

Agnieszka Jurecka^{1,2,✉}

¹Katedra Biologii Molekularnej, Uniwersytet Gdański, Gdańsk

²Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

✉Katedra Biologii Molekularnej, Uniwersytet Gdański, ul. Kładki 24, 80-822 Gdańsk; tel.: (58) 34 66 308, e-mail: ajurecka@gmail.com

Artykuł otrzymano 4 lutego 2011 r.

Artykuł zaakceptowano 28 kwietnia 2011 r.

Słowa kluczowe: puryny, pirymidyny, metabolizm, wrodzone wady metaboliczne

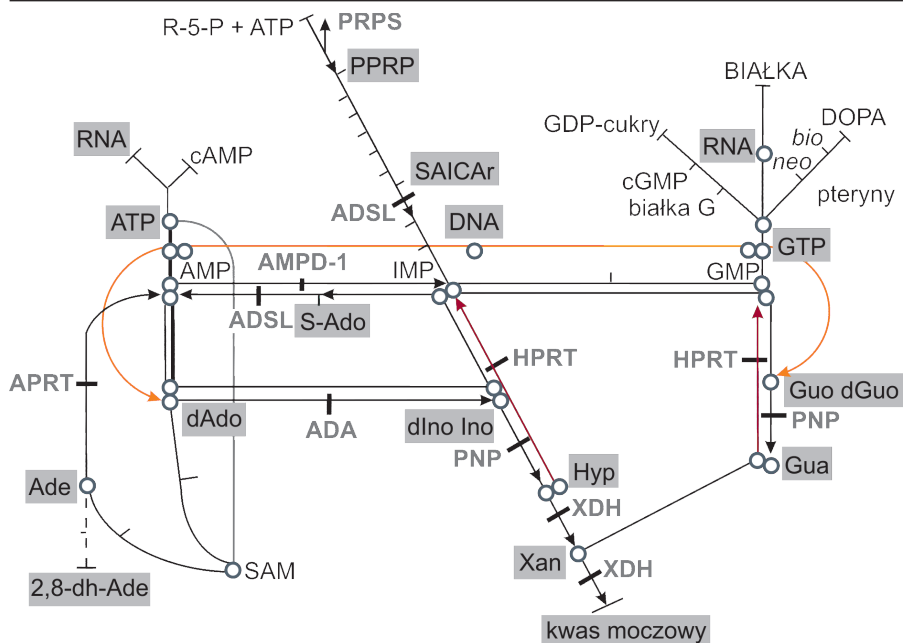
Wykaz skrótów: ADA – deaminaza adenozyńska; ADSL – liaza adenilobursztynianowa; AMDP – deaminaza AMP; DHP – dihydropirymidynaza; DPD – dehydrogenaza dihydropirymidynowa; ESI – jonizacja elektroprężem; FJHN – rodzinną młodzieńczą nefropatia; GC-MS – chromatografia gazowa-spektrometria mas; HPLC – wysokosprawna chromatografia cieczowa; HPLC MS/MS – wysokosprawna chromatografia cieczowa połączona z tandemową spektrometrią mas; HPRT – fosforybozylotransferaza hipoksantynoguaninowa; IEM – wrodzone wady metabolizmu; ITPA – ITPaza, pirofosfohydrolaza ITP; MCF – deficyt kofaktora molibdenowego; MS/MS – tandemowa spektrometria mas; MTAP – fosforylaza metyltioadenozynowa; PEG-ADA – bydlęca deaminaza adenozyńska połączona z glikolem polietylenowym; PRPS (s) – syntetaza fosforybozylpirofosforanowa (nadaktywność); Pu-NT – 5'-nukleotydoza puryn; (D)-ryboza – deoksyryboza; SAHH – hydrolaza S-bursztynilohomocysteinowa; SCID – ciężki złożony niedobór odporności; TLC – chromatografia cienkowarstwowa; TPMT – metyltransferaza tiopurynowa; UMPS – syntetaza UMP; UP – ureidopropionaza; XDH – dehydrogenaza ksantynowa

STRESZCZENIE

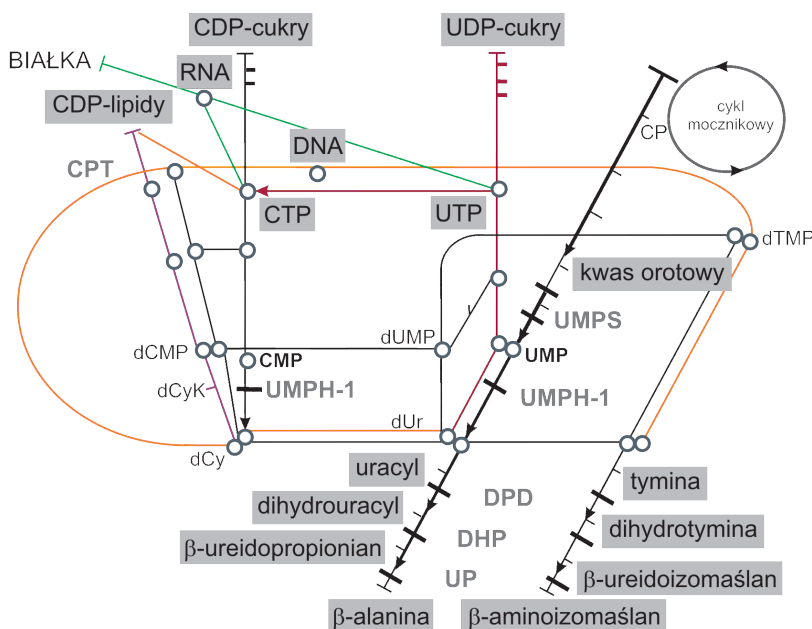
Wrodzone wady metabolizmu (IEM, ang. *inborn errors of metabolism*) puryn i pirymidyn (P/P) należą do chorób o szerokim spektrum objawów klinicznych. Mogą one pojawić się w każdym wieku prowadząc do zaburzeń funkcjonowania wielu układów: odpornościowego, krwiotwórczego, nerwowego, szkieletowo-mięśniowego, oraz z powodu wyjątkowej nierozpuszczalności produktów metabolizmu zasad purynowych, również układu moczowego. Obecnie znanych jest 30 defektów enzymatycznych szlaku puryn i pirymidyn, z czego 15 posiada klinicznie znaczące konsekwencje. Analiza częstości występowania w oparciu o liczbę wykrytych przypadków wybranych zaburzeń szlaku P/P w Polsce w stosunku do zdrowej populacji jak również znaczne opóźnienie w ustaleniu właściwego rozpoznania, wskazują na niedostateczny stopień rozpoznawalności tych chorób w naszym kraju. Konieczna jest poprawa edukacji ogółu lekarzy na temat wrodzonych wad metabolizmu szlaku P/P, a także upowszechnienie wczesnoobjawowych badań przesiewowych w kierunku tych defektów.

WPROWADZENIE – BIOSYNTETA NUKLEOTYDÓW

Nukleotydy są syntetyzowane z amfibolicznych związków pośrednich (synteza *de novo*) lub przez ponowne wykorzystanie wolnych, istniejących już zasad (szlak rezerwowy; ang. *salvage synthesis* – dosłownie synteza ratunkowa) (Ryc. 1 i 2). Zdolność do przeprowadzenia reakcji rezerwowej nukleotydy do wykorzystaniem źródeł endogennych, eliminuje zapotrzebowanie na egzogenne nukleotydy, i w efekcie puryny i pirymidyny nie są niezbędne w diecie. Reakcja rezerwowa jest głównym źródłem nukleotydy do syntezy DNA, RNA oraz kofaktorów enzymów. Pobrane z pokarmem kwasy nukleinowe ulegają pozakomórkowej hydrolizie poprzez wspólne działanie endonukleaz (rybo- i deoksyrybonukleaz), egzonukleaz (fosfodiesteraz) oraz fosforylaz nukleozydów. Endo-



Rycina 1. Przemiany metaboliczne puryn (opracowano na podstawie [1] i [3]). Szlaki syntezy *de novo*, reakcji rezerwowej oraz katabolizmu rybonukleotydy purynowych. Schemat pokazuje metaboliczne znaczenie puryn jako prekursorów DNA i RNA, jak również cyklicznych nukleotydy, cukrów oraz pteryn. Zaznaczono metabolity akumulujące się w różnych defektach: dAdo (deoksyadenozyna) w ADA (deficyt deaminazy adenozyńskiej); Ino (inozyna), Guo (guanozyna) i ich deoksyanalogi w PNP (deficyt fosforylasy nukleozydów purynowych); Xan (ksantyna) w XDH (deficyt oksydoreduktazy ksantynowej); podwyższony poziom Hyp (hipoksantyny) i kwasu moczowego w HPRT (deficyt fosforybozylotransferazy hipoksantynoguaninowej) oraz PRPSs (nadaktywność syntetazy PRPP); Ade (adenina) i 2,8-dhAde (2,8-dihydroksyadenina) w APRT (deficyt fosforybozylotransferazy adeninowej); S-Ado (bursztyniloadenozyńska) i SAICAr (rybozyd bursztyniloadenozyński) w ADSL (deficyt liazy adenilobursztynianowej).



Rycina 2. Przemiany metaboliczne pirymidyn (opracowano na podstawie [2] i [3]). Szlaki syntezy *de novo*, reakcji rezerwowej oraz katabolizmu rybonukleotydów pirymidynowych. Schemat pokazuje metaboliczne znaczenie pirymidyn jako prekursorów cukrów, lipidów oraz DNA i RNA. W odróżnieniu od metabolizmu puryn reakcja rezerwowa odbywa się na poziomie nukleozydów, a nie zasad oraz brak jest produktu końcowego wykrywalnego za pomocą UV. Zaznaczono metabolity akumulujące się w różnych defektach: kwas orotowy w UMPS (deficyt syntetazy UMP); uracyl i tymina w DPD (deficyt dehydrogenazy dihydropirymidynowej); uracyl i tymina (oraz dihydrouracyl i dihydrotymina) w DHP (deficyt dihydropirymidynazy) oraz UP (deficyt ureidopropionazy); brak wrażliwych na promieniowanie UV metabolitów w CDP-PT (deficyt CDP-fosfotransferazy cholinowej) i pochodne akumulujące się w krwinkach czerwonych w UMPH-1 (deficyt hydrolazy UMP).

nukleazy rozkładają DNA i RNA prowadząc do powstania oligonukleotydów. Oligonukleotydy są trawione poprzez fosfodiesterazy, które stopniowo uwalniają wolne nukleozydy. Zasady są odłączane od nukleozydów na drodze hydrolizy dzięki działaniu fosforylaz jelitowych, których czego efektem jest powstanie rybozofosforanu oraz wolnych zasad. Jeśli nukleozydy i/lub zasady nie zostaną wykorzystane, ulegają dalszej degradacji do kwasu moczowego w przypadku puryn oraz β-alaniny, β-aminoizomaślanu, amoniaku oraz dwutlenku węgla w przypadku pirymidyn (Ryc. 1 i 2).

WRODZONE WADY METABOLIZMU PURYN I PIRYMIDYN – DEFINICJA I CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZABURZEŃ

Wrodzone wady metabolizmu puryn i pirymidyn charakteryzują się nieprawidłowym stężeniem tych związków i/lub ich metabolitów w komórkach lub płynach fizjologicznych będących wynikiem zmniejszonej lub zwiększonej aktywności enzymów uczestniczących w metabolizmie P/P (Tab. 1, Ryc. 1 i 2) [1]. Symptomatologia tych defektów jest wysoce różnorodna, od bardzo ciężkiego do stosunkowo łagodnego przebiegu, a objawy mogą pojawiać się w każdym wieku [1-3]. Ponieważ w zasadzie każdy układ może zostać zajęty, defekty szlaku P/P przebiegają w postaci różnych stanów chorobowych, z których najczęstsze to kamica układu moczowego, drgawki, niedobory odporności, opóźnienie rozwoju psychoruchowego oraz miopatia [1,2].

Wrodzone wady metabolizmu puryn i pirymidyn występują rzadko. Do dzisiaj zdiagnozowanych zostało 835 pacjentów w populacjach z 18 krajów Europy [1]. Z tego 70% przypadków zostało rozpoznanych w trzech krajach, w których dostępne jest odpowiednie zaplecze laboratoryjne umożliwiające diagnozę. Częstość występowania w przeliczeniu na milion mieszkańców różni się znacząco, od 6,7 w Wielkiej Brytanii, 4,4 w Holandii i 4,0 w Czechach, do 1,0 i mniej w 12 z 18 krajów uwzględnionych w europejskiej bazie danych. [1].

ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Pierwsze doniesienia o wrodzonych defektach metabolizmu puryn (deficyt aktywności oksydoreduktazy ksantynowej oraz zespół Lescha-Nyhana) pojawiły się w 1954 i 1964 roku [4,5]. Defekty na szlaku pirymidyn opisano po raz pierwszy w 1959 roku [6]. Od tego czasu wykryto kilkanaście innych rodzajów zaburzeń i obecnie ich liczba wynosi 30, z czego 15 ma znaczące konsekwencje kliniczne (Tab. 2 i 3) [7,8]. W przypadku niektórych enzymów nie opisano defektów wynikających z mutacji w ich genach chociaż nie wyklucza się, że przynajmniej w części z nich prawdopodobne zmiany powodujące całkowity deficyt białka są letalne [7]. Obecnie do defektów spowodowanych zaburzeniami szlaku szlaku P/P zalicza się również deplecje i delecje mitochondrialnego DNA (mtDNA), związane z

deficytem enzymów syntezy pirymidyn: kinazy tymidynowej (TK), kinazy deoksyguanozynowej (dGK) oraz fosforylasy tymidynowej (TP) [9].

CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA

Defekty szlaku P/P uważano pierwotnie za problem pediatryczny, obecnie jednak coraz częściej rozpoznawane są one również u dorosłych, będąc niejednokrotnie przyczyną zagrażających życiu objawów [2,3,10]. Jakkolwiek zdecydowana większość z nich manifestuje się już w okresie dzieciństwa lub dorastania, niektóre mogą pozostać niezauważone do szóstego, a nawet ósmej dekady życia. W zasadzie zaburzenia mogą dotyczyć każdego układu: odpornościowego, krwiotwórczego, nerwowego, szkieletowo-mięśniowego oraz, z powodu wyjątkowej nierozpuszczalności produktów metabolizmu zasad purynowych, również układu moczowego [2]. Zarówno defekty szlaku puryn jak i pirymidyn mogą być przyczyną zagrażających życiu reakcji na terapię analogami metabolitów [2,3,11]. Najczęściej występujące objawy kliniczne związane z defektami szlaku/PP opisano w tabeli 4.

DIAGNOSTYKA

W przypadku defektów P/P znaczenie laboratorium diagnostycznego jest nie do przecenienia, ponieważ dostępność badań przesiewowych jest warunkiem niezbęd-

Tabela 1. Enzymy szlaku puryn i pirymidyn (opracowano na podstawie [1-3]).

Skrót	Enzym (numer EC)	Symbol genu lokalizacja chromosomalna	Defekt	OMIM
ADA	deaminaza adenozykowa (3.5.4.4)	ADA (20q13.11)	deficyt deaminazy adenozykowej (ADA) nadaktywność deaminazy adenozykowej (ADAs)	146920 102700 146920 102730
ADSL	liaza adenylo-bursztynianowa (4.3.2.2)	ADSL (22q13.1)	deficyt liazy adenylo- bursztynianowej	103050 608222
AICAR-TF/ IMP-CH	transformylaza AICAR (2.2.2.3)/cyklohydrolaza IMP (3.5.4.10)	ATIC (2q35)	deficyt transformylazy AICAR + cyklohydrolazy IMP	601731 608688
AMPD AMPD-1 (MAD) AMPD-3	deaminaza adenylanowa (3.5.4.6)	AMPD1 (1p21-p13) AMPD3 (11pter-p13)	deficyt deaminazy AMP: - mięśnie: AMPD-1 - erytrocyty: AMPD-3	102770 102772
AO/XDH	oksydaza aldehydowa (1.2.3.1) /dehydrogenaza ksantynowa	AOX1 (2q33)	deficyt oksydazy aldehydowej + XDH	603592 602841
APRT	fosforybozylo-transferaza adeninowa (2.4.2.7)	APRT (16q24.3)	deficyt fosforybozylo- transferazy adeninowej	102600
BAIBPAT	aminotransferaza β-aminoizomasłowo- pirogronianowa (2.6.1.40)	brak danych	deficyt aminotransferazy β-aminoizomasłowo- pirogronianowej	-
BAKAT	aminotransferaza β-alanino- α-ketoglutarynowa (2.6.1.19)	brak danych	deficyt aminotransferazy β-alanino-α-ketoglutarynowej	-
CDP-CPT	CDP-fosfotransferaza cholinowa (2.7.7.15)	PCYT1 (3q)	deficyt CDP-fosfotransferazy cholinowej	123695
DHP	dihidropirymidynaza (3.5.2.2)	DPYS (8q22)	deficyt dihidropirymidynazy	222748
DPD	dehydrogenaza dihidropirymidynowa (1.3.1.2)	DPYD (1p22)	deficyt dehydrogenazy dihidropirymidynowej	274270
FJHN		UMOD (16p12.3)	rodzinna młodzieńcza nefropatia	162000 191845
HPRT LND HRND, HRH	fosforybozylo-transferaza hipoksantyno- guaninowa (2.4.2.8)	HPRT1 (Xq26-q27.2)	deficyt HPRT: - całkowity - częściowy	308000 300322 300323
IMPDH typ I typ II	Dehydrogenaza inozynomonofosforanowa (1.1.1.205)	IMPDH1 (7q31.3-q32) IMPDH2 (3p21.2)	nadaktywność dehydrogenazy inozynomonofosforanowej typ-II	146690 146691
ITPA	pirofosfohydrolaza inozynotrifosforanowa (3.6.1.19)	ITPA (20p)	deficyt pirofosfohydrolazy inozynotrifosforanowej	147520
MTAP	fosforylaza metyltioadenozykowa (2.4.2.28)	MTAP (MSAP) 9p21	deficyt fosforylazy metyltioadenozykowej	156540
MCF (AO/ XDH/SO)	oksydaza aldehydowa/ dehydrogenaza ksantynowa/ oksydaza siarczynowa	MOCS1(6p21.3) MOCS2 (5q11) GEPH (14p24)	deficyt kofaktora molibdenowego (złożony deficyt AO, XDH oraz SO)	252150 603707 603708 603930
PRPS	syntetaza fosforybozylo- pirofosforanowa (2.7.6.1)	PRPS1 (Xq22-q24) PRPS2 (Xp22)	nadaktywność syntetazy fosforybozylo-pirofosforanowej (PRPSs) deficyt syntetazy fosforybozylo- pirofosforanu	300661 311850 311850
PNP	fosforylaza nukleozydów purynowych (2.4.2.1)	NP (14q13.1)	deficyt fosforylazy nukleozydów purynowych	164050
Pu-5'Ns	5'-nukleotydaza purynowa	brak danych	nadaktywność 5'-nukleotydazy purynowej	-

Tabela 2. Wrodzone wady metabolizmu szlaku puryn.

Część 1 (opracowano na podstawie [1-3])		Cechy kliniczne „zespoły objawów”		Metaboliety diagnostyczne
Defekt defekt	synonim	skrót	„zespoły objawów”	dAdo↓, dATP↑ (erytrocyty)
Deficyt deaminazy adenozyny	SCID	ADA	zespół niedoboru odporności, ciężka limfopenia	brak
Nadaktywność deaminazy adenozyny	ADA-nadaktywność	ADAs	niedokrwistość hemolityczna	
Deficyt deaminazy AMP	deficyt mioAMPD	MAD	hipotonia, kurcze mięśni, nietolerancja wysiłku fizycznego	NH3↓ (test wysiłkowy)
Mięśnie: AMPD-1 Erytrocyty: AMPD-3	deficyt eryAMPD	AMPD-1 AMPD-3		
Deficyt liazy adenylbursztynianowej	adenylosukcynaza	ADSL	typ I: lekooporne drgawki, głębokie upośledzenie psychoruchowe, cechy autyzmu typ II: łagodne/umiarkowane upośledzenie psychoruchowe, zaburzenia kontaktu typ noworodkowy: encefalopatia z hipotonią, drgawki, manifestacje prenatalne	AICAR↑, SAICAR↑, S-Ado↑
Deficyt transformylazy AICAR i cyklohydrolazy IMP	ATIC	AICAR-TF IMP-CH	dysmorfia, deficyt neurologiczny, wrodzona ślepota	AICAR↑, SAICAR↑, S-Ado↑
Deficyt oksydazy aldehydowej i oksydazy ksantynowej	ksantynuria-II	AO/XDH	kamica nerkowa, ostra niewydolność nerek	(hypo-)xan↑, UA↓
Deficyt fosforybozyl- transferazy adeniny	2,8-dh-adeninuria	APRT	kamica 2,8-dhAde, krystaluria, ostra niewydolność nerek, ZUM	2,8-dhAde↑, Ade↑

Poziom metabolitów diagnostycznych podwyższony (↑) lub obniżony (↓) w płynach ustrojowych lub we wskazanych komórkach. AICAR – rybozyd aminoimidazolokarboksamidu; 2,8-dhAde – 2,8-dihydroksyadenina; Ade – adenina; (d)Ado, (d)ATP – (deoksy) adenozyna – trójfosforan adenozyny; (hypo-)xan: hipoksantyna; NH₃ – amoniak, S-Ado – bursztynyladenozyna, SAICAR – rybozyd bursztynylaminoimidazolokarboksamidu; UA – kwas moczowy; ZUM – zakażenia układu moczowego.

Część 2 (wg 4, 7 zmodyfikowano)		Cechy kliniczne „zespoły objawów”		Metaboliety diagnostyczne
Defekt defekt	synonim	skrót	„zespoły objawów”	UA↑
Rodzinna młodzieńcza nefropatia	młodzieńcza dna moczanowa	FJHN	młodzieńcza dna moczanowa, nadciśnienie tętnicze, szybko postępująca niewydolność nerek	
Deficyt fosforybozylotransferazy hipoksantynoguaninowej – całkowity	zespół Lesch-Nyhana	HPRT	– postępujące uszkodzenie rozwoju motorycznego, spastyczność, drgawki, samookaleczanie – młodzieńcza dna moczanowa, ZUM, kamica nerkowa, niewydolność nerek	– UA↑, hyp↑ – UA↑
– częściowy	zespół Kelley-Seegmillera	KSS	aktywująca w przebiegu procesów złośliwych	– UA↑
Nadaktywność dehydrogenazy IMP typ II	IMPDH komórki rakowe	IMPDHs-II	skapoobjawowy obraz kliniczny	IMP↑/GMP↓ (komórki rakowe)
Deficyt ITPazy (pirofosforylhydrolazy ITP)	ery-ITPaza	ITPA	aktywująca w przebiegu procesów złośliwych	ITP↑ (erytrocyty)
Deficyt fosforylazy metyltioadenozyny	deficyt MTAP komórek rakowych	MTAP MCF AO/XDH/SO	aktywująca w przebiegu procesów złośliwych	MTAdo↓ (komórki rakowe)
Deficyt kofaktora molibdenowego (złożony niedobór AO, XDH i SO)	ksantynuria-III ksantynuria-sulfitturia		postać niemowlęca: lekooporne drgawki, zwichnięcie soczewek, ciężkie zaburzenia neurologiczne postać późna: łagodne objawy	(hypo-)xan↑, siarczyn↑, tiosiarczani↑, s-sulfocystyna↑, cystyna↓, UA↓

Poziom metabolitów diagnostycznych podwyższony (↑) lub obniżony (↓) w płynach ustrojowych lub we wskazanych komórkach. GMP: guanozynomonofosforan; Hyp: hipoksantyna, (hypo-)xan: hipoksantyna; IMP: inozynomonofosforan; ITP: inozynotriófosforan; MTAdo: metyltioadenozyna; UA: kwas moczowy; ZUM: zakażenia układu moczowego.

Defekt defekt	synonim	skrót	Cechy kliniczne „zespoły objawów”	Metaboliety diagnostyczne
Deficyt fosforylasy nukleozydów purynowych	deficyt PNP	PNP	niedobór odporności (limfocyty T), zaburzenia neurologiczne (opóźnienie psychiczne/ ruchowe, ataksja, hipertonia/hipotonia) opóźnienie rozwoju psychoruchowego Postać młodzieńcza: dna/kamica moczanowa, bez ubytku neurologicznego	(d)Ino↑, (d)Guo↑, dGTP↑ (erytrocyty), UA↓
Nadaktywność syntetazy PRPP	nadaktywność PRPPs	PRPPs	postać wczesna: wrodzona głuchota, cechy dysmorfii, opóźnienie rozwoju psychoruchowego Postać młodzieńcza: dna/kamica moczanowa, bez ubytku neurologicznego	UA↑
Nadaktywność 5'-nukleotydazy purynowej	Pu-5' fibroblasty	Pu-5'-Ns	toksyczność 6-azatiopiryny i merkaptopiryny	brak
Deficyt hydrołazy S-adenozylhomocysteiny		SAHH	ciężkie złożone niedobory odporności (występuje w deficycie ADA, PNP oraz HPRT)	SAH↑ (erytrocyty)
Deficyt metyltransferazy tiopurynowej	metyltransferaza tiopurynowa	TPMT	toksyczność 6-azatiopiryny i merkaptopiryny	nukleotydy tiopurynowe↑ (erytrocyty)
Deficyt oksydoreduktazy ksantynowej	ksantynuria-I	XDH	kamica ksantynowa, ostra niewydolność nerek, ZUM, miopatia, artralgia	(hypo-)xan↑, UA↓

Poziom metabolitów diagnostycznych podwyższony (↑) lub obniżony (↓) w płynach ustrojowych lub we wskazywanych komórkach. (d)GTP, (d)Guo, (d)Ino – (deoksy)-trójfosforan guanozyny, -guanozyna, -inozyna; (hypo-)xan – (hypo-)ksantyna; SAH – S-bursztynylhomocysteina; UA – kwas moczowy; ZUM – zakazania układu moczowego.

nym do ich rozpoznania (Tab. 5) [12]. Ostateczna diagnoza w przypadku większości defektów wymaga wykazania deficytu specyficznego enzymu lub patogennej mutacji. Badania te dostępne są z reguły jedynie w wysoko-specjalistycznych ośrodkach. Z tego powodu, większość szpitali stosuje serie badań przesiewowych określanych jako „skrining metaboliczny” [12]. Rozpoznanie większości znanych defektów metabolizmu szlaku puryn i pirymidyn może zostać ustalone na podstawie analizy moczu [13]. Mocz jest materiałem z wyboru w celach badań przesiewowych ze względu na akumulowanie się w nim metabolitów P/P. Jeśli mocz jest niedostępny, mogą być również przydatne osocze lub płyn mózgowo-rdzeniowy [14]. We wstępnej diagnostyce pacjentów zakwalifikowanych do badań w kierunku zaburzeń metabolizmu P/P wykorzystywane są różne metody badawcze, od stosunkowo prostych (badanie obecności kwasu moczowego w surowicy i w moczu) do wysokospecjalistycznych (wysokosprawna chromatografia cieczowa, tandemowa spektrometria mas, chromatografia gazowa-spektrometria mas, spektroskopia rezonansu magnetycznego) [15].

Metody chromatograficzne wykorzystywane w diagnostyce IEM od ponad 60 lat, ewoluowały od chromatografii cienkowarstwowej, poprzez jonowymienną do wysokosprawnej chromatografii cieczowej i gazowej [16]. Połączenie chromatografii cieczowej ze spektrometrią mas okazało się przełomem porównywalnym z wprowadzeniem testu Guthrie’go stwarzając ogromne możliwości w diagnostyce wielu defektów metabolicznych, w tym także wad metabolizmu P/P. Tandemowa spektrometria mas (MS/MS) jest metodą analityczną wykorzystującą połączenie dwóch spektrometrów masowych w celu rozdziału i analizy mieszaniny związków po ich uprzedniej jonizacji, z reguły metodą elektrorozpylania (ESI, ang. *electrospray ionization*). Zaletą tandemowej spektrometrii mas jest, poza wysoką czułością i specyficznością, równoczesne wykrywanie wielu związków, co pozwala na detekcję znacznie szerszego spektrum wrodzonych wad metabolizmu w porównaniu z możliwościami metod konwencjonalnych [17]. Dodatkowo, ograniczenie lub zupełne wyeliminowanie etapu chromatografii, skraca czas analizy, co pozwala na zwiększenie szybkości, a przez to liczby oznaczeń [18]. Z tych powodów HPLC/MS-MS jest obecnie metodą z wyboru dla badań przesiewowych w kierunku defektów szlaku P/P [17]. Inną obiecującą metodą jest również spektroskopia rezonansu magnetycznego (NMR, ang. *nuclear magnetic resonance spectroscopy*). Dużą zaletą tej metody jest brak konieczności obróbki próbki, jednak ograniczeniem nadal pozostają koszty [19].

Niektóre defekty metabolizmu P/P nie mogą zostać wykryte na podstawie analizy płynów fizjologicznych. W przypadku defektów specyficznych dla określonych typów komórek, takich jak AMDP-1 (mięśnie), AMDP-2 (erytrocyty), ITPA (erytrocyty), MTAP (komórki nowotworowe), UMPH-1 (erytrocyty) oraz nadaktywność IMPDH (komórki rakowe) i Pu-5’N (fibroblasty) (Tab. 2 i 3), występowanie zmian nie jest uogólnione, a zatem badaniu muszą być poddawane wybrane komórki [1].

Tabela 3. Wrodzone wady metabolizmu szlaku pirymidyn – (opracowano na podstawie [1-3]).

Część 1 Defekt defekt	synonim	skrót	Cechy kliniczne – zespoły objawów	Metabolity diagnostyczne
deficyt aminotransferazy β-alanino-2-oksoglutaratowej	GABAT-AT, β-alaninuria	BAKAT	drgawki, śpiączka	β-alanina ↑
deficyt aminotransferazy β-aminoizomasłowo-pirogronianowej	acyduria hiper-β-amino-izomasłowa	BAIBPAT	łagodny przebieg	β-aminoizomasłan ↑
deficyt CDP-fosfotransferazy cholinowej	deficyt ery-CDP-PT	CDP-PT	niedokrwistość hemolityczna	CDP-cholina + CDP-etanolamina ↑ (erytrocyty)
deficyt dihidropirymidynazy	dihidropirymidynuria	DHP	zaburzenia neurologiczne, małogłowie, toksyczność 5-fluorouracylu	dhU ↑, dhT ↑, U ↑, T ↑
deficyt dehydrogenazy dihidropirymidynowej	uracylotyminuria	DPD	zaburzenia neurologiczne, małogłowie, cechy dysmorfii, toksyczność 5-fluorouracylu	U ↑, T ↑
deficyt UMP-hydrolazy (5'-nukleotydu pirymidynowej)	deficyt UMPH-1	Py-5'N	niedokrwistość hemolityczna, splenomegali	nukleotydy pirymidynowe ↑ (erytrocyty)

Objaśnienia do części 1: Poziom metabolitów diagnostycznych podwyższony (↑) lub obniżony (↓) w płynach ustrojowych lub we wskazanych komórkach. ALTE (ang. acute life threatening event) – ostre stany zagrażające życiu; CDP-cholina – dwufosforan cytydyny-cholina; dhT – dihydroksytymina; dhU – dihydroksyuracyl; NC-BAIB – kwas N-karbamyl-β-aminoizomasłowy; NC-BALA – N-karbamyl-β-alanina; T – tymina; U – uracyl.

Część 2 Defekt defekt	synonim	skrót	Cechy kliniczne – zespoły objawów	Metabolity diagnostyczne
deficyt ureidopropionazy	Deficyt NC-BALA amidohydrolazy	UP	hipotonia, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, wymioty, drgawki, ALTE	dhU ↑, dhT ↑, NC-BALA ↑, NC-BAIB ↑
deficyt syntetazy UMP	Kwasica orotowa	OPRT-ODC (UMPS)		
deficyt fosforybozylotransferazy ornitynowej	OA typ I	OPRT	wrodzona acyduria kwasu orotowego, niedokrwistość megaloblastyczna, niedobór odporności	- OA ↑
deficyt dekarboksylazy orotydylanowej	OA typ II	ODC	opóźnienie rozwoju psychoruchowego	- OA ↑, Or ↑
deficyt fosforylazy tymidynowej		TP	MNGIE, oczna i szkieletowa miopatia z objawami żółdkowojelitowymi	tymidyna ↑, urydyna ↑, deoksyurydyna ↑, deplecje mtDNA
deficyt kinazy tymidynowej 2		TK2	ciężka mitochondrialna encefalomiopatia	deplecje mtDNA

Objaśnienia do części 2: Poziom metabolitów diagnostycznych podwyższony (↑) lub obniżony (↓) w płynach ustrojowych lub we wskazanych komórkach. OA – kwas orotowy; Or – orotydyna.

Tabela 4. Symptomatologia kliniczna w odniesieniu do różnych stanów i jednostek chorobowych, w których mogą występować zaburzenia metabolizmu puryn i pirymidyn (opracowano na podstawie [1-3]).

Specjalność medyczna	Objawy
Gastroenterologia	nawracające wymioty, biegunka, zaburzenia wchłaniania
Genetyka medyczna	cechy dysmorfii, małogłowie, wrodzone anomalie układu moczowo-płciowego oraz odbytniczy
Hematologia	niedokrwistość (normocytarna, megaloblastyczna, hemolityczna, aplastyczna, zespół Diamond-Blackfan), leukopenia, splenomegalia
Histologia	rabdomioliza, zanik kosmków jelitowych
Immunologia	nawracające infekcje, niedobory odporności, limfopenia (limfocyty T/B)
Nefrologia	krystaluria, pomarańczowy osad moczu, hematuria, zakażenia układu moczowego, kamica nerkowa (kwas moczowy, ksantyna, 2,8-dihydroksyadenina), niewydolność nerek
Neonatologia	wrodzona głuchota, wrodzona ślepotą, hipotonia, mikrosomia, kryształki na pieluszkach lub czubku penisa, drgawki noworodkowe
Neurologia	hipotonia/hipertonia, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, napady padaczkowe, małogłowie, cechy autyzmu, ataksja, samookaleczanie, choreoatetozą, dystonia, polineuropatia, miopatia, zanik mięśni, kurcze mięśniowe, nietolerancja wysiłku
Okulistyka	wrodzona ślepotą, atrofia nerwu wzrokowego, zwichnięcie soczewek, zez, oftalmoplegia
Onkologia	nowotwory, zespół farmakogenetyczny
Ortopedia	skrzywienia kręgosłupa (skolioza)
Radiologia	podwyższona echogenność nerek MRI: opóźniona mielinizacja mózgu, atrofia mózgu, atrofia mózdzku
Reumatologia	zapalenia stawów, artralgia, dna moczanowa
Biochemia	hipo-/hiperurykemia, hipo-/hiperurykozuria, anemia (normocytarna, megaloblastyczna, hemolityczna, aplastyczna), limfopenia, trombocytopenia, acyduria orotowa, sulfituria
Inne	wypadanie włosów, ostre stany zagrażające życiu (ang. <i>acute life-threatening events</i> , ALTE)

METODY WERYFIKUJĄCE ROZPOZNANIE

Ostateczna diagnoza w przypadku defektów szlaku P/P wymaga wykazania deficytu specyficznego enzymu i/lub patogenicznej mutacji. W celu analizy enzymatycznej wykorzystywane są erythrocyty, limfoblasty lub fibroblasty [14]. Procedura ta jest szczególnie ważna w sytuacji, gdy dostęp do potrzebnego materiału jest utrudniony lub gdy zmiany w stężeniu metabolitów są nieznaczne. Typowym przykładem jest deficyt deaminazy AMP (AMPD), który można wykryć tylko na podstawie badania materiału z biopsji mięśnia lub przez badanie DNA wyizolowanego z krwi.

Jeśli u podłoża choroby znajduje się homozygotyczność mutacji, wówczas wykazanie dwóch kopii zmutowanego allelu pozwala na postawienie rozpoznania. Jednakże w takich przypadkach problem stanowi często różnorodność alleliczna. Poza kilkoma wyjątkami, w przypadku wrodzonych wad metabolizmu, dla których został zidentyfikowany gen oraz patogeniczne mutacje, nie jedna, lecz bardzo wiele mutacji odpowiada za chorobę. W praktyce oznacza to konieczność sekwencjonowania całego genu. Wykrycie określonej mutacji pozwala na potwierdzenie diagnozy, aczkolwiek nie znalezienie mutacji nie wyklucza deficytu białka [14]. Pacjent może być nosicielem nie zidentyfikowanych dotąd zmutowanych alleli, lub mogą one występować na tyle rzadko, iż ze względów finansowych nie zostały umieszczone w rutynowo wykonywanym teście. W takich przypadkach, scharakteryzowanie białkowego produktu genu poprzez oznaczenie jego aktywności enzymatycznej ma szczególnie duże znaczenie [12].

LECZENIE

Celem leczenia chorób uwarunkowanych genetycznie, do których należą defekty P/P, jest kompensacja zmian fe-

notypowych. Sposoby leczenia wrodzonych wad metabolizmu obejmują kontrolę gromadzenia się substratu, zastąpienie produktu reakcji, zastąpienie produktu genu (tj. enzymu, kofaktora) oraz terapię genową [12]. Ponieważ terapia genowa, czyli leczenie *sensu stricto* przyczynowe, nie jest obecnie dostępna, stosowane metody zapobiegają skutkom defektu genetycznego przez łagodzenie lub eliminowanie objawów klinicznych. Jest to rodzaj strategii eufemicznej, w której dążąc do „wyrównania” fenotypu modyfikuje się go nie ingerując w genotyp [12]. Najbliższe leczeniu przyczynowemu są metody dostarczające enzym, do których należy przeszczep szpiku oraz enzymatyczne leczenie substytucyjne. Przeszczep szpiku (BMT, ang. *bone marrow transplantation*) pozwala na wprowadzenie prawidłowych limfocytów B i T mających wystarczającą aktywność brakującego enzymu aby zapobiec nadmiernemu nagromadzeniu się nukleozydów i nukleotydów. Jest on stosowany w przypadku pacjentów z ciężkim złożonym niedoborem odporności (SCID, ang. *severe combined immunodeficiency*) w przebiegu deficytu deaminazy adenozykowej (ADA) oraz deficytu fosforylasy nukleozydów purynowych (PNP). Metoda ta prowadzi także do przywrócenia aktywności hydrolazy S-bursztynylohomocysteiny (SAHH), która jest wtórnie zahamowana przez nagromadzające się metabolity. W przypadku deficytu ADA zastępcza terapia enzymatyczna jest również możliwa z zastosowaniem PEG-ADA (deaminaza adenozykowa wołu połączona z glikolem polietylenowym) podawanej domięśniowo. Próby terapii genowej u pacjentów z deficytem ADA skończyły się niepowodzeniem, jednakże oczekuje się, że odpowiednia terapia genowa będzie dostępna w przypadku obydwu defektów w niedalekiej przyszłości [1].

Inne sposoby leczenia mają na celu wiązanie lub rozcieńczenie szkodliwych metabolitów poprzez właściwy dobór diety, kontrolę endogennego wytwarzania oraz przyspiesze-

Tabela 5. Wykaz metod przesiewowych stosowanych w diagnostyce zaburzeń metabolizmu puryn i pirymidyn (opracowano na podstawie [1-3]).

Nazwa metody	Material	Wykrywane defekty
Rutynowa analiza kwasu moczowego – metoda ilościowa	mocz, surowica	nadaktywność syntetazy PRPP (PRPPs), rodzinna młodzieńcza nefropatia (FJHN), deficyty: fosforybozylotransferazy hipoksantynoguaninowej (HPRT, KSS), fosforylasy nukleozydów purynowych (PNP), oksydoreduktazy ksantynowej (XDH, AO/XDH, AO/XDH/SO)
2-Dim-TLC – metoda jakościowa	mocz	wszystkie defekty ze zmienionym stężeniem metabolitów, w tym deficyt liazy adenylbursztynianowej (ADSL) oraz transformylazy AICAR i cyklohydrolazy IMP (ATIC)
HPLC z DAD UV (profil zasad P/P i nukleozydów) – met. ilościowa	mocz, surowica	wszystkie defekty ze zmienionym stężeniem metabolitów absorbujących UV
Chromatografia kationowymienna dla aminokwasów z jednokanałowym detektorem UV	mocz	deficyt oksydoreduktazy ksantynowej (XDH, AO/XDH, AO/XDH/SO)
Analiza aminokwasów przed i po kwaśnej hydrolizie moczu	mocz	deficyt liazy adenylbursztynianowej (ADSL), defekty szlaku pirymidyn (DHP, UP, BAKAT, BAIBPAT)
GC-MS (profil kwasów organicznych) – met. jakościowa	mocz	defekty szlaku pirymidyn (DPD, DHP, UMPS)
HPLC-(FAB/ESI)-MS	mocz	defekty szlaku pirymidyn (DPD, DHP)
H-NMR spektroskopia	mocz	deficyty: liazy adenylbursztynianowej (ADSL), fosforybozylotransferazy hipoksantynoguaninowej (HPRT), fosforylasy nukleozydów purynowych (PNP), oksydoreduktazy ksantynowej (XDH), defekty szlaku pirymidyn (DHP, DPD)
HPLC nukleotydy w erytrocytach	erytrocyty	deficyty: deaminazy adenozy (ADA), fosforybozylotransferazy hipoksantynoguaninowej (HPRT), ITPazy (ITPA), fosforylasy nukleozydów purynowych (PNP), hydrolazy UMP (Py-5'N), nadaktywność dehydrogenazy IMP (IMPDHs-II)
HPLC MS/MS/ESI (profil zasad PP i nukleozydów) – met. jakościowa	mocz	wszystkie defekty ze zmienionym stężeniem metabolitów diagnostycznych
Częściowo-niedokrwienny mięśniowy test wysiłkowy z oznaczeniem NH ₃ oraz mleczanów we krwi	krew	deficyt deaminazy AMP (AMPD-1)

nie wydalania [12]. Pacjenci z deficytem XDH, APRT, FJHN, HPRT oraz pacjenci z nadaktywnością PRPS powinni być leczeni allopurynolem w celu zahamowania powstawania słabo rozpuszczalnych substancji (ksantyna, 2,8-dihydroksyadenina oraz kwas moczowy) akumulujących się w przypadku tych chorób [8]. Dodatkowe sposoby takie jak duże spożycie płynów, alkalizacja moczu poprzez podawanie węglanów lub cytrynianów (nieskuteczne w przypadku deficytu APRT) oraz dieta niskopurynowa mogą być niezbędne w celu zapobiegania powstawania złożeń kryształów.

Pacjenci z deficytem AMDA-1 powinni unikać intensywnego wysiłku fizycznego aby zapobiec atakom rhabdomyolizy i mioglobulinurii. W przypadku niektórych pacjentów leczenie z zastosowaniem rybozy poprawia tolerancję wysiłku fizycznego [1,8]. Pacjenci z deficytem TPMT, Pu-5'N,

MCF, AO/XDH, UMPS, DPD, DHP lub UP oraz ich krewni powinni zostać poinformowani o farmakogenetycznych konsekwencjach tych defektów. Powinni unikać leków będących substratami lub prekursorami substratów dla defektywnych enzymów lub otrzymać dawkę odpowiednią do istniejącej aktywności enzymu [32-34]. Pacjenci z deficytem UMPS mogą być leczeni urydyną, którą jest przekształcana do UMP z udziałem kinazy urydyny. Suplementacja urydyną daje efekty w postaci remisji hematologicznej oraz przyspieszenia wzrostu, ale nie zapobiega opóźnieniu rozwoju zarówno fizycznego jak i psychicznego [8]. Terapia w przypadku innych defektów wymienionych w tabelach 2 i 3 nie została dotąd opracowana.

DZIEDZICZENIE I ZAPOBIEGANIE

W większości defektów szlaku puryn i pirymidyn dziedziczenie jest autosomalne recesywne [8]. Wyjątkami są nadaktywność PRPS oraz deficyt HPRT, w których dziedziczenie jest recesywne sprzężone z chromosomem X. Deficyt ADA jest sprzężony z chromosomem X u 1/3 i autosomalny recesywny u 2/3 pacjentów, natomiast w FJHN dziedziczenie jest autosomalne dominujące. Analiza mutacji została opisana dla prawie wszystkich defektów, jednakże duża liczba różnych mutacji oraz pojawianie się

Tabela 6. Porównanie częstości występowania deficytu aktywności fosforybozylotransferazy hipoksantynoguaninowej (HPRT) oraz liazy adenylbursztynianowej (ADSL) w Polsce i na świecie.

Defekt metabolizmu P/P	Deficyt aktywności HPRT	Deficyt aktywności ADSL
Częstość występowania na świecie/pochodzenie etniczne	1:100 000-1:380 000 [36] różne grupy etniczne	brak danych [53] różne grupy etniczne
Liczba pacjentów na świecie	3501 (np. Włochy -28)	501 (np. Belgia – 14, Czechy – 20, Holandia – 7)
Częstość występowania w Polsce ²	1:860 000	1:418 000
Liczba pacjentów w Polsce	18	7
Liczba rozpoznań w Polsce rocznie rzeczywista/przewidywana	0,6/1,36-5,13	0,875/brak danych

¹na podstawie [4,53], ADSLdb (<http://www.icp.ucl.ac.be/adsl/db/mutations.html>); ²częstość występowania obliczona w oparciu o liczbę zidentyfikowanych przypadków w stosunku do liczby urodzeń.

wielu nowych nie pozwala na wykrywanie nosicielstwa ze 100% pewnością. Z tych powodów również diagnoza oparta o analizę molekularną jest trudna. Diagnostyka prenatalna polegająca na wykrywaniu metabolitów lub badania enzymatyczne z wykorzystaniem kosmówki (w pierwszym trymestrze ciąży), płynu owodniowego, komórek płynu owodniowego lub krwi płodu uzyskanej drogą kordocentezy (w drugim trymestrze) jest dostępna dla większości defektów [8,13].

WRODZONE WADY METABOLIZMU PURYN

Problemy kliniczne związane z metabolizmem nukleotydów u ludzi są w większości spowodowane zaburzeniami katabolizmu puryn [8]. Kliniczne konsekwencje mogą różnić się od łagodnych do ciężkich, ze zgonem włącznie. Manifestacja kliniczna nieprawidłowego katabolizmu puryn wynika z nierozpuszczalności produktu końcowego jakim jest kwas moczowy. Nadmiar kwasu moczowego prowadzi do hiperurykemii i dny moczanowej. Większość przypadków dny moczanowej jest wynikiem nadmiaru puryn lub częściowego deficytu aktywności fosforybozylotransferazy hipoksantynoguaninowej (HPRT).

WRODZONE WADY METABOLIZMU PIRYMIDYN

Nieprawidłowy metabolizm pirymidyn może mieć konsekwencje hematologiczne, neurologiczne lub mitochondrialne, jak również może prowadzić do ciężkiej toksyczności w przypadku terapii analogami pirymidyn [20-23]. Co więcej, wykazano, że regulacja metabolizmu pirymidyn ulega zaburzeniu w przebiegu procesów nowotworowych [11]. Do tej pory opisano kilka defektów na szlaku pirymidyn, ostatni stosunkowo niedawno (Tab. 3) [11]. Żaden z opisanych deficytów nie dotyczy szlaku rezerwowego urydyny, co prawdopodobnie oznacza, iż defekty te bardzo wcześnie prowadzą do zgonu [11]. Trzy enzymy uczestniczące w katabolizmie pirymidyn (dehydrogenaza dihydropirymidynowa, dihydropirymidynaza oraz urediopropionaza) są odpowiedzialne nie tylko za degradację naturalnie występujących zasad uracylu i tyminy, ale również szeroko stosowanych leków chemioterapeutycznych, takich jak 5-fluorouracyl [22]. Z tego powodu u pacjentów z deficytem tych enzymów istnieje ryzyko rozwoju ciężkiej toksyczności w przebiegu terapii 5-fluorouracylem [22,23].

WYKRYWALNOŚĆ WAD METABOLIZMU P/P W POPULACJI POLSKIEJ W PORÓWNANIU Z INNYMI KRAJAMI EUROPY

DEFICYT AKTYWNOŚCI FOSFORYBOZYLTRANSFERAZY HIPOKSANTYNOGUANINOWEJ

Częstość występowania deficytu fosforybozylotransferazy hipoksantynoguaninowej na świecie szacuje się na 1:100 000 do 1:380 000 urodzeń [24]. Typowo dla chorób sprzężonych z chromosomem X, częstość występowania jest podobna we wszystkich krajach, zależna jedynie od modelu (dzietności) rodziny. W Polsce w latach 1977-2007 częstość występowania obliczona w oparciu o liczbę zidentyfikowanych przypadków w stosunku do liczby urodzeń została oceniona na 1:860 000 (Tab. 6) [25]. Taka wartość jest znacznie niższa w porównaniu z podawanym w literaturze,

a jego przeniesienie na populację polską oznaczałoby 1-5 nowych rozpoznań rocznie w porównaniu z uzyskanym 0,6. Oznacza to, że prawdopodobnie co najmniej połowa pacjentów nie ma ustalonego rozpoznania. Podstawowym badaniem, którego wynik nasuwa podejrzenie deficytu aktywności HPRT jest oznaczanie stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz moczu [8]. Badanie to, zwłaszcza przy braku bardziej wyrafinowanych metod diagnostycznych, powinno być stosowane jako standard wstępnego różnicowania zespołu LN u niemowląt płci męskiej z objawami mózgowego porażenia dziecięcego, hipotonii, kamicy nerkowej oraz nefropatii [26].

DEFICYT AKTYWNOŚCI LIAZY ADENYLOBURSZTYNIANOWEJ

Ponieważ badania przesiewowe wykonywane w kierunku deficytu aktywności ADSL wykonywane są tylko przez ograniczoną liczbę specjalistycznych ośrodków pediatrii metabolicznej, wiarygodna ocena częstości występowania tego deficytu na świecie nie jest do tej pory możliwa (Tab. 6) [27]. Większość pacjentów zidentyfikowano w Belgii i Holandii, gdzie deficyt został wykryty po raz pierwszy i rutynowo prowadzi się badania laboratoryjne w tym kierunku [27,28]. W Polsce, badania przesiewowe metodą TLC zostały wprowadzone w 1984 roku, ale po bezskutecznych poszukiwaniach przez kilka lat, zostały zaniechane. W 1999 roku po przypadkowym wykryciu pierwszej pacjentki w oparciu o obraz kliniczny, test został ponownie wprowadzony w ramach badań przesiewowych selektywnych w kierunku wrodzonych wad metabolizmu. Pierwsze lata badań nie przyniosły zadowalających wyników, ponieważ uważano, że najbardziej typowym objawem deficytu ADSL są zmiany o cechach autyzmu [28]. Dopiero poszukiwanie deficytu tego enzymu wśród noworodków i niemowląt z lekoopornymi drgawkami (około 3000 próbek od 1999 roku) pozwoliło na wykrycie pięciu nowych przypadków tego niedoboru [29,30]. Częstość występowania deficytu aktywności liazy adenylbursztynianowej w populacji polskiej w latach 1999-2007 obliczona w oparciu o liczbę zidentyfikowanych przypadków w stosunku do liczby urodzeń została oceniona na 1 na 418 000 urodzeń, co oznacza średnio 0,875 nowych rozpoznań rocznie (Tab. 6).

ROZWAŻANIA KOŃCOWE

Kiedy przed stu laty Archibald Garrod (1905) wprowadził pojęcie „wrodzonych fenomenów metabolizmu” (ang. *inborn freaks of metabolism*) uznano jego pogląd za oryginalny jednak dotyczący problemu zupełnie marginalnego. Mała częstość występowania błędów metabolizmu przylgnęła tak do tej grupy chorób, że nawet obecnie w oficjalnym nazewnictwie funkcjonuje to określenie [31]. Postęp znacznie ograniczały mało czułe metody detekcji oraz brak wśród lekarzy wiedzy o możliwości istnienia tych defektów [31]. Wprowadzenie metod chromatograficznych, spektrometrii mas, badań enzymatycznych i współcześnie genetyki molekularnej znacznie zwiększyło ich wykrywalność zarówno wśród objawowych jak i bezobjawowych pacjentów [31]. Mimo znacznego postępu w ciągu minionych kilkunastu lat, nadal na wiele pytań nie potrafimy dać odpowiedzi. Do tej pory niewyjaśnione pozostają patofizjologiczne me-

chanizmy leżące u podłoża samookaleczania w zespole Lescha-Nyhana, upośledzenia umysłowego w deficycie ADSL czy defektów na szlaku katabolizmu pirymidyn [32]. W przypadku wrodzonych wad metabolizmu P/P nadal nie potrafimy powiązać defektu enzymatycznego oraz zaburzenia równowagi substrat/produkt z manifestacją kliniczną (poza kamicą), a zwłaszcza z objawami neurologicznymi. W niektórych innych chorobach metabolicznych pewne związki między biochemią a patofizjologią zostały znacznie lepiej poznane [8].

Do dzisiaj zidentyfikowano ponad 800 pacjentów z defektami szlaku P/P wśród mieszkańców 18 krajów Europy [1]. Spośród tych pacjentów 70% rozpoznano w trzech krajach, gdzie dostępne jest odpowiednie zaplecze laboratoryjne oraz istnieje większa świadomość dotycząca chorób metabolicznych [1]. Częstość występowania w przeliczeniu na milion mieszkańców różni się znacząco, od 6,7 w Wielkiej Brytanii, 4,4 w Holandii i 4,0 w Czechach, do 1,0 i mniej w 12 z 18 krajów uwzględnionych w europejskiej bazie danych [1]. Analiza częstości występowania w oparciu o liczbę wykrytych przypadków wybranych zaburzeń szlaku P/P (deficyt HPRT, XDH, DPD) w stosunku do zdrowej populacji jak również znaczne opóźnienie w ustaleniu właściwego rozpoznania, wskazują na niedostateczny stopień rozpoznawalności tych chorób w naszym kraju [25,29,30,33,34]. Konieczna jest poprawa edukacji ogółu lekarzy na temat wrodzonych wad metabolizmu szlaku P/P, a także upowszechnienie wczesno objawowych badań przesiewowych w kierunku tych defektów.

PIŚMIENNICTWO

1. Van Gennip AH (1999) Defects in metabolism of purines and pyrimidines *Ned Tijdschr Klin Chem* 24: 171-175
2. Blau N, Duran M, Blaskovics M, Gibron KM (2003) Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. W: Simmonds AH, van Gennip AH (red) Purine and pyrimidine disorders. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, str. 445-465
3. Simmonds HA, Duley JA, Fairbanks LD, McBride MB (1997) When to investigate for purine and pyrimidine disorders. Introduction and review of clinical and laboratory indications. *J Inherit Metab Dis* 20: 214-226
4. Dent CE, Philpot GR (1954) Xanthinuria: An inborn error (or deviation) of metabolism. *Lancet* 266: 182-185
5. Lesch M, Nyhan WL (1964) A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 36: 561-570
6. Huguley CM, Bain JA, Rivers SL, Scoggins RB (1959) Refractory megaloblastic anemia associated with excretion of orotic acid. *Blood* 14: 615-634
7. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF (2002) Inherited Metabolic Diseases. Part V, Purines and pyrimidines: approach to disease of nucleotide metabolism. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 1st ed: 334-343
8. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (1995) The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. Various authors: Part 7, Purines and pyrimidines. McGraw-Hill, New York, 7th ed. vol II: 1655-1940
9. Moraes CT, Shanske S, Tritschler HJ, Aprille JR, Andreetta F, Bonilla E, Schon EA, DiMauro S (1991) mtDNA depletion with variable tissue expression: a novel genetic abnormality in mitochondrial diseases. *Am J Hum Genet* 48: 492-501
10. Jurecka A, Sykut-Cegielska J (2006) Wrodzone zaburzenia wad metabolizmu puryn i pirymidyn, nowa, mało poznana grupa chorób metabolicznych. *Klinika Pediatria* 14: 255-260

11. Loffler M, Fairbanks LD, Zameit E, Marinaki AM, Simmonds HA (2005) Pyrimidine pathways in health and disease. *Trends Mol Med* 11: 430-437
12. Clarke J (2002) Clinical guide to inherited metabolic diseases. Chapter 10, Treatment. Cambridge University press, Port Chester, NY 255-280
13. Hommes F (1991) Techniques in diagnostic human biochemical genetics: a laboratory manual. Simmonds HA, Cameron JS, Barratt TM, Duley JA, Davies PM, Analysis of purines and pyrimidines in blood, urine and other physiological fluids. Wiley-Liss, New York, 397-424
14. Simmonds HA, Cameron JS, Barratt TM, Dillon MJ, Meadow SR, Trompeter RS (1989) Purine enzyme defects as a cause of acute renal failure in childhood. *Pediatric Nephrol* 3: 433-437
15. Duran M, Dorland L, Meuleman EE, Allers P, Berger R (1997) Inherited defects of purine and pyrimidine metabolism: Laboratory methods for diagnosis. *J Inherit Metab Dis* 20: 227-236
16. Clarke S (2002) Tandem mass spectrometry: the tool of choice for diagnosing inborn errors of metabolism? *Br J Biomed Sci* 59: 42-46
17. La Marca G, Casetta B, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Donati MA, Zammarchi E (2006) Implementing tandem mass spectrometry as a routine toll for characterizing the complete purine and pyrimidine metabolic profile in urine samples. *J Mass Spectrom* 41: 1442-1452
18. Blau N, Duran M, Blaskovics M, Gibron KM (2003) Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Millington D. Tandem mass spectrometry in clinical diagnosis. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2nd ed: 57-77
19. Wevers RA, de Abreu RA, Engelke U, Heerschap A, van Gennip AH (1996) ¹H-NMR spectroscopy of body fluids in patients with inborn errors of purine and pyrimidine metabolism. *J Inherit Metab Dis* 19 (supplement 1): 3
20. Van Kuilenburg ABP, De Abreu RA, van Gennip AH (2003) Pharmacogenetic and clinical aspects of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Ann Clin Biochem* 40: 41-45
21. Kuilenburg ABP (2006) Screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: to do or not to do, that's the question. *Cancer Investigation* 24: 215-217
22. Van Kuilenburg AB, Meinsma R, van Gennip AH (2004) Pyrimidine degradation defects and severe 5-fluorouracil toxicity. *Nucleos Nucleot Nucl* 23: 1371-1375
23. Van Kuilenburg AB, Assmann B, Hoffman G, Voit T, Ribes A, Lorrente I, Busch R, Mayatepek E, Abeling NG, Wevers RA, Rutsch F, van Gennip AH (2006) Genetic analysis of the first four patients with β -ureidopropionase deficiency. *Nucleos Nucleot Nucl* 25: 1093-1098
24. Nyhan WL, Pesek J, Sweetman L, Carpenter DG, Carter CH (1967) Genetics of an X-linked disorder of uric acid metabolism and cerebral function. *Pediatr Res* 1: 5-13
25. Jurecka A, Popowska E, Tylki-Szymańska A, Kubalska J, Ciara E, Krumina Z, Sykut-Cegielska J, Pronicka E (2008) Deficyt fosforybozylotransferazy hipoksantynoguaninowej – kliniczna, biochemiczna oraz molekularna charakterystyka polskich pacjentów. *Przegl Pediatr* 38: 227-236
26. Torres RJ, Puig JG (2007) Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan Syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2: 48
27. Kholer M, Assmann B, Brautigam C, Storm W, Marie S, Vincent MF, Van den Berghe G, Simmonds HA, Hoffmann GF (1999) Adenylosuccinase deficiency: Possibly underdiagnosed encephalopathy with variable clinical features. *Eur J Pediatr Neurol* 3: 3-6
28. Jaeken J, Van den Berghe G (1984) An infantile autistic syndrome characterized by the presence of succinylpurines in body fluids. *Lancet* 2: 1058
29. Jurecka A, Tylki-Szymańska A, Bogdańska A, Kmiec T, Mierzewska H, Pohorecka M, Slomońska E, Smoleński R, Sykut-Cegielska J, Taybert J, Pronicka E (2007) Deficyt liazy adenylobursztynianowej – diagnostyka oraz charakterystyka kliniczna siedmiu polskich pacjentów. *Pediatr Pol* 82: 526-532
30. Jurecka A, Zikanova M, Tylki-Szymanska A, Krijt J, Bogdanska A, Gradowska W, Mullerova K, Sykut-Cegielska J, Kmoch S, Pronicka

- E (2008) Clinical, biochemical and molecular findings in seven Polish patients with adenylosuccinate lyase deficiency. *Mol Genet Metab* 94: 435-442
31. Lee PJ, Cook P (2006) Frequency of metabolic disorders: more than one needle in the haystack. *Arch Dis Child* 91: 879-880
32. Van den Bergh G (2000) Purine and pyrimidine metabolism between millennia: what has been accomplished: what has to be done? *Adv Exp Med Biol* 486: 1-4
33. Jurecka A, Tylki-Szymańska A, Gradowska W, Słonimska E, Smoleński R, Sykut-Cegielska J (2008) Bardzo rzadki przypadek klasycznej ksantynurii (typ I). *Reumatologia* 46: 95-98
34. Jurecka A, Tylki-Szymańska A (2008) Wrodzona ksantynuria – bardzo rzadka przyczyna hipourykemii oraz kamicy nerkowej. *Urol Pol* 61: 118-121

Inborn errors of purine and pyrimidine metabolism

Agnieszka Jurecka^{1,2,✉}

¹Department of Molecular Biology, University of Gdansk, 24 Kladki St., 80-822 Gdansk, Poland

²Department of Metabolic Diseases, Endocrinology and Diabetology, The Children's Memorial Health Institute, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warsaw, Poland

✉ e-mail: ajurecka@gmail.com

Key words: purines; pyrimidines; metabolism; inborn metabolic defects

ABSTRACT

Inborn errors of purine and pyrimidine metabolism (P/P) manifest themselves by a variety of clinical picture. They may be recognized at any age and may affect any system – immunological, hematological, neurological, musculoskeletal, and because of the relative insolubility of purine bases, renal as well. At present, a total of 30 defects have been described. Fifteen of them can have serious clinical consequences. Analysis of prevalence estimated by comparing the number of detected P/P patients in Poland and the number of newborns as well as delay of diagnosis, point at insufficient degree of detectability of these defects in our country. It is necessary to improve the education among physicians as well as to popularize screening methods for these defects.