

BÖLÜM 75

PÜRİN VE PİRİMİDİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Pembe SOYLU ÜSTKOYUNCU¹

PÜRİN METABOLİZMASI

Pürin bazları (adenin, guanin, hipoksantin ve bunların katabolik ürünleri olan ksantin ve ürik asit) enerji transferi, metabolik regülasyon, DNA ve RNA sentezine aracılık yapmaktadırlar. Pürin metabolizması 3 yola ayrılmıştır;

1) **Denovo sentez yolu;** fosforibozil pirofosfat oluşumu ile başlar. Inozin monofosfat (IMP) oluşumu ile sonlanır. IMP'den ara dönüşümle adenosin monofosfat (AMP) ve guanozin monofosfat (GMP) oluşur. Öncelikli olarak di ve trifosfat formları, sonrasında ise deoksiribonükleotidler, en son olarak da RNA ve DNA oluşur.¹

2) **Katabolik yol;** GMP, IMP ve AMP'den başlar. Bunların yıkımı ile ürik asit oluşur.

3) **Salvaj yolu;** guanin, hipoksantin ve adenin gibi pürinler kullanılır. Sırasıyla salvaj yolu ile pürinler GMP, IMP ve AMP'ye dönüştürülür.¹ Pürin metabolizması Şekil 1'de gösterildi.¹

Pürin metabolizması bozuklukları nörolojik, immünolojik, hematolojik ve renal bulgular ile karşımıza çıkabilir. Hastalık prevelansları tam olarak bilinmemektedir. Fosforibozil pirofosfat sentetaz süperaktivitesi/eksikliği ve

hipoksantin guanin fosforibozil transferaz eksikliği X'e bağlı kalıtılırken, kalan bozukluklar otozomal resesif kalıtılır.

Fosforibozil Pirofosfat Sentetaz Süperaktivitesi

Giriş

Genç yetişkin erkeklerde gut artriti ve/veya ürik asit taşı ile kendini gösterir ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Ürik asit düzeyleri 10-15 mg/ dl'ye ulaşabilir. Ürik asit aşırı üretiminin klinik belirtilerinin bebeklik döneminde bile ortaya çıktığı bilinmektedir. Sensörinöral sağırlığın yanı sıra hipotoni, zekâ geriliği, lökomotor gecikme, ataksi ve otizm klinik bulguları arasındadır.¹⁻⁴

Enzim, riboz-5-fosfat ve ATP'den fosforibozil pirofosfat (PRPP) oluşturur. PRPP, pürin nükleotidlerinin de novo sentezinin ilk ara maddesidir. Çeşitli genetik düzenleyici ve katalitik kusurlar süperaktiviteye yol açarak, PRPP oluşumunun artmasına neden olur. PRPP amidotransferaz PRPP tarafından doyurulmadığından, pürin nükleotidlerinin sentezi ve dolayısıyla ürik asit üretimi artar. Nörolojik semptomların mekanizması ise net bilinmemektedir.²⁻³

¹ Uzm. Dr., SBÜ, Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, drpembeustkoyuncu@gmail.com

gi bir semptomun olmamasına kadar değişir. Hastaların yaklaşık yarısı beslenme güçlüğü, sıklık kusma, gastroözofageal reflü ve malabsorpsiyon gibi gastrointestinal problemlerle başvurur.⁵⁶

Dihidropirimidinaz (DHP), dihidrourasil ve dihidrotiminin sırasıyla β -üroidopropionat ve β -üroidoizobütirata dönüşümünü katalize eder. Dihidrourasil ve dihidrotimin çok miktarda idrarla atılır.^{56,60} Ayrıca idrarla ılımlı bir urasil ve timin atılımında artış görülür. DPD eksikliğinde olduğu gibi, semptomların ortaya çıkma nedenleri ve mekanizmaları açıklanamamaktadır ve nörotransmitterler β -alanin ve β -aminoizobütirik asidin azalmış konsantrasyonlarının rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ciddi toksisiteye yol açan 5-florourasile artan duyarlılık da bildirilmiştir.⁶¹

Otozomal resesif kalıttır. Kromozom 8'de lokalize olan DPYS geninin mutasyonları sonucunda ortaya çıkar.⁵⁷ İdrar dihidrourasil ve dihidrotiminin yükselmesi LC/MS-MS ile tespit edilebilir. Enzim testi karaciğer biyopsisi gerektirir. Tedavisi yoktur ve prognozu tahmin etmek güçtür.⁶²

Üroidopropiyonaz Eksikliği

Beta üroidopropionaz (β -alanin sentaz olarak da adlandırılır), pirimidin degradatif yolun son adımını, sırasıyla β -üroidopropionat ve β -üroidoizobütirat β -alanine ve β -aminoizobütirata dönüşümünü katalize eder. Enzim, erken başlangıçlı psikomotor retardasyon ile şiddetli gecikmiş miyelinasyon, optik atrofi, pigmenter retinopati, serebellar hipoplazi, epilepsi, dismorfik özellikler veya ürogenital ve kolorektal anomalilere kadar değişen klinik tablolarla başvuran hastalarda tanımlanmıştır.⁶³⁻⁶⁵ Asemptomatikte olabilir. Status epileptikus olan bir hastada büyük subdural hematoma ve global supratentorial atrofi tespit edilmiştir.⁶⁶ Japonya'da 24.000 yenidoğanın taranması sonucu asemptomatik dört bebek tanımlanmıştır.⁶⁷ Eksiklik, nörotoksin gibi davranabilen

üroidopropiyonik asit ve üroidoizobütirik asit yükselmelerine neden olur.⁶⁸

Sitozolik 5'-Nükleotidaz Süperaktivitesi

Psikomotor gerilik, nöbetler, ataksi, tekrarlayan enfeksiyonlar, otistik özellikler klinik bulguları arasındadır.⁶⁹ Sitozolik 5'-nükleotidaz aktivitesinin 6 ila 20 kat arttığı gösterilmiştir. 1gr/kg/gün dozunda üridin ile tedavi sonucunda gelişimsel iyileşme, nöbet ve enfeksiyon sıklığında düşüşler gösterilmiştir.

Timidin Kinaz 2 Eksikliği

Başlangıçta çok şiddetli, izole miyopati, motor gerileme ve erken ölüm olan birbiriyle ilgisi olmayan dört hastada tanımlanmış olan bu bozukluğun klinik spektrumu artık spinal müsküler atrofi tip 3 benzeri prezentasyon, rijid spin sendromu ve motor regresyon olmaksızın ve daha uzun sağkalımla seyreden miyopatik fenotipi içerecek şekilde genişletilmiştir.^{56,70,71} Eksiklik, kas mitokondriyal DNA'sının tükenmesine neden olur ve bu timidin salvaj enziminin mitokondriyal formu olan timidin kinaz 2'yi kodlayan genin mutasyonlarından kaynaklanır.⁷² Deoksiguanozin kinaz ve timidin fosforilaz eksikliklerinde olduğu gibi, kusur muhtemelen mitokondriyal nükleotidlerin dengesizliğine neden olur.

KAYNAKLAR

1. Marie S, van den Berghe G and Vincen MF. Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 495-513.
2. Phosphoribosylpyrophosphate Synthetase Superactivity. de Brouwer APM, Duley JA, Christodoulou J. 2008 Sep 23 [updated 2015 Dec 17]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
3. Mittal R, Patel K, Mittal J et al. Association of PRPS1 Mutations with Disease Phenotypes. Dis Markers. 2015;2015:127013.
4. Balasubramaniam S, Duley JA, Christodoulou J. Inborn errors of purine metabolism: clinical update

- and therapies. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(5):669-86.
5. Synofzik M, Müller vom Hagen J, Haack TB et al. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease, Arts syndrome, and prelingual non-syndromic deafness form a disease continuum: evidence from a family with a novel PRPS1 mutation. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:24-31.
 6. Andelman-Gur MM, Saitu H, Matsumoto N et al. Myoclonic tremor status as a presenting symptom of adenylosuccinate lyase deficiency. *Eur J Med Genet.* 2020; 63(12):104061
 7. Jurecka A, Zikanova M, Kmoch S, Tylki-Szymańska A. Adenylosuccinate lyase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(2):231-42.
 8. Banerjee A, Bhatia V, Didwal G, Singh AK, Saini AG ADSL Deficiency - The Lesser-Known Metabolic Epilepsy in Infancy. *Indian J Pediatr.* 2021;88(3):263-5
 9. Mouchegh K, Zikanova M, Hoffmann GF et al. Lethal fetal and early postnatal presentation of adenylosuccinate lyase deficiency: observation of 6 patients in 4 families. *J. Pediatr* 2007;150(1):57-61.
 10. Mierzewska H, Schmidt-Sidor B, Jurkiewicz E et al. Severe encephalopathy with brain atrophy and hypomyelination dueto adenylosuccinate lyase deficiency—MRI, clinical, biochemical and neuropathological findings of Polish patients. *Folia Neuropathol* 2009;47(4):314-20.
 11. Jurecka A, Zikanova M, Tylki-Szymanska A et al. Clinical, biochemical and molecular findings in seven Polish patients with adenylosuccinate lyase deficiency. *Mol Gen Metab* 2008;94(4):435-42
 12. Laikind PK, Seegmiller JE, Gruber HE. Detection of 5'-phosphoribosyl-4-(N-succinylcarboxamide)-5-aminimidazole in urine by use of the Bratton-Marshall reaction: identification of patients deficient in adenylosuccinate lyase activity. *Anal Biochem* 1986;156(1):81-90
 13. Ito T, Kuilenburg ABP, Bootsma AH et al. Rapid screening of high-risk patients for disorders of purine and pyrimidine metabolism using HPLC-electrospray tandem mass spectrometry of liquid urine or urine-soaked filter paper strips. *Clin Chem* 2000;46(4):445-52
 14. Hartmann S, Okun JG, Schmidt C et al. Comprehensive detection of disorders of purine and pyrimidine metabolism by HPLC with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2006;52(6):1127-37.
 15. Van Werkhoven MA, Duley JA, McGown I et al. Early diagnosis of adenylosuccinate lyase deficiency using a high throughput screening method and a trial of oral S-adenosyl-L-methionine as a treatment method. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(11):1060-6
 16. Marie S, Flipsen JWAM, Duran M et al. Prenatal diagnosis in adenylosuccinate lyase deficiency. *Prenat Diagn* 2000;20(1):33-6
 17. Jurecka A, Tylki-Szymanska A, Zikanova M et al. d-Ribose therapy in four Polish patients with adenylosuccinate lyase deficiency: absence of positive effect. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(2):329-32
 18. Jurecka A, Opoka-Winiarska V, Rokicki D, Tylki-Szymanska A. Neurologic presentation, diagnostics, and therapeutic insights in a severe case of adenylosuccinate lyase deficiency. *J Child Neurol* 2012;27(5):645-9
 19. Marie S, Heron B, Bitoun P et al. AICA-Ribosiduria: a novel, neurologically devastating inborn error of purine biosynthesis caused by mutation of ATIC. *Am J Hum Genet* 2004;74(6):1276-81.
 20. Ramond F, Rio M, Héron B et al. AICA-ribosiduria due to ATIC deficiency: Delineation of the phenotype with three novel cases, and long-term update on the first case. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(6):1254-64
 21. Fishbein WN, Armbrustmacher VW, Griffin JL Myoadenylate deaminase deficiency: a new disease of muscle. *Science* 1978; 200(4341):545-8.
 22. Lim L, Palayer M, Bruneau A et al. Myoadenylate deaminase deficiency: a frequent cause of muscle pain A case detected by exercise testing. *Ann Biol Clin (Paris).* 2017;75(4):445-9
 23. Jinnah HA, Sabina RL, Van Den Berghe G. Metabolic disorders of purine metabolism affecting the nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1827-36
 24. Vockley J, Rinaldo P, Bennett MJ et al. Synergistic heterozygosity: disease resulting from multiple partial defects in one or more metabolic pathways. *Mol Genet Metab* 2000;71(1-2):10-8.
 25. Ogasawara N, Goto H, Yamada Y et al. Deficiency of AMP deaminase in erythrocytes. *Hum Genet* 1987;75(1):15-8.
 26. Sabina RL, Fishbein WN, Pezeshkpour G et al. Molecular analysis of the myoadenylate deaminase deficiencies. *Neurology* 1992;42(1):170-9.
 27. Zöllner N, Reiter S, Gross M et al. Myoadenylate deaminase deficiency: successful symptomatic therapy by high dose oral administration of ribose. *Klin Wochenschr* 1986;64(24):1281-90
 28. Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):6
 29. Hershfield M. Adenosine deaminase deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K (eds) *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA) University of Washington, Seattle; 1993-2006 Oct 03 [updated 2009 Jul 14]
 30. Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, Aiuti A, Blincoe A, Gaspar HB. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *Notarangelo LD, Grunebaum E.J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):852-63
 31. Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency *N Engl J Med* 2009;360(5):447-58.
 32. Cavazzana-Calvo M, Lagresle C, Hacein-Bey-Abina S, Fisher A. Gene therapy for severe combined im-

- munodeficiency. *Annu Rev Med* 2005;56:585-602.
33. Kohn DB. Update on gene therapy for immune deficiencies. *Clin Immunol* 2010;135(2):247-54.
 34. Wadman SK, Duran M, Beemer FA et al. Absence of hepatic molybdenum cofactor: an inborn error of metabolism leading to a combined deficiency of sulphite oxidase and xanthine dehydrogenase. *J Inherit Metab Dis* 1983;6 (1):78-83
 35. Claerhout H, Witters P, Régál L, Jansen K et al. Isolated sulfite oxidase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(1):101-8
 36. Mendel RR, Bittner F. Cell biology of molybdenum. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:621-35
 37. Peretz H, Korostishevsky M, Steinberg DM et al. An ancestral variant causing type I xanthinuria in Turkmen and Arab families is predicted to prevail in the Afro-Asian stone-forming belt. *JIMD Rep*. 2019;51(1):45-52.
 38. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S et al. Identification of a new point mutation in the human molybdenum cofactor sulfurase gene that is responsible for xanthinuria type II. *Metabolism* 2003;52(11):1501-4.
 39. Reiss J, Johnson JL. Mutations in the molybdenum cofactor biosynthetic genes MOCS1, MOCS2, and GEPH. *Hum Mutat* 2003;21(6):569-76.
 40. Arenas M, Fairbanks LD, Vijayakumar K et al. An unusual genetic variant in the MOCS1 gene leads to complete missplicing of an alternatively spliced exon in a patient with molybdenum cofactor deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(4):560-9.
 41. Veldman A, Santamaria-Araujo JA, Sollazzo S et al. Successful treatment of molybdenum cofactor deficiency type A with pCMP. *Pediatrics* 2010;125:1249-54.
 42. Harris JC. Lesch-Nyhan syndrome and its variants: examining the behavioral and neurocognitive phenotype. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(2):96-102.
 43. Jinnah HA, Visser JE, Harris JC et al. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain* 2006;129(5):1201-17.
 44. Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:48
 45. Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ et al. Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. (Lesch-Nyhan Disease International Study Group) *Brain* 2010;133:671-89
 46. Cristini S, Navone S, Canzi L, et al. Human neural stem cells: a model system for the study of Lesch-Nyhan disease neurological aspects. *Hum Mol Genet*. 2010;19(10):1939-50
 47. Guibinga GH, Hsu S, Friedmann T. Deficiency of the house-keeping gene hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) dysregulates neurogenesis. *Mol Ther* 2010;18(1):54-62.
 48. Nyhan WL, O'Neill JP, Harris JC, Jinnah HA (2009) Lesch-Nyhan syndrome. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K eds) *GeneReviews* [Internet]. University of Washington, Seattle; 1993- 2000 Sep 25 [updated 2010 Jun 10]
 49. Jinnah HA, De Gregorio L, Harris JC et al. The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutat Res* 2000; 463(3):309-26..
 50. Kaufman JM, Greene ML, Seegmiller JE. Urine uric acid to creatinine ratio – a screening test for inherited disorders of purine metabolism. Phosphoribosyl-transferase (PRT) deficiency in X-linked cerebral palsy and in a variant of gout. *J Pediatr* 1968;73:583-92
 51. Seegmiller JE, Rosenbloom FM, Kelley WN. Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science* 1967;155(3770):1682-4.
 52. Bell S, Kolobova I, Crapper L, Ernst C. Lesch-Nyhan Syndrome: Models, Theories, and Therapies. *Mol Syndromol*. 2016;7(6):302-11
 53. Mandel H, Szargel R, Labay V et al. The deoxyguanosine kinase gene is mutated in individuals with depleted hepatocerebral mitochondrial DNA. *Nat Genet* 2001;29(3):337-41.
 54. Dimmock DP, Dunn JK, Feigenbaum A et al. Abnormal neurological features predict poor survival and should preclude liver transplantation in patients with deoxyguanosine kinase deficiency. *Liver Transplant* 2008; 14(10):1480-5.
 55. Bulst S, Abicht A, Holinski-Feder E et al. In vitro supplementation with dAMP/dGMP leads to partial restoration of mtDNA levels in mitochondrial depletion syndromes. *Hum Mol Genet* 2009;18:1590
 56. Balasubramaniam S, Duley JA, Christodoulou J Inborn errors of pyrimidine metabolism: clinical update and therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(5):687-98
 57. Fidai SS, Sharma AE, Johnson DN, Segal JP, Lastra RR. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency as a cause of fatal 5-Fluorouracil toxicity. *Autops Case Rep*. 2018;8(4):e2018049.
 58. Kuilenburg v ABP. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 2004;40(7):939-50.
 59. Fleger M, Willomitzer J, Meinsma R et al. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency: Metabolic Disease or Biochemical Phenotype? *JIMD Rep*. 2017;37:49-54.
 60. Gennip v AH, Driedijk PC, Elzinga A, Abeling NGM. Screening for defects of dihydropyrimidine degradation by analysis of amino acids in urine before and after acid hydrolysis. *J Inherit Metab Dis* 1992;15(3):413-5
 61. Kuilenburg v ABP, Dobritzsch D, Meijer J et al. Dihydropyrimidinase deficiency: phenotype, genotype and structural consequences in 17 patients. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802(7-8):639-48.
 62. 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):717-26.

63. van Kuilenburg AB, Dobritzsch D, Meijer J et al. β -ureidopropionase deficiency: phenotype, genotype and protein structural consequences in 16 patients. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(7):1096–108
64. Assmann B, Göhlich G, Baethman M et al. Clinical findings and a therapeutic trial in the first patient with beta-ureido-propionase deficiency. *Neuropediatrics* 2006;37(1):20-5.
65. Kuilenburg v AB, Meinsma R, Beke E et al. Beta-ureido-propionase deficiency: an inborn error or pyrimidine degradation associated with neurological abnormalities. *Hum Mol Genet* 2004;13(22):2793-801.
66. Yaplıto-Lee J, Pitt J, Meijer J et al. Beta-ureidopropionase deficiency presenting with congenital anomalies of the urogenital and colorectal systems. *Mol Genet Metab* 2008;93(2):190-4.
67. Assmann BE, Kuilenburg v AB, Distelmaier F et al. Beta-ureidopropionase deficiency presenting with febrile status epilepticus. *Epilepsia* 2006; 47(1):215-7.
68. Kuhara T, Ohse M, Inoue Y, Shinka T. Five cases of β -ure-idopropionase deficiency detected by GC/MS analysis of urine metabolome. *J Mass Spectrom* 2009;44(2):214-21.
69. Zanella A, Bianchi P, Fermo E, Valentini G. Hereditary pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency: from genetics to clinical manifestations. *British J Haemat* 2006;133(2):113-23.
70. Saada A, Shaag A, Mandel H et al. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet* 2011; 29(3):342-4.
71. Oskoui M, Davidzon G, Pascual J et al. Clinical spectrum of mitochondrial DNA depletion due to mutations in the thymidine kinase 2 gene. *Arch Neurol* 2006; 63(8):1122-6.
72. Lesko N, Naess K, Wibom R et al. Two novel mutations in thymidine kinase-2 cause early onset fatal encephalomyopathy and severe mtDNA depletion. *Neuromuscul Disord* 2010;20(3):198-203.