirimidinskih baza citozina, timina i uracila, nukleozida i nukleotida (nukleozid-fosfata). Preuzeto i modificirano iz Pavlica M (2023.). (2)

Spajanjem jedne molekule šećera na purinsku ili pirimidinsku bazu nastaje nukleozid. Kada je šećer koji se veže D-riboza, spoj se naziva ribonukleozid, dok se vezanjem šećera 2-deoksi-D-riboze stvara deoksiribonukleozid. Daljnjim vezanjem jedne fosforilne skupine na šećer u molekuli nukleozida nastaje nukleotid (nukleozid-monofosfat). Tom reakcijom ribonukleozid postaje ribonukleotid, a deoksiribonukleozid se pretvara u deoksiribonukleotid. Imena pojedinih spojeva navedena su u Tablici 1. Dodatnim vezanjem fosforilne skupine na postojeću fosfatnu skupinu u molekuli nukleotida nastaju nukleozid-difosfat i nukleozid-trifosfat. (1)

**Tablica 1.** Purinske i pirimidinske baze, ribonukleozidi i ribonukleotidi.

Prema Murray i sur. (2011.). (1)

	<b>Baza</b>	<b>Ribonukleozid</b>	<b>Ribonukleotid</b>
<b>Građa spoja</b>	Heterociklički spoj	Purin/pirimidin + riboza	Purin/pirimidin + riboza-fosfat
<b>Pirimidin</b>	Uracil	Uridin	Uridin-monofosfat (UMP)
	Timin	Timidin	Timidin-monofosfat (TMP)
	Citozin	Citidin	Citidin-monofosfat (CMP)
<b>Purin</b>	Adenin	Adenzin	Adenzin-monofosfat (AMP)
	Gvanin	Gvanozin	Gvanozin-monofosfat (GMP)
	Hipoksantin	Inozin	Inozin-monofosfat (IMP)

Napomena: deoksiribonukleozidi i deoksiribunukleotidi imaju prefiks „d“ (deoksi-) ispred imena spojeva navedenih u tablici (npr. dAMP je deoksiadenozin-monofosfat)

Purini, pirimidini i njihovi derivati sudjeluju u raznim metaboličkim reakcijama. Tako su primjerice deoksiadenilat (dAMP), deoksigvanilat (dGMP), deoksicitidilat (dCMP) i deoksitimidilat (dTMP) gradivne jedinice deoksiribonukleinske kiseline (DNA, od engl. *deoxyribonucleic acid*), dvolančanog polimera purinskih i pirimidinskih nukleotida. U jednolančani polimer ribonukleinske kiseline (RNA, od engl. *ribonucleic acid*) ulaze ribonukleotidi adenozin-monofosfat (AMP), gvanozin-monofosfat (GMP), citidin-monofosfat (CMP) i uridin-monofosfat (UMP). (1) Navedeni spojevi sudjeluju u energijskom metabolizmu kao prijenosnici slobodne energije (adenozin-trifosfat (ATP) i adenozin-difosfat (ADP)) i staničnoj signalizaciji (ciklički adenozin-monofosfat (cAMP) i ciklički gvanozin-monofosfat, (cGMP)). Nukleotidi su dio koenzima nikotinamid-adenin-dinukleotida ( $\text{NAD}^+$ ), nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfata ( $\text{NADP}^+$ ) i flavin-adenin-dinukleotida (FAD), vitamina i vitaminskih derivata (vitamin B<sub>6</sub>). (3, 4) Donori su fosforilnih skupina, sudjeluju u glikozilaciji proteina i lipida, sintezi polisaharida i fosfolipida. Sinteza i metabolizam purina i pirimidina su važni u embrionalnom i fetalnom razvoju, a osobito su ključni za razvoj središnjeg živčanog sustava, u prenatalnom, ali i postnatalnom razdoblju. Aktivacija purinergičkih receptora sudjeluje u regulaciji stanične proliferacije i diferencijacije neuronskih matičnih stanica prema glija stanicama ili neuronima, dok ATP ima utjecaj na razvoj

sinapsi i prijenos signala. Diferencijacija i sazrijevanje oligodendrocita jedna je od uloga purinergičkog sustava u živčanom sustavu koje se nastavljaju i nakon fetalnog razdoblja. (5) Premda su purini i pirimidini vitalne sastavnica ljudskog organizma, nisu esencijalne molekule jer se endogeno sintetiziraju iz amfiboličkih međuprodukata. Samo se manji dio purina i pirimidina unesenih hranom iskorištava. (1) Primjeri hrane bogate purinima su meso, morski plodovi, grašak, leća, šparoge, kava, čaj i kakao, dok su iznutrice i hrana bogata kvascima dobri izvori pirimidina. (6, 7) Osim hranom, u organizam se sintetski purinski i pirimidinski analozi unose u medicinske svrhe. Kemoterapeutici 5-fluorouracil (5-FU), 5-jodouracil, 6-merkaptopurin, 5-azauridin i 5-azacitidin zaustavljaju sintezu DNA u zloćudnim stanicama. Analog purina alopurinol inhibira enzim razgradnje purina i koristi se u liječenju gihta, a azatioprin se koristi kao imunosupresor tijekom transplantacije organa. (1)

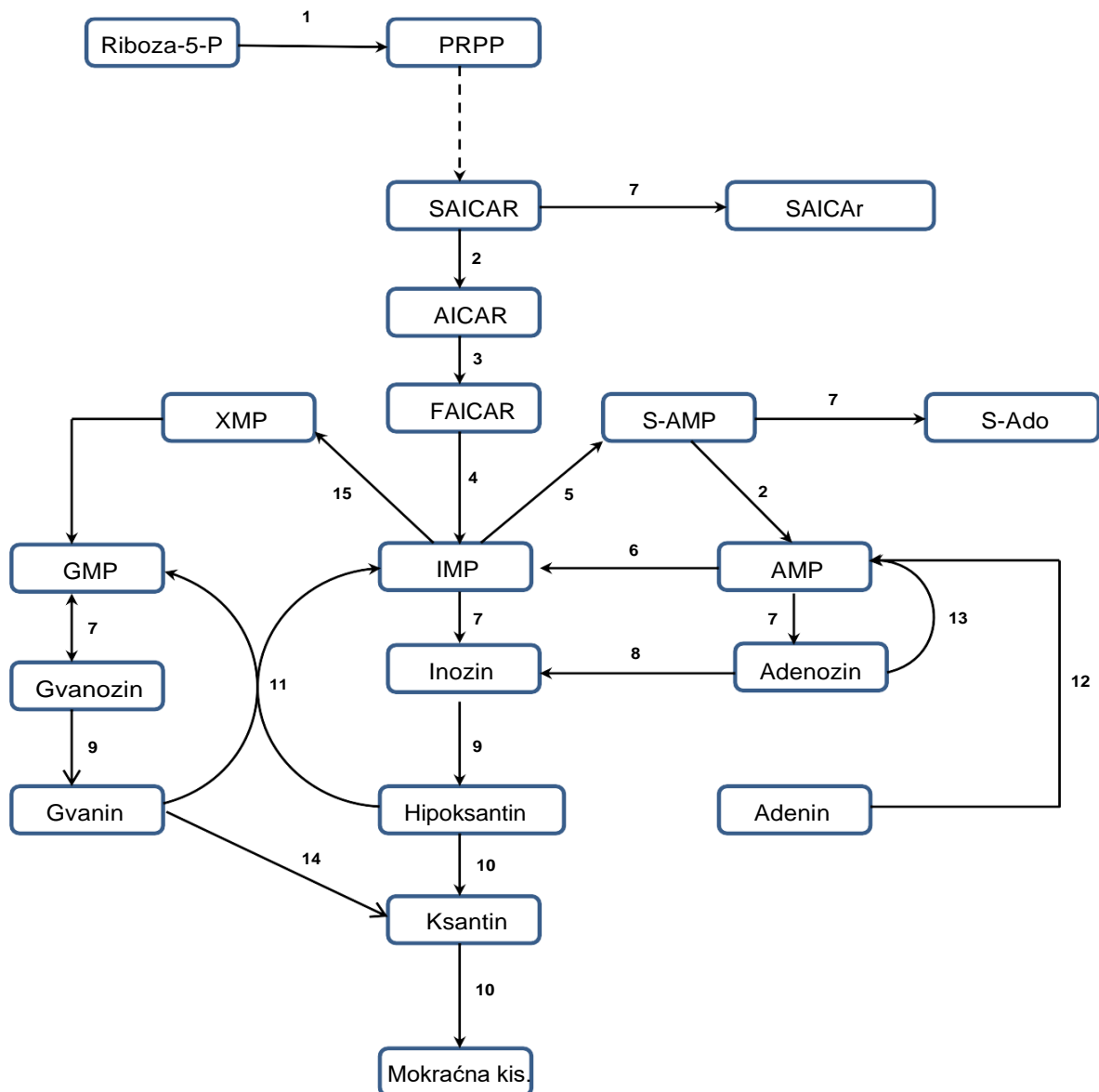
Poremećaji metabolizma purina i pirimidina pripadaju skupini nasljednih metaboličkih bolesti. Nastaju kao posljedica genskih mutacija, a nasljeđivanje slijedi Mendelova pravila. Mutacija gena koji kodira enzim rezultira nedostatkom, smanjenjem ili povećanjem aktivnosti enzima. Promijenjena aktivnost enzima dovodi do biokemijskih poremećaja uslijed nakupljanja supstrata, metabolita ili nedostatka produkta metaboličkih reakcija za čije odvijanje je potreban zahvaćeni enzim. Klinička slika se razvija kao posljedica biokemijskih promjena. Prirođeni poremećaji metabolizma purina i pirimidina pripadaju skupini rijetkih bolesti pa se zato na njih ne pomišlja i često ostaju neprepoznati. (8)

## 2. METABOLIZAM PURINA

Reakcije biosinteze i razgradnje purina odvijaju se kroz tri metabolička puta, a to su: sinteza *de novo*, katabolički put i spasonosni put (engl. *salvage pathway*) (Slika 2). (9)

### 2.1 BIOSINTEZA DE NOVO

Biosinteza purina iz amfiboličkih međuprodukata energetski je zahtjevan proces. Iz riboza-5-fosfata, koji nastaje u pentoza-fosfatnom putu, nastaje prekursor purina fosforibozil-pirofosfat (PRPP) u reakciji posredovanom enzimom fosforibozil-pirofosfat-sintetaza (PRPPS). Navedenu reakciju slijedi 10 sintetskih reakcija čiji je krajnji produkt inozin-monofosfat (IMP). (3) Uz PRPP, čija dostupnost i količina određuju brzinu *de novo* sinteze, za stvaranje IMP-a potrebni su glicin, glutamin, derivati tetrahidrofolata, aspartat, ATP, H<sub>2</sub>O i CO<sub>2</sub>. (1) Reakcije katalizira šest enzima: PRPP-glutamil-amidottransferaza (PPAT), glicinamid-ribonukleotid-sintaza/glicinamid-ribonukleotid-transformilaza/aminoimidazol-ribonukleotid-sintaza (GART), fosforibozil-formilglicinamid-sintaza (PFAS), fosforibozil-aminoimidazol-karboksilaza/fosforibozil-aminoimidazol-sukcinokarboksiamid-sintetaza (PAICS), adenilosukcinaza (ADSL) i AICAR-transformilaza/IMP-ciklohidrolaza (ATIC). Navedeni enzimi u uvjetima smanjene dostupnosti ili povećane potrebe za purinima stvaraju purinosom, multienzimski kompleks unutar stanice. Tri su multifunkcionalna enzima u sastavu purinosoma: GART, PAICS i ATIC. (10) ADSL je bifunkcionalni enzim koji sudjeluje i u kasnijoj sintezi AMP-a. *De novo* sintezu purina inhibira dostatna količina purin-nukleotida. GMP, gvanozin-difosfat (GDP), AMP i ADP povratnom spregom inhibiraju PRPPS i direktno smanjuju dostupnost prekursora PRPP-a za početak sinteze IMP-a. (1) Pretvorbu IMP-a u AMP kataliziraju enzimi adenilosukcinat-sintaza (ADSS) i ADSL, dok su u proces nastanka GMP-a iz IMP-a uključeni enzimi inozin-monofosfat-dehidrogenaza (IMPDH) i gvanozin-monofosfat-sintaza (GMPS). (11)



**Slika 2. Shema metabolizma purina.** Enzimi biosinteze purina: 1= fosforibozil-pirofosfat-sintetaza, 2= adenilosukcinaza, 3= AICAR-transformilaza i 4= IMP-ciklohidrolaza zajedno čine bifunkcionalni enzim ATIC (AICAR-transformilaza/IMP-ciklohidrolaza), 5= adenilosukcinat-sintaza. Enzimi kataboličkog puta: 6= adenozin-monofosfat-deaminaza, 7= 5'nukleotidaza, 8= adenozin-deaminaza, 9= purin-nukleozid-fosforilaza, 10= ksantin-oksidadaza. Enzimi spasonosni put: 11=hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaza, 12= adenin-fosforibozil-transferaza, 13= adenozin-kinaza, 14= gvanaza, 15= IMP-dehidrogenaza. Metaboliti: AICAR= aminoimidazol-karboksamid-ribozil-5-fosfat, AMP= adenozin-monofosfat, FAICAR= formimidoimidazol-karboksiamid-ribozil-5-fosfat, GMP= gvanozin-monofosfat, IMP= inozin-monofosfat, SAICAR= sukcinil-aminoimidazol-karboksamid-ribozil-5-fosfat, SAICAr= SAICA-ribozid, S= Ado- sukcinil-adenozin, S-AMP= adenilosukcinat, riboza-5-P= riboza-5-fosfat, XMP= ksantozin-monofosfat. Preuzeto i modificirano iz Balasubramaniam i sur. (2014.). (11)



## 2.2 KATABOLIČKI PUT

Krajnji produkt razgradnje purina u ljudi je mokraćna kiselina (urati). (12) Spoj je slabo topljiv u vodi, a iz tijela se izlučuje bubregom. Povećanjem koncentracije mokraćne kiseline u krvi iznad 6,5 – 7 mg/dL (0,38 – 0,47 mmol/L) postoji sklonost stvaranju kristala mokraćne kiseline. (9) Purinski nukleotidi AMP, IMP i GMP se prevode u nukleozide reakcijom koju katalizira enzim 5'-nukleotidaza, a nastanak IMP-a iz AMP-a katalizira enzim adenzin-monofosfat-deaminaza (AMP-DA). (11) U idućem koraku nastanak inozina iz adenzina i njihovih deoksi oblika katalizira enzim adenzin-deaminaza (ADA). Potom iz nukleozida gvanozina i inozina uz pomoć enzima purin-nukleozid-fosforilaza (PNP) nastaju purinske baze gvanin i hipoksantin. Enzim ksantin-oksidaza (XO) katalizira pretvorbu hipoksantina u ksantin i konačno ksantina u mokraćnu kiselinu čime završava katabolizam purina. Regulacija kataboličkog puta ovisi o dostupnosti supstrata. (13)

## 2.3 SPASONOSNI PUT

Reakcije kojima iz purinskih baza i nukleozida nastaju nukleotidi nazivaju se spasonosne reakcije. Energetski su manje zahtjevne od *de novo* sinteze purinskih nukleotida. Kako bi iz adenina nastao AMP potreban je enzim adenin-fosforibozil-transferaza (APRT), a za pretvorbu hipoksantina u IMP i gvanina u GMP potreban je enzim hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaza (HPRT). PRPP je supstrat u navedenim reakcijama fosforibozilacije purina. (1) U reakcijama fosforilacije nukleozida adenzina i deoksigvanozina sudjeluju enzimi kinaze adenzin-kinaza (ADK) i deoksigvanozin-kinaza (DGK) stvarajući produkte AMP i dGMP. (11)

### 3. POREMEĆAJ METABOLIZMA PURINA

Poremećaji metabolizma purina obuhvaćaju raznovrsnu skupinu poremećaja aktivnosti enzima koji sudjeluju u metaboličkim putevima *de novo* biosinteze, reakcijama spasonosnog puta i katabolizmu purina. Genske mutacije su uzrok promijenjene funkcije enzima. Autosomno dominantno se nasljeđuju manjak IMPDH i obiteljska juvenilna hiperuricemična nefropatija tip 1 (FJHN1, od engl. *familial juvenile hyperuricemic nephropathy*), X-vezano recesivno manjak HPRT, superaktivnost i manjak PRPPS-a, dok se svi ostali poremećaji nasljeđuju autosomno recesivno. (11) Svi poremećaji pripadaju skupini vrlo rijetkih bolesti, s izuzetkom manjka mišićne AMP-DA koji je čest u bijeloj populaciji, ali je većina osoba s manjkom ovog enzima asimptomatska. (9) Fenotipska obilježja prirođenih poremećaja metabolizma purina su promjene neurološkog, mokraćnog i mišićnog sustava pa pacijenti ovisno o tipu bolesti mogu imati razvojno zaostajanje, epilepsiju, mijalgije, nefrolitijazu, hiperuricemiju i giht. (14) Kod nekih pacijenata su vidljive promjene mozga na magnetskoj rezonanci u vidu atrofije kore velikog mozga, malog mozga, korpusa kalozuma te anomalija bijele tvari. (3) Dijagnoza poremećaja se postavlja na temelju kliničke slike, laboratorijskih nalaza, genetskog testiranja i enzimske dijagnostike. (15) Terapijsko zbrinjavanje obično uključuje dijetetske mjere sa smanjenim unosom hrane bogate purinima i lijekove za kontrolu simptoma gihta i prekomjernog stvaranja mokraćne kiseline. U nekim slučajevima uspješno se koristi enzimski nadomjesna terapija, genska terapija i transplantacija koštane srži, no za neke poremećaje još uvijek ne postoji mogućnost liječenja. (11) Poremećaji metabolizma purina su prikazani u Tablici 2, a poremećaji od veće važnosti bit će opisani u daljnjem tekstu.

#### 3.1 MANJAK MIŠIĆNE ADENOZIN-MONOFOSFAT-DEAMINAZE

Poznate su tri izoforme enzima adenzin-monofosfat-deaminaze (AMP-DA), a u tkivu mišića najviše je izražena AMP-DA1. Enzim se još naziva i mioadenilat-deaminaza te je njegov manjak uzrok autosomno recesivne metaboličke miopatije zbog poremećaja proizvodnje energije potrebne za kontrakciju mišića. Mutacija gena *AMPD1*, smještenog na kratkom kraku prvog kromosoma, jedna je od najčešćih

nasljednih grešaka među populacijom bijele rase s učestalosti heterozigota od 2 – 3 %. (14, 16) Većina nositelja mutacije su asimptomatski dok se u ostalih bolest očituje u svim dobnim skupinama – grčevima mišića, mišićnom slabosti i mijalgijom nakon tjelesne aktivnosti i teškim podnošenjem fizičke aktivnosti. (17, 18) Uočene su i povišene vrijednosti kreatin kinaze (CK) u serumu. Razlika u kliničkom izražaju mogla bi se objasniti alternativnim prekrajanjem, kompenzacijom drugim metaboličkim putevima ili subjektivnom tolerancijom napora, motivacijom i razlikama u prehrani. (16) Pacijenti na testu opterećenja mišića pri kojem se mišići podlaktice dovedu u hipoksemične uvjete (test ishemijske podlaktice), za razliku od zdravih pojedinaca, ne pokazuju porast vrijednosti amonijaka u venskoj krvi. Biopsijom mišića moguće je dokazati smanjenu aktivnost AMP-DA, koja u primarnom manjku enzima bude manja od 2 % kontrolnih vrijednosti. Peroralna terapija ribozom u dozi 2 – 67 g/dan poboljšava izdržljivost i snagu mišića. Pacijentima se savjetuje vježbanje s oprezom kako bi se izbjegla rabdomioliza. (9, 17)

### 3.2 MANJAK HIPOKSANTIN-GVANIN-FOSFORIBOZIL-TRANSFERAZE

Bolest koju uzrokuje manjak hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaze (HPRT) nasljeđuje se X-vezano recesivno. Do danas je poznato više od 300 različitih patoloških mutacija gena *HPRT1* koji kodira za navedeni enzim, a nalazi se na dugom kraku X kromosoma. (19) Posljedično gotovo svi pacijenti su osobe muškog spola. Heterozigotne nositeljice mutiranog gena su zdrave, no razvoj bolesti je opisan i u žena kao posljedica nasumične inaktivacije zdravog X kromosoma. (20) Sve osobe s manjkom HPRT pojačano stvaraju mokraćnu kiselinu što dovodi do hiperuricemije, hiperurikozurije, gihta, urolitijaze praćene hematurijom i učestalim infekcijama mokraćnog sustava te bubrežnog zatajenja. Uz simptome i znakove zahvaćenosti mokraćnog sustava, postoji spektar simptoma neurološkog sustava te poremećaji ponašanja. Prijašnja podjela na dvije skupine temeljena je na ostatnoj aktivnosti enzima, međutim nova podjela temelji se na kliničkoj slici. Prvu skupinu predstavlja sindrom Lesch-Nyhan (LNS, od engl. *Lesch-Nyhan syndrome*), a drugu hiperuricemija povezana s HPRT s neurološkim obilježjima (HRND, od engl. *HPRT-related hyperuricemia with neurological disability*). Treću skupinu predstavlja

hiperuricemija povezana s HPRT (HRH, od engl. *HPRT-related hyperuricemia*), koja se naziva i sindrom Kelley-Seegmiller. (11)

LNS je najteži i najčešći poremećaj koji nastaje uslijed potpunog manjka HPRT. Procjenjuje se da se pojavljuje u 1/235 000 (Španjolska) do 1/380 000 (Kanada) živorođene djece. Djeca se rađaju iz urednih trudnoća, a prvu kliničku sumnju na bolest moguće je postaviti u dojenačko doba na temelju razvojnog zaostajanja i pojave kristala urata narančaste boje na pelenama. (8, 19) Simptomi mokraćnog sustava su hematurija i učestale uroinfekcije zbog nastanka uratnih kamenaca, a s vremenom se može razviti uratna nefropatija i zatajenje bubrega. Neurološki simptomi su: ponavljajuće nevoljne kretnje poput grimasiranja, ekstrapiramidni simptomi (koreoatetozna, balizmi, opistotonus, dizatrija, distonija), znakovi zahvaćanja kortikospinalnog puta (spastičnost, hiperrefleksija), hipotonija, zaostajanje u psihomotoričkom razvoju, intelektualne teškoće i poremećaji hoda pa su gotovo svi pacijenti samostalno nepokretni i ovisni o invalidskim kolicima. Patofiziološki mehanizmi nastanka neuroloških simptoma su još uvijek nejasni, međutim uočene su promjene dopaminergičkog sustava bazalnih ganglija. (19) Ekspresija HPRT je puno viša u mozgu naspram ostalih tkiva, a enzim pokazuje maksimalnu aktivnost upravo u bazalnim ganglijima. Nedavno istraživanje na animalnim modelima dovelo je do zaključka da bi poremećaj energetskog metabolizma mitohondrija mogao biti povezan s razvojem neuroloških simptoma. (21) Karakteristično obilježje LNS-a je sklonost samoozljeđivanju. Očituje se kao nagon pacijenta da si grize usne, prste i jezik što često rezultira automutilacijama. Osjet boli je očuvan i pacijenti osjećaju olakšanje ako su zaštićeni od samoozljeđivanja. Opisano ponašanje je opsesivno-kompulzivnog karaktera. Druge manifestacije poremećaja ponašanja su impulzivnost, agresivnost, vrištanje i udaranje glavom o predmete. Čest je nalaz megaloblastične anemije koja ne odgovara na terapiju folatima. (13, 22) Za kontrolu hiperuricemije uspješno se primjenjuje terapija za snižavanje mokraćne kiseline. Najčešće se koriste inhibitori ksantin-oksidade, od kojih je najšire u upotrebi alopurinol. Drugi lijek koji se često koristi je febuksostat, selektivni inhibitor ksantin-oksidade, koji za razliku od alopurinola nije analog purina. Oba lijeka su se pokazala učinkovitim i sigurnim u liječenju pedijatrijskih pacijenata s hiperuricemijom. (23) Suzbijanju hiperuricemije i njenih posljedica dodatno pridonose obilna hidracija, alkalizacija urina, smanjen unos purina hranom i urološko

zbrinjavanje kamenaca mokraćnog sustava. Fizikalna terapija pomaže u sprječavanju kontraktura. Injekcije botulinum toksina mogu se koristiti za simptome teške distonije. Spastičnost se kontrolira mišićnim relaksansima i benzodijazepinima čije je anksiolitičko djelovanje dodatna prednost. Naime, anksioznost može pogoršati ponašajne i ekstrapiramidne simptome. Za poremećaje ponašanja se koristi metoda pozitivnog potkrepljenja u svrhu poticanja željenog ponašanja. (22) Neki pacijenti su dobro reagirali na terapiju S-adenozil-metioninom u vidu smanjenog samoozljeđivanja, no ova vrsta liječenja još nije ušla u rutinsku praksu. (11) Samoozljeđivanje se sprječava fizičkim barijerama poput štitnika za zube i zaštita za ruke da ih pacijenti ne mogu dohvatiti ustima. Uz svu navedenu terapiju, očekivano trajanje života je i dalje kratko. Većina pacijenata umire u trećem i četvrtom desetljeću života najčešće zbog pneumonije i drugih infekcija. (19)

Hiperuricemija povezana s HPRT s neurološkim obilježjima (HRND) razlikuje se od LNS po tome što nema poremećaja ponašanja. Neurološki simptomi variraju od težih do blažih, a dio pacijenata može samostalno hodati. Osobe koje boluju od hiperuricemije povezane s HPRT (HRH) nemaju neuroloških simptoma ni poremećaje ponašanja, već samo simptome povezane s pojačanom proizvodnjom mokraćne kiseline. (19) Procjenjuje se da je djelomični manjak HPRT uzrokom jednog od 200 slučajeva gihta u svijetu. (21) Oba poremećaja se liječe alopurinolom ili drugim lijekovima za snižavanje mokraćne kiseline, obilnom hidracijom i smanjenim unosom purina hranom.

Laboratorijski nalazi pacijenata iz svih triju skupina manjka HPRT pokazuju povišene vrijednosti mokraćne kiseline i hipoksantina u urinu i plazmi te ksantina u urinu. (14) Pacijenti sa LNS imaju gotovo nemjerljivu aktivnost HPRT u eritrocitima, dok je kod HRH aktivnost enzima snižena. Razlike su vidljive i u rezultatima testa ugradnje hipoksantina u nukleotide adenina u fibroblastima. Tako je ugradnja manja od 1,2 % od normalne vrijednosti kod LNS, 1,2 – 10 % od normalne vrijednosti kod HRND, a 10 – 55 % od normalne vrijednosti kod HRH. (9)

### 3.3 MANJAK KSANTIN-OKSIDAZE

Izolirani manjak ksantin-oksidge (XO) uzrokuje ksantinuriju tip I, prvu opisanu bolest iz skupine poremećaja metabolizma purina i pirimidina. Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno i posljedica je mutacije gena *XDH* koji je smješten na kratkom kraku drugog kromosoma. Kombinirani manjak ksantin-oksidge i aldehid-oksidge dovodi do ksantinurije tip II. (14) U oba poremećaja uslijed manjka aktivnosti enzima gotovo da ne postoji stvaranje mokraćne kiseline što je praćeno nakupljanjem hipoksantina i ksantina u plazmi i urinu. Ksantin je teško topljiv spoj i ima sklonost kristaliziranja pa se njegovi kristali talože u mokraćnom sustavu uzrokujući urolitijazu s komplikacijama poput učestalih mokraćnih infekcija, hematurije i zatajenja bubrega. Taloženje ksantina u mekim tkivima može dovesti do miopatije, artropatije i duodenalnih ulkusa. Težina kliničke slike u pacijenata je varijabilna, a 20 % njih nema nikakve simptome. (24) S obzirom da se ksantinurija tip I i tip II klinički ne mogu razlikovati, ranije se koristio test opterećenja alourinolom. (11) Danas se dijagnoza nakon sumnje postavljene na temelju kliničke slike i karakterističnih laboratorijskih nalaza, potvrdi dokazom patogene varijante gena, a rjeđe nalazom smanjene aktivnosti XO u plazmi ili biopstatima jetre i crijeva. Pacijentima se preporuča smanjenje unosa purina hranom i obilna hidracija. Alkalizacija urina ovdje nije korisna zato što pH nema utjecaja na topljivost ksantina. (9, 25)

Ksantinuriju tip III uzrokuje kombinirani manjak ksantin-oksidge, aldehid-oksidge i sulfit-oksidge zbog manjka molibdenskog kofaktora (MoCD, od engl. *molybdenum cofactor deficiency*) potrebnog za normalnu aktivnost navedenih enzima. Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno. Poremećaj se dijeli u tri grupe: MoCD tipa A (gen *MOCS1*), MoCD tipa B (gen *MOCS2*) i MoCD tipa C (gen *GPHN*), od kojih je najčešći – MoCD tipa A. Klinička slika je potpuno drukčija i značajno teža od one u tipu I i II zbog neurodegenerativnog tijeka sa smrtnim ishodom u ranom djetinjstvu, uglavnom zbog infekcija donjeg dišnog sustava i epileptičkih napadaja. (26, 27) Neurološki simptomi su neonatalne konvulzije, poteškoće hranjenja, mioklonus, aksijalna hipotonija, hipertonija udova, zaostajanje u psihomotoričkom razvoju, mikrocefalija, demijelinizacija bijele tvari i difuzna cerebralna atrofija. Mogu biti prisutne i anomalije oka – dislokacija leće, sferofakija, kolobom šarenice, nistagmus. Uz laboratorijske nalaze koji se vide u tipu I i II ksantinurije, pacijenti imaju povišene vrijednosti sulfita, tiosulfata, S-sulfocisteina i taurina u urinu. (11)

MoCD tipa A se liječi davanjem cikličkog piranopterin-monofosfata (cPMP) što dovodi do poboljšanja neuroloških simptoma i duljeg preživljenja. Specifične terapije za MoCD tipa B i C u ovom trenutku nema, no kao potporna terapija se preporučaju smanjenje unosa purina hranom i obilna hidracija. (28)

### 3.4 MANJAK ADENOZIN-DEAMINAZE 1

Manjak adenzin-deaminaze 1 (ADA 1) uzrokuje tešku kombiniranu imunodeficijenciju uslijed manjka adenzin-deaminaze (ADA-SCID, od engl. *adenosine deaminase severe combined immunodeficiency*) – podvrstu teške kombinirane imunodeficijencije (SCID, od engl. *severe combined immunodeficiency*), koja se nasljeđuje autosomno recesivno. Otprilike 10 – 15 % svih slučajeva SCID-a uzrokovano je manjkom ADA. Procijenjena učestalost bolesti u Europi iznosi od 1/375 000 do 1/660 000. (29) Gen *ADA* koji kodira istoimeni enzim smješten je na dugom kraku dvadesetog kromosoma. (14) Uslijed teške T i B-stanične limfopenije te manjka NK-stanica, većina pacijenata razvije ponavljajuće oportunističke infekcije unutar prvih šest mjeseci života koje mogu biti životno ugrožavajuće. Neurološki simptomi, koji se javljaju nešto kasnije, su intelektualne teškoće, hiperaktivnost, poremećaj pažnje, spastičnost, nistagmus i senzorineuralna gluhoća. 15 – 20 % osoba s manjkom ADA razvije blažu kliničku sliku u kasnijoj dobi, najčešće tijekom prvog desetljeća, no opisani su slučajevi razvoja bolesti i u odrasloj dobi. Kliničkom slikom dominiraju infekcije respiratornog sustava. Uočeni su i asimptomatski slučajevi djelomičnog manjka ADA kod kojih je aktivnost enzima u stanicama s jezgrom između 2 % i 50 % normalne vrijednosti. (30)

Kao posljedica manjka enzima ADA dolazi do nakupljanja dATP-a čije se povišene vrijednosti laboratorijski mogu dokazati u eritrocitima. Nadalje, u urinu i plazmi su povišene vrijednosti deoksiadenozina, koncentracije imunoglobulina u plazmi su snižene, a kod nekih pacijenata se nađu povišene aminotransferaze. Mjerenje enzimske aktivnosti važno je pri postavljanju dijagnoze, tako osobe s manjkom ADA pokazuju izrazito smanjenu (<1 %) ili nikakvu aktivnost ADA u eritrocitima. (31)

Bez liječenja smrtni ishod nastupa rano, većinom unutar prve godine života.

(9) Danas postoji više uspješnih terapijskih mogućnosti za ADA-SCID. Inicijalno liječenje uključuje antibiotsko zbrinjavanje infekcija i enzimsku nadomjesnu terapiju dok se čeka daljnje liječenje. Prva opcija liječenja je alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica (HSCT, od engl. *hematopoietic stem cell transplantation*) ako postoji HLA-podudaran donor iz obitelji. Transplantacijom se postiže dugoročna normalizacija imunosnog i metaboličkog sustava. Druga opcija je genska terapija autolognim krvotvornim matičnim stanicama (HSC-GT, od engl. *hematopoietic stem cell gene therapy*) putem gamaretrovirusa ili lentivirusa. Upravo je manjak ADA prva bolest u ljudi liječena autolognom genskom terapijom. Treća opcija je dugotrajno liječenje enzimskom nadomjesnom terapijom ako HSCT i HSC-GT nisu dostupne. Enzimska nadomjesna terapija se provodi jednom do dva puta tjedno intramuskularnim injekcijama adenzin-deaminaze modificirane polietilen-glikolom (PEG-ADA). Unutar par mjeseci od početka terapije poraste aktivnost adenzin-deaminaze u plazmi, broj T i B-limfocita se poveća te se normalizira proizvodnja inumoglobulina. (31) Kako je manjak ADA bolest s dobrim opcijama liječenja, a bez njega se razviju teške posljedice, osmišljen je novorođenački probir (engl. *newborn screening*) za tešku kombiniranu imunodeficijenciju iz suhe kapi krvi. Probir se trenutno provodi u Sjedinjenim Američkim Državama i drugim zemljama, uključujući i neke europske, dok u Republici Hrvatskoj SCID još nije uvršten u program novorođenačkog probira. (32)



**Tablica 2.** Poremećaj metabolizma purina. Tablica izrađena prema izvorima (3, 8, 9, 11, 13–15, 33, 34).

<b>Biosinteza de novo</b>					
<b>Ime bolesti</b>	<b>Biokemijski poremećaj</b>	<b>Gen</b>	<b>Klinička slika</b>	<b>Laboratorijski parametri</b>	<b>Terapija</b>
<b>Povećana aktivnost fosforibozil-pirofosfat-sintetaze</b>	Superaktivnost fosforibozil-pirofosfat-sintetaze (PRPPS)	<i>PRPS1</i>	Muški hemizigoti: giht, urolitijaza, intelektualne teškoće, hipotonija, senzorneuralna gluhoća Ženski heterozigoti: giht	↑↑ mokraćna kiselina u urinu i plazmi ↑ hipoksantin u urinu ↑ PRPP u eritrocitima ↑ aktivnost PRPPS u fibroblastima i eritrocitima	Alopurinol ili drugi lijekovi za snižavanje urata, alkalizacija urina, obilna hidracija, prehrana siromašna purinima, protuupalni lijekovi
<b>Pojačana ekspresija PRPPS bez neuroloških simptoma</b>	Pojačana ekspresija PRPPS	<i>PRPS1</i>	Prekomjerno stvaranje mokraćne kiseline bez neuroloških simptoma	Normalna do povišena aktivnost PRPPS u eritrocitima	Alopurinol ili drugi lijekovi za snižavanje urata, alkalizacija urina, obilna hidracija, prehrana siromašna purinima
<b>X-vezana nesindromska senzorneuralna gluhoća</b>	Blagi manjak PRPPS		Senzorneuralna gluhoća		Nema
<b>X-vezana Charcot-Marie-Tooth tip 5 (CMTX5)</b>	Srednje teški manjak PRPPS	<i>PRPS1</i>	Trijada simptoma: gluhoća, periferna neuropatija, hipotonija	Niska ili nepostojeća aktivnost PRPPS u fibroblastima, eritrocitima ili leukocitima	

<b>Sindrom Arts</b>	Teški manjak PRPPS		Trijada simptoma: gluhoća, periferna neuropatija, hipotonija Dodatno: ataksija, intelektualne teškoće, razvojno zaostajanje, rekurentne infekcije, atrofija optikusa		Moguć terapijski učinak per os terapije S-adenozilmetioninom
<b>Manjak fosforibozil-aminoimidazol-karboksilaze/fosforibozil-aminoimidazol-sukcinokarboksiamid-sintetaze</b>	Manjak fosforibozil-aminoimidazol-karboksilaza/fosforibozil-aminoimidazol-sukcinokarboksiamid-sintetaze (PAICS)	<i>PAICS</i>	Intrauterini zastoj rasta i prirođene malformacije (malformacije kostura, dismorfija lica, atrezija hoana, hipoplazija pluća, atrezija jednjaka)	-	Nema
<b>1) ADSL neonatalni oblik 2) ADSL tip II 3) ADSL tip III</b>	Manjak adenilosukcinaze (ADSL)	<i>ADSL</i>	1) encefalopatija, epileptički napadaji, hipotonija, smrtni ishod 2) epileptički napadaji, zaostatak u psihomotoričkom razvoju, obilježja iz spektra autizma 3) zaostatak u psihomotoričkom razvoju	1) omjer S-Ado/SAICAr <1 2) omjer S-Ado/SAICAr ≈1 3) omjer S-Ado/SAICAr ≥2 ↓↓↓ aktivnost ADSL u eritrocitima ↑↑ S-Ado u urinu, plazmi i likvoru ↑ SAICAr u plazmi i urinu	Potporna, adenin i riboza
<b>AICA-ribozidurija</b>	Manjak AICAR-transformilaza/IMP-ciklohidrolaze (ATIC)	<i>ATIC</i>	Intelektualne teškoće, sljepoća, dismorfija, epileptički napadaji	↑↑↑ AICAR, SICAr i S-Ado u urinu ↓↓↓ aktivnost ATIC u fibroblastima	Nema
<b>Distalna miopatija-5</b>	Manjak mišićne	<i>ADSS1</i>	Miopatija distalnih mišića,	↑ CK	Nema

<b>(MPD5)</b>	adenilosukcinat-sintaze (ADSS)		izraženije nogu, atrofija, slabost mišića lica, hipertrofija lijeve klijetke, respiratorna insuficijencija, fetalna akinezija	Difuzna masna infiltracija mišića na MRI	
<b>Autosomno</b>					
<b>dominantni pigmentni retinitis i Leberova kongenitalna amauriza</b>	Disregulacija IMP-dehidrogenaze (IMPDH)	<i>IMPDH1</i>	Degeneracija retine	Normalna aktivnost IMPDH	Nema
<b>Katabolički put</b>					
<b>Ime bolesti</b>	<b>Biokemijski poremećaj</b>	<b>Gen</b>	<b>Klinička slika</b>	<b>Laboratorijski parametri</b>	<b>Terapija</b>
<b>Miopatija uslijed manjka AMP-DA</b>	Manjak adenzin-monofosfat-deaminaze 1 (AMP-DA 1)	<i>AMPD1</i>	Mišićna slabost inducirana tjelesnom aktivnosti, mijalgija, grčevi mišića	↑ CK u plazmi ↓ aktivnost AMP-DA u mišićima	Riboza, ksilitol
<b>Pontocerebelarna hipoplazija tip 9 (teži oblik)</b> <b>Autosomno recesivna spastična paraplegija tip 63 (blaži oblik)</b>	Manjak adenzin-monofosfat-deaminaze 2 (AMP-DA 2)	<i>AMPD2</i>	Zaostajanje u psihomotoričkom razvoju, epileptički napadaji, dismorfija, mikrocefalija	↓↓↓ aktivnost AMP-DA 2 u plazmi	Nema
<b>Manjak eritrocitne adenzin-monofosfat-</b>	Manjak eritrocitne adenzin-monofosfat-	<i>AMPD3</i>	Nema klinički značaj	Nema	-

<b>deaminaze 3</b>	deaminaze 3 (AMP-DA3)				
<b>Teška kombinirana imunodeficijencija (ADA-SCID)</b>	Manjak adenzin-deaminaze 1 (ADA 1)	<i>ADA</i>	Rani nastup u dojenčadi: SCID, limfopenija, rekurentne infekcije, splenomegalija, razvojno zaostajanje Kasniji nastup iza 1. godine: CID, kronične infekcije pluća	↑↑ deoksiadenozin u urinu ↑↑↑ dATP u eritrocitima ↓ imunoglobulini ↓↓↓ aktivnost ADA u eritrocitima	Transplantacija koštane srži, genska terapija krvotvornim matičnim stanicama, enzimska nadomjesna terapija
<b>Poliarteritis nodoza s početkom u djetinjstvu</b>	Manjak adenzin-deaminaze 2 (ADA 2)	<i>ADA2</i>	Poliarteritis nodoza	↓ aktivnost ADA2 u plazmi hipogamaglobulinemija, limfopenija	Nema
<b>Autosomno dominantna anemija, Diamond–Blackfan anemija (DBA)</b>	Superaktivnost adenzin-deaminaze (ADA)	nepoznat	1) Kongenitalna aplastična anemija 2) Nesferocitna hemolitička anemija, splenomegalija	1) ↑ aktivnost ADA u eritrocitima 2) ↑ mokraćna kiselina u plazmi ↑↑↑ aktivnost ADA u eritrocitima	Deoksikoformicin
<b>Autosomno recesivna T-stanična imunodeficijencija</b>	Manjak purin-nukleozid-fosforilaze (PNP)	<i>PNP</i>	2/3 pacijenata: rani nastup – epilepsija, razvojno zaostajanje, ataksija, intelektualne teškoće; kasniji nastup – T-stanična imunodeficijencija 1/3 pacijenata: autoimna hemolitička anemija, idiopatska trombocitopenična purpura, SLE	↑ deoksigvanozin i deoksiinozin u plazmi ↑↑ deoksigvanozin i deoksiinozin u urinu ↓ mokraćna kiselina u urinu i plazmi ↓↓↓ aktivnost PNP u eritrocitima	Potporno, transplantacija koštane srži

<b>Ksantinurija tip I</b>	Manjak ksantin- oksidaze (XO)	<i>XDH</i>	Taloženje ksantina u mokraćnom sustavu (kamenci, urinarne infekcije, zatajenje bubrega) i mišićima (miopatija)	↑ hipoksantin i ksantin u plazmi ↑↑ hipoksantin i ksantin u urinu ↓ mokraćna kiselina u plazmi i urinu	Obilna hidracija, prehrana siromašna purinima
<b>Ksantinurija tip II</b>	Manjak molibden- kofaktor-sulfuraze (MOCOS, kombinirani manjak XO i AOX)	<i>MOCOS</i>	Isto kao ksantinurija tip I	Isto kao gore	Isto kao gore
<b>Kasantinurija tip III, manjak molibdenskog kofaktora, tri grupe: MoCD A, MoCD B, MoCD C</b>	Kombinirani manjak ksantin-oksidaze (XO), aldehid- oksidaze (AOX) i sulfid-oksidaze	<i>MOCS1</i> <i>MOCS2</i> <i>GPHN</i>	Teški neonatalni oblik: epileptički napadaji, neurološki simptomi, autonomna disfunkcija Kasnija prezentacija: dislokacija leće, epilepsija	Isto kao i gore ↑ sulfiti, tiosulfat, S-sulfocistein i taurin u urinu	Isto kao gore MoCD tip A: liječenje cikličkim piranopterin- monofosfatom (cPMP)
<b>Rana infantilna epileptička encefalopatija tip 35</b>	Manjak inozin- trifosfataze (ITPaze)	<i>ITPA</i>	Infantilna encefalopatija, mikrocefalija, epilepsija, razvojno zaostajanje, kardiomiopatija, moguće i asimptomatski	↑ ITP i IDP u eritrocitima ↓ aktivnost ITPaze u eritrocitima	Nema
<b>Spasonosni put</b>					
<b>Ime bolesti</b>	<b>Biokemijski poremećaj</b>	<b>Gen</b>	<b>Klinička slika</b>	<b>Laboratorijski parametri</b>	<b>Terapija</b>
<b>1) sindrom Lesch- Nyhan</b>	Manjak hipoksantin- gvanin-fosforibozil-	<i>HPRT1</i>	1) Urolitijaza, giht, distonija, razvojno zaostajanje,	↑↑↑ mokraćna kiselina u urinu ↑↑ mokraćna kiselina u plazmi	Alopurinol ili drugi lijekovi za snižavanje

<b>2) Hiperuricemija povezana s HPRT s neurološkim obilježjima</b> <b>3) Hiperuricemija povezana s HPRT</b>	transferaze (HPRT)		megaloblastična anemija, intelektualne teškoće, samoozljeđivanje, ekstrapiramidni i piramidni simptomi 2) Bez samoozljeđivanja i blaži neurološki simptomi 3) Bez neuroloških simptoma i samoozljeđivanja	↑ hipoksantin u urinu i plazmi ↑ ksantin u urinu ↓↓↓ aktivnost HPRT u eritrocitima	urata, alkalizacija urina, obilna hidracija, prehrana siromašna purinima 1) benzodijazepini, mišićni relaksansi, injekcije botulinum toksina
<b>1) Dihidroksadeninurija tip I</b> <b>2) Dihidroksadeninurija tip II</b>	Manjak adenin-fosforibozil-transferaze (APRT)	<i>APRT</i>	Nefrolitijaza, urolitijaza, kristalurija, hematurija, infekcije mokraćnog sustava, zatajenje bubrega	↑ adenin u urinu ↑↑ 2,8-dihidroksadenin u urinu 1) Potpuni manjak aktivnosti APRT u eritrocitima 2) Djelomično snižena aktivnosti APRT u eritrocitima	Alopurinol ili drugi lijekovi za snižavanje urata, alkalizacija urina, obilna hidracija, prehrana siromašna purinima
<b>Manjak ADK</b>	Manjak adenzin-kinaze (ADK)	<i>ADK</i>	Teška progresivna encefalopatija, epilepsija, zaostajanje u psihomotoričkom razvoju, hipotonija, sensorineuralna gluhoća	↑ adenzin u urinu ↑ metionin, S-adenozil-metionin i S-adenozil-homocistein u plazmi i likvoru	Ograničen učinak dijete sa smanjenim unosom metionina
<b>Hemolitička anemija uslijed manjka adenilat-kinaze</b>	Manjak adenilat-kinaze 1 (AK1)	<i>AK1</i>	Nesferocitna hemolitička anemija s bazofilnim tjelešcima, intelektualne teškoće, zaostajanje u psihomotoričkom razvoju	↓↓↓ aktivnost AMPK u eritrocitima	Potporno, splenektomija
<b>Retikularna disgeneza uslijed</b>	Manjak adenilat-kinaze 2 (AK2)	<i>AK2</i>	Retikularna disgeneza, SCID, sensorineuralna gluhoća, smrtni	Leukopenija, limfopenija, agranulocitoza	Nema

<b>manjka AK2</b>			ishod unutar prvih par tjedana života	Nemjerljivi IgA i IgM Nema aktivnosti AK2 u eritrocitima	
<b>Sindrom deplecije mtDNA tip 3, hepatocerebralni oblik (MDS-3)</b>	Manjak deoksivanozin-kinaze (DGK)	<i>DGUOK</i>	Neonatalna disfunkcija jetre, nistagmus, hipotonija, encefalopatija, mitohondrijska miopatija	Hipoglikemija, laktacidoza, pokazatelji zatajenja jetre	Transplantacija jetre

### Prijenos urata

Ime bolesti	Biokemijski poremećaj	Gen	Klinička slika	Laboratorijski parametri	Terapija
<b>Obiteljska juvenilna hiperuricemična nefropatija tip 1 (FJHN1)</b>	Manjak uromodulina	<i>UMOD</i>	Giht, nefropatija, zatajenje bubrega, tubularna atrofija, kronični intersticijski nefritis	↑↑ mokraćna kiselina u plazmi ↓ frakcijsko izlučivanje mokraćne kiseline	Alopurinol ili drugi lijekovi za snižavanje urata, obilna hidracija, prehrana siromašna purinima
<b>FJHN tip 2</b>		<i>REN</i>			
<b>FJHN tip 3</b>		novi lokus			
<b>HNF1B</b>		<i>HNF1B</i>	Prirođene anomalije bubrega i mokraćnog sustava i MODY5		Sulfonilurea za liječenje dijabetesa

Kratice: ↑,↑↑,↑↑↑ – povišena vrijednost, ↓,↓↓,↓↓↓ – snižena vrijednost, CID – kombinirana imunodeficijencija (od engl. *combined immunodeficiency*), CK – kreatin kinaza, dATP – deoksiadenozin-trifosfat, IDP – inozin-difosfat, IMP – inozin-monofosfat, ITP – inozin-trifosfat, MODY5 – adultni dijabetes mladih (od engl. *maturity-onset diabetes of the young*) tip 5, MRI – magnetska rezonanca (od engl. *magnetic resonance imaging*), mtDNA – mitohondrijska DNA, S-Ado – sukcinil-adenozin, SAICAr – SAICA-ribozid (sukcinil-aminoimidazol-karboksiamid-ribozid), SCID – teška kombinirana imunodeficijencija (od engl. *severe combined immunodeficiency*), SLE – sistemski eritemski lupus (od engl. *systemic lupus erythematosus*)

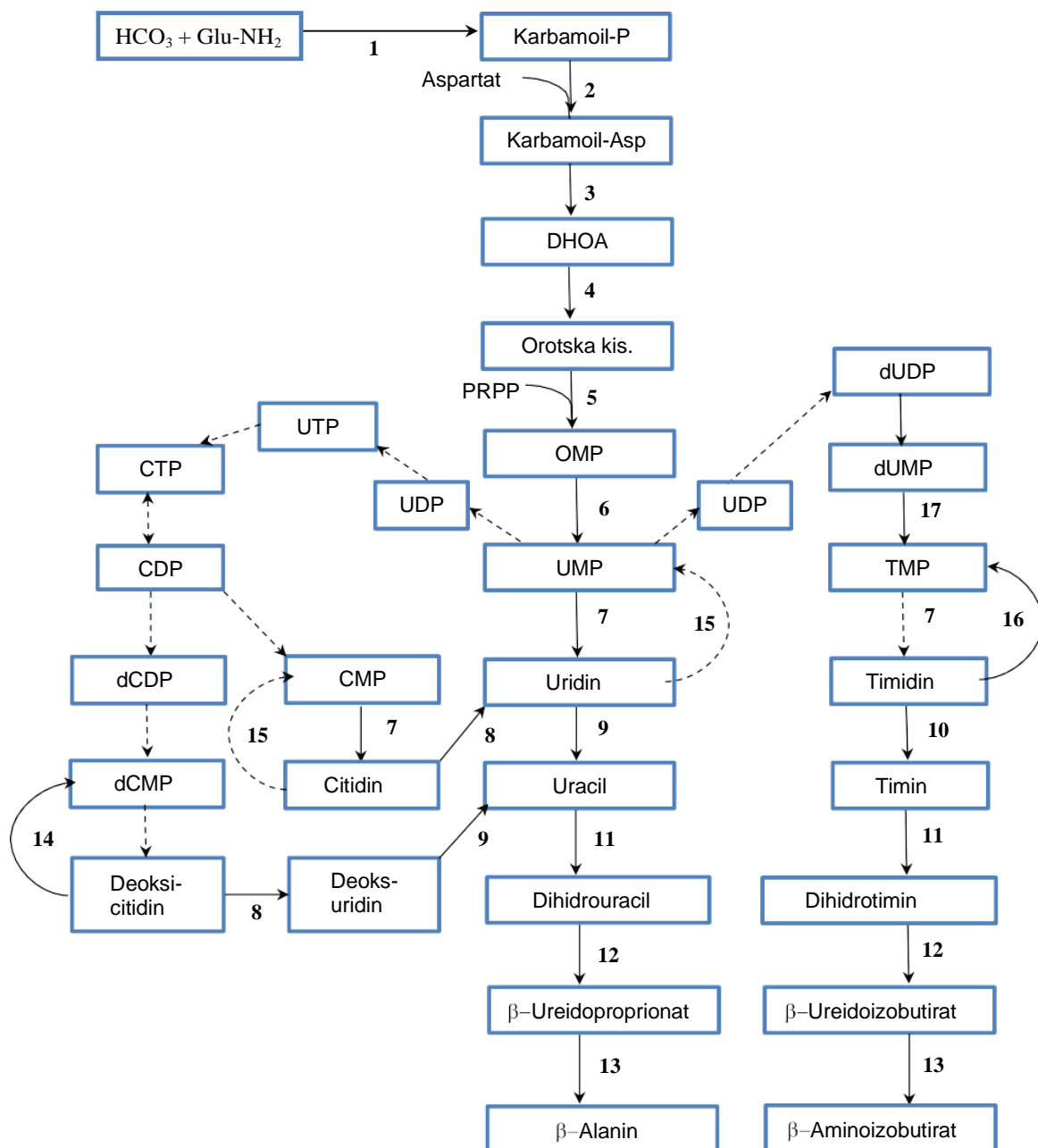
## 4. METABOLIZAM PIRIMIDINA

Metabolizam pirimidina, kao i purina, odvija se kroz tri metabolička puta: biosinteza *de novo*, katabolički put i spasonosni put (Slika 3). Nastanak pirimidinskih nukleotida spasonosnim putem energetski je povoljniji u odnosu na *de novo* sintezu, kao što je slučaj i sa sintezom purinskih nukleotida. (9)

### 4.1 BIOSINTEZA DE NOVO

Početak biosinteze pirimidina kreće od glutamina i  $\text{HCO}_3^-$  te završava stvaranjem nukleotida UMP. Prvu od 6 reakcija u nizu katalizira citoplazmatski enzim karbamoil-fosfat-sintetaza II (CPS II), za razliku od karbamoil-fosfat-sintetaze I (CPS I) koji se nalazi u mitohondriju i sudjeluje u ciklusu ureje. (1) Spomenuti enzim je dio multienzimskog kompleksa CAD koji katalizira prve tri reakcije *de novo* sinteze. Uz CPS II, aspartat-transkarbamoilaza (ACT) i dihidroorotaza (DHO) stvaraju trifunkcionalni protein CAD. Četvrtu reakciju u kojoj iz dihidroorotske kiseline (DHOA) nastaje orotska kiselina (OA) katalizira enzim dihidroorotat-dehidrogenaza (DHODH). Petu i šestu reakciju katalizira bifunkcionalni enzim uridin-monofosfat-sintetaza (UMPS, orotat-fosforibozil-transferaza OPRT/rotidilat-dekarboksilaza OMPDC), stvarajući tako UMP iz orotske kiseline preko međuprodukta rotidina-monofosfata (OMP). (35) Iz UMP-a nizom reakcija nastaju ostali pirimidinski nukleotidi, TMP i CMP. (36) Za sintezu su osim prekursora potrebni aspartat, ATP, PRPP,  $\text{NAD}^+$ , NADPH, glutamin i derivati folata. Regulacija sinteze pirimidina odvija se aktivacijom/inhibicijom prva dva enzima *de novo* sinteze. Prvi enzim CPS II je inhibiran UTP-om i pirimidinskim nukleotidima, dok ga PRPP aktivira. ATP aktivira drugi enzim sinteze ACT, a CTP ga inhibira. (1)





**Slika 3.** Shema metabolizma pirimidina. Enzimi biosinteze: 1= karbamoil-fosfat-sintetaza II, 2= aspartat-transkarbamoilaza, 3= dihidroorotaza (1, 2 i 3 čine multienzimski kompleks CAD), 4= dihidroorotat-dehidrogenaza, 5= orotat-fosforibozil-transferaza, 6= orotidilat-dekarboksilaza. Enzimi kataboličkog puta: 7= uridin-monofosfat-hidrolaza, 8= citidin-deaminaza, 9= uridin-fosforilaza, 10= timidin-fosforilaza, 11= dihidropirimidin-dehidrogenaza, 12= dihidropirimidinaza, 13=  $\beta$ -ureidopropionaza. Enzimi spasonosnog puta: 14= deoskicitidin-kinaza, 15= uridin/citidin-kinaza, 16= timidin-kinaza. Metaboliti: CDP= citidin-difosfat, CMP= citidin-monofosfat, CTP= citidin-trifosfat, dCDP= deoksicitidin-difosfat, dCMP= deoksicitidin-monofosfat, dUDP= deoksiuridin-difosfat, dUMP= deoksiuridin-monofosfat, DHOA= dihidroorotska kiselina, Glu-NH<sub>2</sub>= glutamin HCO<sub>3</sub>= hidrogenkarbonat,

karbamoil-P= karbamoil-fosfat, karbamoil-Asp= karbamoil-asparaginska kiselina, OMP= orotidin-monofosfat, PRPP= fosforibozil-pirofosfat, TMP= timidin-monofosfat, UDP= uridin-difosfat, UMP= uridin-monofosfat, UTP= uridin-trifosfat. Preuzeto i modificirano iz Balasubramaniam i sur. (2014.). (37)

## 4.2 KATABOLIČKI PUT

Krajnji produkti razgradnje pirimidina su  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\beta$ -alanin i  $\beta$ -aminoizobutirat. Vrlo su dobro topljivi u vodi, za razliku od mokraćne kiseline koja nastaje razgradnjom purina. (1) Nukleotidi CMP, UMP i TMP su početni supstrati za katabolički put. (9) UMP se prevodi u uridin reakcijom koju katalizira enzim uridin-monofosfat-hidrolaza (UMPH), dok se citidin prevodi u uridin uz pomoć enzima citidin-deaminaze (CDA). dUMP u reakciji kataliziranoj timidilat-sintazom (TS) prelazi u TMP, a da bi reakcija tekla neometano potrebni su derivati folata. (1) Enzim timidin-fosforilaza (TP) katalizira pretvorbu deoksitimidina u timin i doksiuridina u uracil. Pirimidinske baze uracil i timin reakcijom kataliziranom enzimom dihidropirimidin-dehidrogenaza (DPD) prelaze u dihidrouracil i dihidrotimin – koji su supstrati za iduću reakciju kataliziranu enzimom dihidropirimidinazom (DHP) kojom nastaju  $\beta$ -ureidopropionat i  $\beta$ -ureidoizobutirat, supstrati za završnu reakciju katabolizma pirimidina kataliziranu enzimom  $\beta$ -ureidopropionaza (UP), a kojom nastaju produkti  $\beta$ -alanin i  $\beta$ -aminoizobutirat. (37)

## 4.3 SPASONOSNI PUT

Pirimidinski nukleozidi se spasonosnim reakcijama prevode u nukleotide. Fosforilacijske reakcije kataliziraju enzimi kinaze: timidin, uridin i citidin kinaza stvarajući tako TMP, UMP i CMP iz timidina, uridina i citidina. (9) Enzim *de novo* sinteze OPRT sudjeluje u spasonosnom putu katalizirajući pretvorbu orotske kiseline u OMP. (1)

## 5. POREMEĆAJ METABOLIZMA PIRIMIDINA

Svi trenutno poznati poremećaji metabolizma pirimidina su rijetki i nasljeđuju se autosomno recesivno. Opisani su poremećaji enzima koji sudjeluju u sva tri metabolička puta pirimidina, biosinteza *de novo*, katabolički put i spasonosni put. (14, 15) U spomenutim poremećajima većina zahvaćenih enzima ima smanjenu aktivnost s iznimkom citosolne 5'-nukleotidaze koja uzrokuje razvoj simptoma uslijed superaktivnosti. (9, 38) Posljedično promijenjenoj aktivnosti enzima metaboličkih puteva pirimidina nastaju raznovrsne kliničke slike. Pacijenti se najčešće prezentiraju anemijom (megaloblastična, hemolitička i aplastična), epilepsijom, promjenama tonusa mišića (hipertonus i hipotonus), mikrocefalijom, intelektualnim teškoćama, oftalmološkim poremećajima i prirođenim malformacijama. (37) Nuspojave na terapiju pirimidinskim analogima također su povezane s poremećajima metabolizma pirimidina. Promjene u regulaciji metabolizma pirimidina su opisane unutar malignih tkiva. (39) Prirođeni poremećaji metabolizma pirimidina imaju nespecifičnu kliničku sliku pa se na dijagnozu može posumnjati temeljem odstupanja u laboratorijskim nalazima, a potvrdi se dokazom patoloških mutacija u genima povezanim s metabolizmom pirimidina. (9, 40) Za sada je moguće liječiti tri poremećaja metabolizma pirimidina: nasljedna orotska acidurija i rana epileptička encefalopatija zbog manjka multifunkcionalnog enzima CAD se uspješno liječe uridinom, a mitohondrijska neurogastrointestinalna encefalopatija (MNGIE, od engl. *mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy*) se liječi alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica, dok je enzimska nadomjesna terapija u fazi kliničkih ispitivanja. (37) Pojedini enzimski poremećaji, klinička slika, karakteristični laboratorijski nalazi i terapija su navedeni u tablici 3. Značajniji poremećaji bit će opisani u daljnjem tekstu.

### 5.1 NASLJEDNA OROTSKA ACIDURIJA

Manjak bifunkcionalnog enzima *de novo* biosinteze pirimidina, uridin-monofosfat-sintaze (UMPS, orotat-fosforibozil-transferaza OPRT/rotidilat-dekarboksilaza OMPDC) uzrokuje nasljednu orotsku aciduriju. Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno. (41) Gen *UMPS* se nalazi na dugom kraku trećeg kromosoma,

a bolest uzrokuju mutacije koje rezultiraju sintezom enzima smanjene stabilnosti. (9, 14) Opisana su tri tipa nasljedne orotske acidurije čija se podjela temelji na omjeru orotata i orotidina u urinu. Tako je kod tipa I omjer orotat/orotidin veći od 10, kod tipa II omjer je manji od 10, a veći od 1, dok je kod tipa III omjer približno jednak 1. (37) Povišeno izlučivanje orotske kiseline u urinu je prisutno u sva tri tipa bolesti, a za potvrdu dijagnoze se, osim genske analize, može učiniti mjerenje enzimske aktivnosti u eritrocitima. (9, 41)

Tip I nasljedne orotske acidurije posljedica je značajno smanjene aktivnosti UMPS-a jer zahvaća obje komponente bifunkcionalnog enzima, OPRT i OMPDC. (37) Za kliničku sliku je karakteristična makrocitna hipokromna megaloblastična anemija koja se često javlja u prvim mjesecima nakon rođenja i često bude prvi znak bolesti. Anemija ne odgovara na terapiju željezom, folnom kiselinom niti vitaminom B<sub>12</sub>. (9) Dodatno, pacijenti imaju razvojno zaostajanje, poremećaj stanične imunosti s posljedičnim čestim infekcijama i proljevom. (14) Budući da postoji masivno izlučivanje orotske kiseline urinom, česta je pojava kristalurije pa pacijenti mogu imati i mikrohematuriju. Pacijenti se uspješno liječe peroralnom terapijom uridin triacetatom što dovodi do regresije kliničkih i biokemijskih znakova bolesti. (9, 42)

Do sada je opisan jedan slučaj tipa II. Riječ je o inaktivaciji enzima OMPDC. Klinička slika je jednaka kao u tipu I, kao i visoke vrijednosti orotata u urinu. Razliku čini vrijednost urinom izlučenog orotidina koja je u ovom slučaju viša od one u tipu I, što rezultira manjim omjerom orotat/orotidin. (41) Kao i kod tipa I, dugoročna peroralna terapija uridinom dovela je do kliničkog boljitka u opisanog pacijenta. (37)

Nasljedna orotska acidurija bez megaloblastične anemije (OAWA, od engl. *orotic aciduria without megaloblastic anemia*) predstavlja tip III. U ovoj bolesti inaktiviran je enzim OMPDC. (41) Klinička obilježja su abnormalnosti živčanog sustava i zaostajanje u razvoju bez karakteristične megaloblastične anemije. Trenutno ne postoji uspješna terapija za tip III nasljedne orotske acidurije. (37)

Osobe koje su heterozigoti za patogene mutacije gena UMPS imaju blagu izoliranu orotsku aciduriju bez kliničkog značaja. (43)

## 5.2 MANJAK DIHIDROPIRIMIDIN-DEHIDROGENAZE

Potpuni manjak dihidropirimidin-dehidrogenaze (DPD) očituje se u dječjoj dobi kliničkom slikom epilepsije i zaostajanjem u psihomotoričkom razvoju. (9) Nadalje, kod nekih pacijenata je prisutna i mikrocefalija, autizam, hipotonija ili hipertonija, hiperrefleksija, hiperaktivnost, abnormalni pokreti oka i intelektualne teškoće. (14) Međutim, opisani su i asimptomatski slučajevi. (37) Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno, a gen *DPYD* čija mutacija uzrokuje nastanak bolesti se nalazi na kratkom kraku prvog kromosoma. (14) Druga imena bolesti su timin-uracilurija, pirimidinurija i  $\beta$ -hidroksiacidurija što je odraz povišenih vrijednosti pirimidinskih metabolita timina i uracila u urinu i plazmi te 5-OH-metiluracila u urinu. (1, 37) Manjak enzimske aktivnosti moguće je dokazati u fibroblastima, stanicama jetre i leukocitima. Za sada ne postoji uspješna terapija za pacijente s pirimidinurijom. (9)

Prvi simptomi djelomičnog manjka DPD-a uglavnom budu prepoznati u odrasloj dobi. Naime, pacijenti koji su heterozigoti, nositelji najčešće mutacije gena *DPYD*, IVS14+1G>A, pokazuju toksičnu reakciju na terapiju pirimidinskim analogom 5-FU. 5-FU se često koristi kao kemoterapeutik u svrhu liječenja kolorektalnog karcinoma, karcinoma dojke i drugih solidnih karcinoma. Više od 80 % primijenjenog 5-FU se katabolizira uz pomoć enzima DPD. Toksična reakcija ovisi o dozi fluorouracila, a klinička slika uključuje neutropeniju, stomatitis, proljev i neurološke simptome koji se prestankom uzimanja 5-FU povlače. (44, 45)

## 5.3 MANJAK TRIFUNKCIONALNOG PROTEINA CAD

Multienzimski kompleks CAD čine tri enzima *de novo* biosinteze pirimidina: CPS II, ACT i DHO. (46) Trifunkcionalni protein je kodiran genom *CAD* koji se nalazi na kratkom kraku drugog kromosoma. Patološke bialelne mutacije gena uzrokuju ranu infantilnu epileptičku encefalopatiju (EIEE-50, od engl. *type 50 early infantile epileptic encephalopathy*), bolest koja se nasljeđuje autosomno recesivno. (14) Prvi pacijent je opisan 2015. godine, a potom su opisani i drugi bolesnici. Danas se ovaj poremećaj svrstava u prirođene poremećaje glikozilacije (CDG, od engl. *congenital disorders of glycosylation*) zbog smanjenog stvaranja uridin-difosfata (UDP) nužnog za proces glikozilacije proteina. Gotovo svi pacijenti imaju anemiju s

anizopoikilocitozom, razvojno zaostajanje i epileptičku encefalopatiju s epileptičkim napadajima koje je teško kontrolirati. Nalazi magnetne rezonance nekih bolesnika pokazuju globalnu atrofiju velikog i malog mozga. (47) Dodatna klinička obilježja su hipotonija, poremećaji kretanja poput abnormalnosti hoda i hiperkinezija, poremećaj razvoja govora, intelektualne teškoće, otežano gutanje, razvojna regresija i rani smrtni ishod. Medijan pojave simptoma je dob od 15 mjeseci. Nakon postavljene sumnje na temelju kliničke slike nužno je genetsko testiranje za postavljanje dijagnoze jer nisu poznati specifični laboratorijski biljezi bolesti. (7) Kod djece koja imaju neobjašnjivo razvojno zaostajanje, anemiju i epilepsiju treba posumnjati na manjak multienzimskog kompleksa CAD kako bi se što prije započelo liječenje peroralnom terapijom uridinom koja se pokazala uspješnom jer u većine pacijenata dovodi do prestanka epileptičkih napadaja i normalizacije nalaza krvne slike. (7, 46–48)

#### 5.4 MANJAK TIMIDIN-FOSFORILAZE

Patološke mutacije gena *TYMP* koji kodira citoplazmatski enzim katabolizma pirimidina, timidin-fosforilazu (TP), rezultiraju sindromom MNGIE. (49) Bolest je progresivna i nasljeđuje se autosomno recesivno te pripada skupini mitohondrijskih bolesti. Uslijed manjka TP dolazi do prekomjernog nakupljanja timidina i deoksiuridina što remeti ravnotežu mitohondrijskih deoksinukleozid-trifosfata i posljedično dovodi do promjena mitohondrijske DNA (mtDNA). (50) Simptomi se uglavnom javljaju u drugom i trećem desetljeću života, a bolest je brzo progresivna. (37) Klasični simptomi bolesti su dismotilitet probavne cijevi, kaheksija vanjska oftalmoplegija, leukoencefalopatija i senzomotorna periferna neuropatija. (49) Uz navedene, još se javljaju i miopatija, arefleksija, ptoza, a nedavno je opisana pacijentica s Fanconijevim sindromom. (51) Od laboratorijskih nalaza valja istaknuti povišene vrijednosti timidina, deoksiuridina i laktata u plazmi te timidina, doksiuridina, timina i uracila u urinu. Pacijenti imaju enzimsku aktivnost TP u leukocitima ispod 10 % od kontrolnih vrijednosti. (37) Ultrastrukturnim pregledom bioptata mišića uočavaju se morfološke abnormalnosti mitohondrija, a biokemijski promjene aktivnosti enzima respiratornog lanca. (52) Postoji nekoliko terapijskih mogućnosti. U literaturi su opisani slučajevi poboljšanja nakon hemodijalize i peritonealne dijalize

koje bi kratkotrajno odstranile pirimidinske nukleotide iz cirkulacije. Više uspjeha ima alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica nakon čega se kod nekih pacijenata normalizira aktivnost TP i dolazi do kliničkog poboljšanja. Neželjene strane ovog terapijskog pristupa su mogućnost nastanka transplantacijske bolesti presatka protiv primatelja (GVHD, od engl. *graft versus host disease*) i odbacivanja presatka. Uspješan je bio i pokušaj ortotropne transplantacije jetre nakon čega je uslijedilo kliničko poboljšanje pacijenta. Enzimska nadomjesna terapija je u fazi kliničkih istraživanja, a prvi rezultati pokazuju oporavak aktivnosti TP, normalizaciju nukleotida u krvi i kliničko poboljšanje uz ovu terapiju. Genska terapija za sindrom MNGIE je trenutno u fazi pretkliničkih istraživanja. (50)

**Tablica 3.** Poremećaj metabolizma pirimidina. Tablica izrađena prema izvorima (8, 9, 14, 33, 37, 40, 47, 53).

<b>Biosinteza de novo</b>					
<b>Ime bolesti</b>	<b>Biokemijski poremećaj</b>	<b>Gen</b>	<b>Klinička slika</b>	<b>Laboratorijski parametri</b>	<b>Terapija</b>
<b>Rana infantilna epileptička encefalopatija (EIEE-50) (CAD-CDG)</b>	Manjak trifunkcionalnog proteina CAD	<i>CAD</i>	Epilepsija, razvojno zaostajanje, anemija s anizopoikilocitozom	-	Peroralna terapija uridinom
<b>Sindrom Miller, sindrom Genée-Wiedemann, postaksijalna akrofacijalna disostoza (POADS)</b>	Manjak dihidroorotat-dehidrogenaze (DHODH)	<i>DHODH</i>	Dismorfija, hipoplazija udova, koloboma oka, sindaktilija, mikrognatizam, rascjep nepca/usne, razvojna displazija kuka	↑ orotska kiselina u urinu ↑ dihidroorotat u plazmi	Nema
<b>Nasljedna orotska acidurija – tip I</b>	Manjak uridin-monofosfat-sintaze (UMPS)	<i>UMPS</i>	Makrocitna hipokromna megaloblastična anemija, kristalurija orotske kiseline, poremećaj stanične imunosti, razvojno zaostajanje	↑↑↑ orotska kiselina u urinu Omjer orotat/orotidin u urinu > 10 Nema aktivnosti OPRT u eritrocitoma	Peroralna terapija uridinom
<b>Nasljedna orotska acidurija – tip II</b>	Manjak orotidilat-dekarboksilaze (OMPDC, dio UMPS-a)	<i>UMPS</i>	Isto kao nasljedna orotska acidurija tip I	↑ orotska kiselina u urinu Omjer orotat/orotidin u urinu < 10 <1 % aktivnosti OPRT u eritrocitima	Peroralna terapija uridinom
<b>Tip III – nasljedna</b>	Manjak orotidilat-	<i>UMPS</i>	Neurološki simptomi	↑ orotska kiselina u urinu	Nema



<b>orotska acidurija bez megaloblastične anemije (OAWA)</b>	dekarboksilaze (OMPDC, dio UMPS-a)			Omjer orotat/orotidin u urinu $\approx$ 1 ↓ aktivnost OPRT u eritrocitima	
<b>Katabolički put</b>					
<b>Ime bolesti</b>	<b>Biokemijski poremećaj</b>	<b>Gen</b>	<b>Klinička slika</b>	<b>Laboratorijski parametri</b>	<b>Terapija</b>
<b>Hemolitička anemija zbog manjka UMP-hidrolaze</b>	Manjak uridin-monofosfat-hidrolaze 1 (UMPH1, 5'-nukleotidaza 1)	<i>NT5C3A</i>	Hemolitička anemija s bazofilnim tjelešcima, splenomegalja, razvojno zaostajanje, poteškoće u učenju	↑↑↑ pirimidinski nukleotidi u eritrocitima ↓↓↓ pirimidin 5'-nukleotidaza u eritrocitima	Potporne mjere povremenim transfuzijama krvi i splenektomija
<b>Pervazivni razvojni poremećaj povezan s nukleotidazom</b>	Superaktivnost citosolne 5'-nukleotidaze	Moguća mutacija, nije potvrđena <i>NT5C2</i>	Razvojno zaostajanje, epileptički napadaji, ataksija, rekurentne infekcije, obilježja iz spektra autizma	↓ mokraćna kiselina u urinu ↑ aktivnost citosolne 5'-nukleotidaze u fibroblastima	Terapija uridinom je smanjila učestalost epileptičkih napadaja i poboljšala razvoj, moguća učinkovitost terapije ribozom, UMP i CMP
<b>Autosomno recesivni hiper-IgM sindrom tip II</b>	Manjak aktivacijom-inducirane citidin-deaminaze (CDA)	<i>AICDA</i>	Rekurentne bakterijske infekcije (respiratorne i gastrointestinalne), limfoidna hiperplazija, autoimune i upalne bolesti	↓↓ serumski IgG i IgA Normalni ili povišeni serumski IgM	Nadomjesna terapija imunoglobulina, antibiotska profilaksa
<b>Mitochondrijska</b>	Manjak timidin-	<i>TYMP</i>	Dismotilitet crijeva, gastropareza,	↑ timidin i doksiuridin u	Hemodijaliza i

<b>nurogastrointestinalna encefalopatija (MNGIE)</b>	fosforilaze (TP)		malapsorpcija, kaheksija, neuropatija, leukoencefalopatija, arefleksija, miopatija, vanjska oftalmoplegija	urinu i plazmi ↑ timin i uracil u urinu ↑ laktati u plazmi ↓↓↓ aktivnost TP u leukocitima	transfuzija trombocita, alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica
<b>Timin-uracilurija, pirimidinurija, β-hidroksiacidurija (DPD)</b>	Manjak dihidropirimidin-dehidrogenaze (DPD)	<i>DPYD</i>	Potpuni manjak DPD: Epilepsija, razvojno zaostajanje, autizam, hipotonija, hipertonija, hiperaktivnost, abnormalni pokreti oka, mikrocefalija, intelektualne teškoće, moguće asimptomatski Djelomični manjak DPD: toksičnost 5-FU (neutropenija, stomatitis, proljev i neurološki simptomi)	↑↑ timin i uracil u plazmi ↑↑↑ timin i uracil u urinu ↑↑ 5-OH-metiluracil u urinu ↓ DHD u leukocitima	Potpuni manjak: nema Djelomični manjak: prestanak uzimanja 5-FU
<b>Dihidropirimidinurija</b>	Manjak dihidropirimidinaze (DPH)	<i>DPYS</i>	Intelektualne teškoće, epileptički napadaji, dismorfija, gastrointestinalni simptomi, moguće asimptomatski Toksičnost 5-FU	↑↑ dihidrotimin i dihidrouracil u plazmi ↑↑↑ dihidrotimin i dihidrouracil u urinu	Nema, toksičnost 5-FU: prestanak uzimanja 5-FU
<b>Manjak ureidopropionaze</b>	Manjak β-ureidopropionaze (UP)	<i>UPB1</i>	Hipotonija, zastoj u psihomotoričkom razvoju, epileptički napadaji, poremećaji govora, dismorfna obilježja, moguće asimptomatski Rizik za toksičnost 5-FU	↑ dihidrotimin i dihidrouracil u plazmi i urinu ↑↑ β-ureidoizobutirat u plazmi ↑↑ β-ureidopropionat u	Nema Toksičnost 5-FU: prestanak uzimanja 5-FU

plazmi  
 ↑↑↑ β-ureidopropionat u  
 urinu

**Spasonosni put**

Ime bolesti	Biokemijski poremećaj	Gen	Klinička slika	Laboratorijski parametri	Terapija
<b>Sindrom delecije mtDNA povezan s TK2, miopatski oblik (MDS-2)</b>	Manjak timidin-kinaze 2 (TK2)	TK2	Infantilna miopatija, stanje nalik spinalnoj mišićnoj atrofiji tip 3, regresija motoričkog razvoja	↑ CK, laktacidoza, abnormalni nalaz mišićne biopsije, EMNG nalaz miopatije, redukcija omjera mtDNA/nuklearna DNA	Liječenje nukleozidima je u fazi kliničkih pokusa

Kratice: ↑,↑↑,↑↑↑ – povišena vrijednost, ↓,↓↓,↓↓↓ – snižena vrijednost, 5-FU – fluorouracil, CAD – multienzimski kompleks: karbamoil-fosfat-sintetaza II (CPS II)/aspartat-transkarbamoilaza (ACT)/dihidroorotaza (DHO), CK – kreatin kinaza, CMP – citozin-monofosfat, DNA – deoksiribonukleinska kiselina (od engl. deoxyribonucleic acid), EMNG – elektromioneurografija, mtDNA – mitohondrijska DNA, OPRT – orotat-fosforibozil-transferaza, UMP – uridin-monofosfat

## **6. PRISTUP BOLESNIKU U KOJEG SE SUMNJA NA BOLEST IZ SKUPINE POREMEĆAJA METABOLIZMA PURINA I PIRIMIDINA**

Postupak postavljanja dijagnoze poremećaja metabolizma purina i pirimidina obuhvaća:

- a) Osobnu i obiteljsku anamnezu
- b) Rutinske laboratorijske nalaze – izbor kojih ovisi o kliničkim simptomima i znakovima bolesti
- c) Specifične pretrage – analiza purina i pirimidina u urinu, organskih kiselina u urinu, odnosno druge pretrage ovisno o kliničkoj slici
- d) Mjerenje aktivnosti enzima i/ili analiza gena

Osobitosti iz osobne anamneze koje mogu upućivati na prirođeni poremećaj metabolizma purina i pirimidina su: giht u ranoj dobi, mokraćni kamenci s pojavom u ranoj dobi ili obostrani mokraćni kamenci, narančasti kristali na pelenama, imunodeficijencija, recidivne infekcije, sklonost samoozljeđivanju, nejasno razvojno zaostajanje, epileptički napadaji, promjene tonusa mišića, mišićna slabost, autizam i progresivno neurološko propadanje. Osobitosti iz obiteljske anamneze koje mogu uputiti na ove, ali i druge nasljedne poremećaje su srodstvo roditelja, slični simptomi i bolesti u obitelji ili nejasan poliletalitet u obitelji. (8, 15)

Rezultati rutinskih laboratorijskih nalaza, a pogotovo ako su prisutni uz prethodne simptome i znakove: hiperuricemija, hipouricemija, limfopenija, leukopenija, hemolitička anemija, megaloblastična anemija, anizopoikilocitoza i snižene vrijednosti imunoglobulina. Nakon što je postavljena sumnja na poremećaje metabolizma purina i pirimidina na temelju anamneze i rutinskih laboratorijskih nalaza idući korak je provođenje specifičnih pretraga. (14) Kako je te pretrage opravdano provoditi u odabраних bolesnika one se nazivaju selektivnim probirom. Laboratorijske pretrage su: analiza organskih kiselina u urinu, analiza purina i pirimidina u urinu te mjerenje koncentracija pojedinih metabolita u uzorcima urina, krvi, plazme i likvora. Specifične pretrage uključuju i citološku i histološku analizu te slikovnu dijagnostiku – ultrazvuk, magnetnu rezonancu, kompjuteriziranu tomografiju, rendgen. (8) Za potvrdu

dijagnoze potrebno je mjerenje aktivnosti enzima ili analiza gena. Katkada se genska analiza učini ciljanom analizom pojedinačnog gena, no danas se češće koriste metode masivnijeg pretraživanja gena (genski paneli, sekvenciranje egzoma ili genoma), a pogotovo ako je klinička slika nespecifična i uključuje široku diferencijalnu dijagnozu. Nakon što je dijagnoza postavljena započinje se sa specifičnom terapijom ako ona postoji, međutim potporna terapija je često potrebna odmah te se ne treba odgađati do postavljanja dijagnoze. Nekada je sumnja dovoljna da se započne sa specifičnom terapijom koja može biti spasonosna i u tim slučajevima ne treba čekati potvrdu dijagnoze. Primjer je epileptička encefalopatija zbog manjka CAD koja se uspješno liječi urinidnom. (11)

## 6.1 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Kako su poremećaji metabolizma purina i pirimidina rijetke bolesti, nisu najvjerojatnija dijagnoza u svakog bolesnika koji se očituje s nejasnom kliničkom slikom. Stoga je racionalno učiniti obradu s ciljem da se isključite ili potvrde vjerojatniji uzroci, a tijekom obrade valja imati na umu mogućnost da se radi o nekoj rijetkoj bolesti poput poremećaja metabolizma purina i pirimidina.

Jedan od najčešćih rutinskih nalaza koji prate poremećaje metabolizma purina je hiperuricemija. Međutim, hiperuricemija nije specifičan biljeg jer se nađe u pacijenata s malignim bolestima, pretilosti, dijabetesom, hipotireozom, cijanotičnim srčanim greškama, glikogenozama, nasljednom intolerancijom fruktoze, hipovolemijom, bubrežnom insuficijencijom, te u onih na terapiji nekim lijekovima poput salicilata, diuretika i ciklosporina. (8) Hipouricemija je uz poremećaje metabolizma purina obilježje Fanconijevog sindroma, sindroma neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona, malnutricije ili prehrane siromašne purinima, a može biti i posljedica terapije nekim lijekovima, npr. atorvastatinom, enalaprilom, sulfometoksazolom-trimetoprimom. (54) Hipouricemija s hiperurikozurijom je obilježje renalne hipouricemije, autosomno recesivne bolesti zbog bialelnih patogenih mutacija gena *SLC22A12* koji kodira prijenosnik urata 1 (URAT1) odgovoran za reapsorpciju urata u proksimalnom tubulu. Klinička obilježja su nefroitijaza i akutno zatajenje bubrega inducirano tjelovježbom, a dio pacijenata je asimptomatski. (55)

Orotska acidurija osim u manjka UMPS i DHOD je biokemijsko obilježje poremećaja ciklusa ureje od kojih je najčešći manjak ornitin-transkarbamoylaze, a može biti prisutna i u lizinuričnoj intoleranciji proteina, manjku mitonondrijskog prijenosnika ornitina, manju karboanhidraze VA i TMEM70 mitohondriopatiji. Također se može naći u osoba na terapiji alopurinolom i 6-azauridinom koji blokiraju terminalni dio metaboličkog puta pirimidina. (56)

Druga stanja koja utječu na metabolizam pirimidina i posljedično dovode do manjka ili nakupljanja pirimidinskih metabolita su poremećaji u metabolizmu folata i vitamina B<sub>12</sub> te kemoterapija spojevima koji inhibiraju stvaranje tetrahidrofolata. (1)

## 6.2 DIJAGNOSTIKA

Specifične pretrage se u pravilu uvijek izvode na uzorcima urina budući da se metaboliti purina i pirimidina najvećom mjerom izlučuju urinom. Osim urina, za pretrage se mogu koristiti uzorci krvi, plazme i likvora u kojima se isto tako može naći povišena koncentracija metabolita, no često u manjoj mjeri. Metaboliti purina i pirimidina su hidrofilne molekule koje dobro apsorbiraju UV zrake zbog čega ih se može detektirati kromatografskim metodama – tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (HPLC od engl. *high-performance liquid chromatography*), tankoslojnom kromatografijom (TLC od engl. *thin-layer chromatography*) i plinskom kromatografijom-masenom spektrometrijom (GC-MS od engl. *gas chromatography-mass spectrometry*). Za molekule koje nije moguće detektirati kromatografskim metodama koriste se masena spektrometrija i spektroskopija nuklearne magnetske razonacije (NMR spektroskopija). (15) Vezani sustav tekućinska kromatografija i tandemska masena spektrometrija (LC-MS/MS, od engl. *liquid chromatography-tandem mass spectrometry*) omogućuje istovremenu visoko osjetljivu analizu više od 20, a u nekim laboratorijima i 40 purinskih i pirimidinskih metabolita. Time je u kratkom vremenu moguće testirati uzorke pacijenata za velik broj poremećaja metabolizma purina i pirimidina. (40, 57) Zbog nestabilnosti nekih analita, uzorak urina se nakon prikupljanja treba zamrznuti i takav poslati u laboratorij na analizu. Pretraga nije široko dostupna i radi se u specijaliziranim laboratorijima, dok u našoj državi trenutno nije moguće učiniti navedenu analizu. Pojačano izlučivanje nekih intermedijarnih spojeva metabolizma pirimidina se vidi i analizom organskih kiselina u

urinu pa ova pretraga, premda nije specifična niti dovoljno osjetljiva, može biti korisna i ukazati da se radi o poremećajima iz ove skupine, a pogotovo u pacijenata s nespecifičnom kliničkom slikom kao što je neurorazvojno zaostajanje.

Za gotovo sve poremećaje metabolizma purina i pirimidina je poznata genska osnova, međutim, izostanak dokaza mutacija ne isključuje dijagnozu. Kompleksne mutacije koje utječu na post-transkripcijsku obradu RNA i još neotkrivene nove mutacije mogu stvarati teškoće u genskoj dijagnostici u nekih pacijenata koji imaju jasne kliničke i biokemijske manifestacije bolesti. U tim slučajevima se dijagnoza može potvrditi mjerenjem enzimske aktivnosti. Uzorci za enzimsku dijagnostiku su najčešće eritrociti, fibroblasti i leukociti. (15)

Prenatalnu dijagnostiku moguće je provesti genskom analizom u obiteljima s poznatom mutacijom gena ili, danas rjeđe, analizom biokemijskih biljega. Materijal za gensko testiranje, mjerenje biomarkera i aktivnosti enzima se može dobiti amniocentezom, biopsijom korionskih resica ili kordocentezom. (15, 37) Enzimska analiza i biokemijske pretrage iz uzoraka dobivenim prenatalnom dijagnostikom provode se samo u specijaliziranim laboratorijima u koje se šalju uzorci prema zahtjevu i dogovoru. (8, 15) Prenatalna dijagnostika genskom analizom je danas široko dostupna, a pogotovo za obitelj s poznatim genskim mutacijama u kojih se može učiniti analiza ciljanih mutacija.

### 6.3 GENETSKO SAVJETOVANJE

Poremećaji metabolizma purina i pirimidina su nasljedne bolesti stoga je važno provesti genetsko savjetovanje obitelji. Kako se većina bolesti dijagnosticira najčešće u dječjoj dobi, obiteljima se pružaju informacije o prirodi i očekivanom tijeku bolesti i riziku za razvoj bolesti u postojećih i budućih članova obitelji te metodama planiranja potomstva i prenatalne dijagnostike. (37, 58)

## 7. ZAKLJUČAK

Poremećaji metabolizma purina i pirimidina su rijetke nasljedne bolesti koje nastaju zbog promjena u metabolizmu gradivnih jedinica DNA i RNA te drugih biološki važnih molekula. Mogu imati značajan utjecaj na zdravlje pojedinca. U nekim slučajevima su uzrok teške kliničke slike s ranim smrtnim ishodom, dok su neke osobe asimptomatske. Prirođeni poremećaji metabolizma purina i pirimidina se najčešće očituju u pedijatrijskoj populaciji, no moguć je razvoj bolesti i u odrasloj dobi. Zbog rijetke pojavnosti, nespecifične kliničke slike i relativno slabo dostupnih specifičnih dijagnostičkih metoda, predstavljaju izazov u dijagnostici. O bolestima iz ove skupine valja razmišljati u diferencijalnoj dijagnozi pacijenata s nejasnim razvojnim zaostajanjem, imunodeficijencijom, epilepsijom, makrocitnom anemijom, nefrolitijazom i gihtom. Iako nije specifičan biljeg, mjerenje mokraćne kiseline i nalaz hiperuricemije ili hipouricemije može uputiti na bolesti iz skupine poremećaja metabolizma purina. Rano postavljanje dijagnoze korištenjem specifičnih biokemijskih pretraga, enzimskom ili genskom dijagnostikom je od iznimne važnosti za pravovremenu specifičnu terapiju lječivih poremećaja što uvelike može promijeniti ishod bolesti. Trenutna istraživanja imaju za cilj daljnje razumijevanje temeljnih mehanizama purinskih i pirimidinskih poremećaja, razvoj novih terapija i poboljšanje ishoda i kvalitete života zahvaćenih pojedinaca.



## 8. ZAHVALE

Najprije, neizmjereno hvala mojoj mentorici prvenstveno na svom strpljenju u realizaciji ovog rada. Hvala na idejama, znanju, podršci i vodstvu kroz završnu fazu studija.

Hvala Sari, Bei i Luki na konstantnoj motivaciji, slušanju i razumijevanju koje mi je trebalo. Hvala vam što me potičete da budem najbolja verzija sebe i ne odustajete od mene. Hvala Marti, Evi i Bruniju, uz vas nikad nije bilo dosadno. Hvala Bruniju na prenošenju medicinskog znanja koje mi je često olakšalo učenje. Sretna sam što imam tako dobre i kvalitetne ljude oko sebe.

Hvala mami i tati što ste mi dali mogućnost i pomogli da postanem tko jesam danas. Hvala na puno razumijevanja posebice tijekom razdoblja studiranja. Svjesna sam privilegije da sam vaše dijete.

Na kraju, hvala meni što, rekla bih, uspješno završavam jedan ciklus života.

## 9. LITERATURA

1. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harperova ilustrirana biokemija. 28th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011;285-352.
2. Pavlica M. Mrežni udžbenik Genetika: 10. Molekularna struktura nukleinskih kiselina i replikacija DNA [Internet]. 2023 [cited 2023 May 29]. Available from: <https://www.genetika.biol.pmf.hr/docs/sadrzaj/deseto-poglavlje/grada-nuklinskih-kiselina/>.
3. Dewulf JP, Marie S, Nassogne MC. Disorders of purine biosynthesis metabolism. *Mol Genet Metab.* 2022;136(3):190-198.
4. Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B6 and its role in cell metabolism and physiology. *Cells.* 2018; 7(7):84.
5. Fumagalli M, Lecca D, Abbracchio MP, Ceruti S. Pathophysiological role of purines and pyrimidines in neurodevelopment: unveiling new pharmacological approaches to congenital brain diseases. *Front Pharmacol.* 2017;8:941.
6. Zhang Y, Chen C, Choi H, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1448-1453.
7. Rymen D, Lindhout M, Spanou M, et al. Expanding the clinical and genetic spectrum of CAD deficiency: an epileptic encephalopathy treatable with uridine supplementation. *Genet Med.* 2020;22(10):1589-1597.
8. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D i Barić I, ur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016; 127–192.
9. van den Berghe, G., Vincent, MF., Marie, S.. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. In: Fernandes, J., Saudubray, JM., van den Berghe, G., Walter, J.H. (eds) *Inborn Metabolic Diseases*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2006.
10. Zhao A, Tsechansky M, Ellington AD, Marcotte EM. Revisiting and revising the purinosome. *Mol Biosyst.* 2014;10(3):369-374.
11. Balasubramaniam S, Duley JA, Christodoulou J. Inborn errors of purine metabolism: clinical update and therapies. *J Inher Metab Dis.* 2014;37(5):669-686.
12. Moffatt BA, Ashihara H. Purine and pyrimidine nucleotide synthesis and metabolism. *Arabidopsis Book.* 2002;1:e0018.
13. Camici M, Micheli V, Ipata PL, Tozzi MG. Pediatric neurological syndromes and inborn errors of purine metabolism. *Neurochem Int.* 2010;56(3):367-378.
14. Bierau, J., Šebesta, I. Purine and Pyrimidine Disorders. In: Blau, N., Dionisi Vici, C., Ferreira, C.R., Vianey-Saban, C., van Karnebeek, C.D.M. (eds) *Physician's Guide to*

- the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases. 2nd ed. Springer, Cham; 2022;191–212.
15. Jurecka A. Inborn errors of purine and pyrimidine metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(2):247-263.
  16. Cheng J, Morisaki H, Sugimoto N, et al. Effect of isolated AMP deaminase deficiency on skeletal muscle function. *Mol Genet Metab Rep.* 2014;1:51-59.
  17. Gross M. Clinical heterogeneity and molecular mechanisms in inborn muscle AMP deaminase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1997;20(2):186-192.
  18. Fischer H, Esbjörnsson M, Sabina RL, Strömberg A, Peyrard-Janvid M, Norman B. AMP deaminase deficiency is associated with lower sprint cycling performance in healthy subjects. *J Appl Physiol (1985).* 2007;103(1):315-322.
  19. Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:48.
  20. De Gregorio L, Nyhan WL, Serafin E, Chamoles NA. An unexpected affected female patient in a classical Lesch-Nyhan family. *Mol Genet Metab.* 2000;69(3):263-268.
  21. Vinokurov AY, Soldatov VO, Seregina ES, et al. HPRT1 deficiency induces alteration of mitochondrial energy metabolism in the brain. *Mol Neurobiol.* 2023;60(6):3147-3157.
  22. Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:48.
  23. Honda M, Horiuchi H, Torii T, et al. Urate-lowering therapy for gout and asymptomatic hyperuricemia in the pediatric population: a cross-sectional study of a Japanese health insurance database. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):581.
  24. Mraz M, Hurba O, Bartl J, et al. Modern diagnostic approach to hereditary xanthinuria. *Urolithiasis.* 2015;43(1):61-67.
  25. Sebesta I, Stiburkova B, Krijt J. Hereditary xanthinuria is not so rare disorder of purine metabolism. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2018;37(6):324-328.
  26. Atwal PS, Scaglia F. Molybdenum cofactor deficiency. *Mol Genet Metab.* 2016;117(1):1-4.
  27. Spiegel R, Schwahn BC, Squires L, Confer N. Molybdenum cofactor deficiency: A natural history. *J Inherit Metab Dis.* 2022;45(3):456-469.
  28. Schwahn B. Fosdenopterin: a First-in-class synthetic cyclic pyranopterin monophosphate for the treatment of molybdenum cofactor deficiency type A. *Neurology.* 2021; 17(2):85-91.

29. Grunebaum E, Booth C, Cuvelier GDE, Loves R, Aiuti A, Kohn DB. Updated management guidelines for adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(6):1665-1675.
30. Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):65.
31. Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, et al. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):852-863.
32. Hartog N, Hershfield M, Michniacki T, et al. Newborn tandem mass spectroscopy screening for adenosine deaminase deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(6):776-783.e2.
33. Nyhan WL. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. *Mol Genet Metab.* 2005;86(1-2):25-33.
34. Jinnah HA, Sabina RL, Van Den Berghe G. Metabolic disorders of purine metabolism affecting the nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1827-1836.
35. Evans DR, Guy HI. Mammalian pyrimidine biosynthesis: fresh insights into an ancient pathway. *J Biol Chem.* 2004;279(32):33035-33038.
36. Huang M, Graves LM. De novo synthesis of pyrimidine nucleotides; emerging interfaces with signal transduction pathways. *Cell Mol Life Sci.* 2003;60(2):321-336.
37. Balasubramaniam S, Duley JA, Christodoulou J. Inborn errors of pyrimidine metabolism: clinical update and therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(5):687-698.
38. Page T, Yu A, Fontanesi J, Nyhan WL. Developmental disorder associated with increased cellular nucleotidase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(21):11601-11606.
39. Löffler M, Fairbanks LD, Zameitat E, Marinaki AM, Simmonds HA. Pyrimidine pathways in health and disease. *Trends Mol Med.* 2005;11(9):430-437.
40. Monostori P, Klinke G, Hauke J, et al. Extended diagnosis of purine and pyrimidine disorders from urine: LC MS/MS assay development and clinical validation. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212458.
41. Bailey CJ. Orotic aciduria and uridine monophosphate synthase: a reappraisal. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32 Suppl 1:S227-S233.
42. Al Absi HS, Sacharow S, Al Zein N, Al Shamsi A, Al Teneiji A. Hereditary orotic aciduria (HOA): A novel uridine-5-monophosphate synthase (UMPS) mutation. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;26:100703.

43. Wortmann SB, Chen MA, Colombo R, et al. Mild orotic aciduria in UMPS heterozygotes: a metabolic finding without clinical consequences. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(3):423-431.
44. Amstutz U, Froehlich TK, Largiadèr CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics.* 2011;12(9):1321-1336.
45. van Kuilenburg AB. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer.* 2004;40(7):939-950.
46. McGraw CM, Mahida S, Jayakar P, et al. Uridine-responsive epileptic encephalopathy due to inherited variants in CAD: A Tale of Two Siblings. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(3):716-722.
47. Zhou L, Xu H, Wang T, Wu Y. A patient with CAD deficiency responsive to uridine and literature review. *Front Neurol.* 2020;11:64.
48. Koch J, Mayr JA, Alhaddad B, et al. CAD mutations and uridine-responsive epileptic encephalopathy. *Brain.* 2017;140(2):279-286.
49. Hirano M, Martí R, Spinazzola A, Nishino I, Nishigaki Y. Thymidine phosphorylase deficiency causes MNGIE: an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2004;23(8-9):1217-1225.
50. Yadak R, Sillevs Smitt P, van Gisbergen MW, van Til NP, de Coo IF. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy caused by thymidine phosphorylase enzyme deficiency: from pathogenesis to emerging therapeutic options. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:31.
51. Razzaq A, Earl W, Levsky S, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy causing Fanconi syndrome. *Kidney Int Rep.* 2022;7(11):2534-2536.
52. Hirano M, Lagier-Tourenne C, Valentino ML, Martí R, Nishigaki Y. Thymidine phosphorylase mutations cause instability of mitochondrial DNA. *Gene.* 2005;354:152-156.
53. Hamajima N, Kouwaki M, Vreken P, et al. Dihydropyrimidinase deficiency: structural organization, chromosomal localization, and mutation analysis of the human dihydropyrimidinase gene. *Am J Hum Genet.* 1998;63(3):717-726.
54. Ichida K, Amaya Y, Okamoto K, Nishino T. Mutations associated with functional disorder of xanthine oxidoreductase and hereditary xanthinuria in humans. *Int J Mol Sci.* 2012;13(11):15475-15495.
55. Otani N, Ouchi M, Misawa K, Hisatome I, Anzai N. Hypouricemia and urate transporters. *Biomedicines.* 2022; 10(3):652.

56. Brosnan ME, Brosnan JT. Orotic acid excretion and arginine metabolism. *J Nutr.* 2007;137(6 Suppl 2):1656S-1661S.
57. Cremonesi A, Meili D, Rassi A, et al. Improved diagnostics of purine and pyrimidine metabolism disorders using LC-MS/MS and its clinical application [published online ahead of print, 2023 Apr 4]. *Clin Chem Lab Med.* 2023;10.1515/cclm-2022-1236.
58. Stein Q, Loman R, Zuck T. Genetic counseling in pediatrics. *Pediatr Rev.* 2018; 39(7):323–31.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 13. veljače 1999. u Varaždinu. Završila sam Osnovnu školu Kneginec Gornji. Srednjoškolsko obrazovanje sam stekla u Prvoj gimnaziji Varaždin, smjer opća gimnazija. Medicinski fakultet u Zagrebu sam upisala 2017. godine. Tijekom studija sam bila demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju te sudjelovala na studentskim kongresima. Rekreativno se bavim biciklizmom, aktivno se koristim engleskim jezikom. Moji medicinski interesi su usmjereni prema psihijatriji, pedijatriji i dermatovenerologiji.