

Seminarski rad: Poremećaj metabolizma purinskih i pirimidinskih nukleotida

## Sadržaj

Uvod.....	1
Biosinteza nukleotida.....	1, 2
Katabolizam purinskih nukleotida.....	2
Katabolizam pirimidinskih nukleotida.....	3
Giht.....	3, 4
Dijagnoza gihta.....	4, 5, 6
Disfunkcije fosfo-ribozil-pirofosfat sintetaze 1 .....	6
Arts sindrom.....	7
Charcot Marie Tooth-ova bolest.....	7
Lesch Nyhan-ov sindrom.....	7, 8
Dijagnoza LNS .....	8, 9
Prilozi .....	10, 11, 12
Reference.....	13, 14, 15

## Uvod

### Najčešći poremećaji u metabolizmu pirimidin的角度 i purinskih nukleotida

Mutacije koje nastaju na genima odgovornim za ekspresiju ili kontrolu aktivnosti enzima koji učestvuju u metabolizmu purinskih i pirimidinskih nukleotida posljedica su najvećeg broja poremećaja ,od kojih su neke izuzetno rasprostranjene.

Giht – akutno oboljene koje nastaje usljed poremećaja u metabolizmu kada se mokraćna kiselina nagomilava u zglobovima i mekim tkivima u vidu soli , urata i dovodi do degenerativnih promjena na zglobovima , crvenih otoka , veoma jakih bolova , vrlo ozbiljno oboljenje koje ako se ne liječi dovodi do trajnog oštećenja zglobova i mekih tkiva i u najgorem slučaju do invaliditeta. Osim gihta , javljaju se i mnogi drugi sindromi usljed poremećaja na nivou glavnih enzima u metabolizmu purinskih i pirimidinskih nukleotida PRPP sintetaze i HGPRT , odnosno Lesch - Nyhan - ov sindrom (LNS) koji predstavlja nasledni poremećaj uzrokovan nedostatkom hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaze HGPRT što dovodi do poremećaja u građi purina (delova DNK i RNK).

Takođe se javljaju i Imunodeficijencije : nedostatak adenozin-dezaminaze koja u rzagradnji purina katalizuje prevođenje adenozina u inozin,u odstuustvu ovog enzima dezoksiadenozin se fosforiliše u dATP čije se količine povećavaju i dolazi do inhibicije ribonukleotid-reduktaze , zbog čega se smanjuje produkcija dezoksinukleozid-trifosfata dNTP potrebnog za sintezu lanaca DNK u toku replikacije. Koncentracije dATP su naročito velike u limfocitima tako da nemogućnost limfocita da sintetišu DNK ozbiljno remeti imuni odgovor organizma. Kod pacijenata sa ovim poremećajem se razvija teška imunodeficijencija i bolest se letalno završava u djetinjstvu ako se ne preduzmu specijalne zaštitne mjere.

Povećana aktivnost purin-5-nukleotidaze P-5-N zbog čega se povećava koncentracija inozina i gvanozina , pa time i mokraćne kiseline. Bolest se takođe ispoljava kao imunodeficijencija ali u manje teškom obliku nego sto je to bilo u prethodnom slučaju.

### Biosinteza nukleotida

Biosinteza nukleotida u organizmu u skladu je sa potrebama odgovarajućih ćelija , prije svega za sintezu nukleinskih kiseline. Razlikujemo dva osnovna puta biosinteze nukleotida , to su :

- De novo sinteza iz odgovarajućih prekursora (aminokiselina)
- Reciklizacijom purinskih i pirimidinskih baza dobijenih hidrolizom nukleotida tj "salvage putevi"

De novo sinteza purina se odvija najvećim dijelom u jetri. Nehepatična tkiva imaju limitirani nivo de novo sinteze purinskih nukleotida , dok se sinteza pirimidinskih nukleotida odvija u većini tkiva. Putevi sinteze nukleotida iz recikliranih baza su razumljivi iz razloga što je ksantin-oksidaza , ključni enzim u razgradnji purina do mokraćne kiseline aktivna

samo u jetri i intestinumu, tako da se ove baze ne razlažu do mokraćne kiseline u nehepatičnom tkivu i zato su dostupne za ponovnu sintezu. Purinski nukleotidi se sintetišu kao ribonukleotidi, ne kao slobodne baze. Prvi sintetisani nukleotid je inozin-monomofosfat (IMP), nukleotid koji sadrži bazu hipoksantin. IMP nema normalno u ćeliji zato što odmah prelazi u adenzin-5'-monofosfat (AMP) i gvanozin-5'-monofosfat (GMP).

Sinteza inozin monofosfata se odvija u okviru 11 reakcija: (slika 1)

- Aktivacija riboza-5-fosfata
- Formiranje N-glikozidne veze (N-9 purinskog prstena)
- Adicija glicina (C-4, C-5 i N-7)
- Uvodjenje formil grupe preko THF (C-8)
- Adicija azota iz glutamina
- Zatvaranje prstena i formiranje imidazola
- Adicija CO<sub>2</sub> (C-6)
- Adicija amino-grupe iz aspartata (N-1)
- Eliminacija fumarata kidanjem N-C veze
- Uvodjenje formil grupe (stvvaranje C-2 atoma)
- Ciklizacija u IMP

Purini se biološki sintetišu kao nukleotidi, i posebno kao ribotidi, i.e baze vezane za ribozu-5-fosfat. Ključni regulatorni korak je proizvodnja 5-fosfo- $\alpha$ -D-ribozil-1-pirofosfata (PRPP) posredstvom PRPP sintetaze, koja se aktivira neorganskim fosfatom, a deaktivira purinskim ribonukleotidima. Ovaj stepen nije specifičan za sintezu purina. PRPP se takođe koriste u pirimidinskoj sintezi i salvage putu. Prvi usmereni korak je reakcija PRPP, glutamina i vode do 5'-fosforibozilamina, glutamina, i pirofosfata - koji katalizuje pirofosfat amidotransferaza, koju aktivira PRPP, a inhibiraju AMP, GMP i IMP.

Adenin i guanin su derivati nukleotida inozin monofosfat (IMP), koji je prvo jedinjenje na putu koje ima kompletno formirani purinski prsten.

Inozin monofosfat se sintetiše počevši od riboza-fosfata putem kompleksnog sintetičkog puta. Postoji više mogućih izvora atoma ugljenika i azota purinskog prstena, 5 i 4 respektivno. Aminokiselina glicin daje sve svoje atome ugljenika (2) i azota (1). Dodatni atomi azota potiču od glutamina (2) i asparaginske kiseline (1), a dodatni atomi ugljenika sa formil grupe (2), koji se prenose sa koenzima tetrahidrofolata kao 10-formiltetrahidrofolat, i atomi ugljenika sa bikarbonata (1). Formil grupe formiraju ugljenik-2 i ugljenik-8 purinskog prstena.

### **Katabolizam purinskih nukleotida**

Katabolizam purina odvija se četiri faze:

Prvi korak je hidroliza fosfatne grupe pod dejstvom nukleotidaze, pri čemu nastaju odgovarajući nukleozidi. Na nukleozide zatim djeluje purin-nukleozid fosforilaza (PNP), koja ih razlaže na ribozu-1-fosfat i odgovarajuću purinsku bazu. PNP ne razlaže adenozin već se on orvo konvertuje u inozin pod dejstvom adenozin-dezaminaze. Zatim, hipoksantin i gvanin se konvertuju u ksantin, hipoksantin oksidacijom kiseonikom pod dejstvom ksantin-oksidaze, a gvanin dezaminacijom koju katalizuje gvanin-dezaminaza. U reakciji ksantin-oksidaze, ksantin se oksiduje do mokraćne kiseline koja predstavlja konačan proizvod katabolizma purinskih baza kod čovjeka.

### *De novo* biosinteza pirimidina

Za razliku od purina, piramidina su formirani pre njihovog vezivanja za 5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP)[2].

Prvi pirimidinski nukleotid koji se sintetiše je orotidin-5'-monofosfat. On zauzima centralno mjesto u stvaranju pirimidina pošto su nukleotidi uracila, citozina i timina izvedeni iz njega. Reakcije *de novo* sinteze su sledeće: (slika 2.)

- Sinteza karbamoil-fosfata ( C-2 i N-3 pirimidinskog prstena)
- Adicija aspartata ( N-1, C-4, C-5 i C-6)
- Zatvaranje prstena i stvaranje pirimidina
- Oksidacija dihidroorata
- Adicija riboza-5-fosfata (stvaranje N-ribozidne veze)
- Dekarboksilacija OMP u UMP

Zatim slijedi konverzija uridin-nukleotida u citidin-nukleotid koja se dešava na nivou trifosfata.

### **Katabolizam pirimidinskih nukleotida**

Razlaganje pirimidina odvija se sličnim redosljedom kao i katabolizam purina. Prvo se pod dejstvom nukleotidaze uklanja fosfatni ostatak, a zatim ostatak šećera pod dejstvom uridin-fosforilaze. Citidin se prethodno dezaminiše pod dejstvom citidin dezaminaze. Pirimidinske baze, uracil i timin, dalje se razlažu uz učešće nekoliko enzima do krajnjih produkata metabolizma pirimidina, β alanina i β aminoizobutirata. Ovi produkti su po svojoj prirodi aminokiseline pa se dalje katabolizuju transaminacijom a zatim aktivacijom u reakciji sa KoA do malonil KoA odnosno metilmalonil KoA.

### **Poremećaji metabolizma purinskih i pirimidinskih nukleotida**

#### **Giht**

Giht je vrsta zapaljenskog artritisa koji naataje usljed kristalizacije mokraćne kiseline unutar sinovijalne tečnosti zglobova i drugih tkiva[3]. Prevalenca gihta se povećava i trenutno najčešće zahvata mušku populaciju[4,5]. Pojedinci koji pate od simptoma i

znakova gihta (teški bolovi , učestali napadi, uznapredovali stadijumi bolesti, otežana pokretljivost) suočeni su i sa funkcionalnom invalidnošću i smanjenim kvalitetom života [6,7,8,9].Ove studije koje su izvodjene u Kini imale su za cilj da potvrde da pacijenti koji boluju od gihta imaju smanjen kvalitet života u odnosu na opštu populaciju [10,11]. Takođe je prijavljeno da socioekonomski status i karakteristike vezane za bolesti(teški bolovi, poliartikularna bolest, veliki broj čestih napada ...) potvrđuju funkcionalnu invalidnost i smanjen kvalitet života.[12,13,14]. Pored toga nedavni nalazi pokazuju da pacijenti sa gihtom imaju veći rizik od psiholoških problema [7,15]. Poznato je da su depresija i/ili anksioznost nezavisni faktori rizika za funkcionalnu invalidnost i smanjen kvalitet života među pacijentima koji pate od hroničnih bolesti[16,17].

### **Metoda istraživanja**

Ovim istraživanjem uključeno je 226 pacijenata koji pate od gihta i 232 učesnika zdrave populacije , primjenjeno je niz upitnika (anketa zdravstvenog stanja , upitnik zdravstvenog stanja, upitnik generalizovanog anksioznog porećaja ...)

Uzeti su uzorci krvi za ispitivanje nivoa serumske mokraćne kiseline , za analizu podataka korišćeni su testovi : t- testovi nezavisnih uzoraka , u -test,kvadratni test Chi...

### **Rezultati**

Poslije prilagođavanja demografskih varijabli pojedinci sa gihtom imaju lošiji kvalitet života u odnosu na zdrave kontrole. Ovi testovi su pokazali da pacijenti sa funkcionalnim invaliditetom imaju duže trajanje bolesti , teške bolove , češće napade , veći stepen depresije i anksioznosti u poredjenju sa pacijentima bez invalidnosti. Takođe je dokazano da mjesto stanovanja, hipertenzija , DM , KVS bolesti , korišćeni kortikosteroidi i kolhicin su u direktnoj vezi sa smanjenim kvalitetom života. Ova analiza je pokazala da giht zahvata 1,14% odraslih osoba u Kini [18]. Ovo je jedina studija koja je utvrdila vezane faktore smanjenog kvaliteta života u odnosu na uticaj karakteristika gihta i anksioznosti. [19].

### **Dijagnoza gihta**

#### **Pregled krvi**

Određivanje nivoa mokraćne kiseline u krvi je najčešće korišćen test u dijagnostici gihta. Oko 25% stanovništva u svojoj istoriji bolesti ima povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi. Iako je hiperurikemija u krvi, jedna od klasičnih karakteristika gihta, ovo oboljnje se javlja u 50% slučajeva bez hiperurikemije, a kod većine ljudi sa povišenim nivoom mokraćne kiseline nikad se i ne razvije giht.[20].

Kako gihtični napadi nisu uvek povezani sa nivoom mokraćne kiseline u serumu, tako i povišeni nivoi mokraćne kiseline u serumu ne dokazuje dijagnozu akutnog gihta, iako je hiperurikemija prisutna u 95% slučajeva, kao što i normalan nivo mokraćne kiseline u

serumu ne isključuje dijagnozu. Oko 15% pacijenata sa simptomima gihta mogu da imaju normalne nivoe MK u serumu u vreme akutnog napada gihta. Kako, izraženo visoke vrednosti MK u krvi ne ukazuje ili predviđaju pojavu simptoma gihta, dijagnostiku treba dopuniti određivanjem prisustva kristala urata u sinovijalnoj tečnosti zgloba ili mekim tkiva.<sup>[21]</sup> Prema tome, korist od merenja nivoa mokraćne kiseline u serumu je često nedovoljna.<sup>[20]</sup>

Nivo mokraćne kiseline u krvi je u korelaciji sa rizikom za oboljevanje od gihta. Tako je npr rizik za razvoj gihta približno 0,6% ako je nivo ispod 7,9 mg/dL, 1% ako je 8-8,9 mg/dL, i 22% ukoliko je veći od 9 mg/dL.<sup>[22]</sup>

### Pregled mokraće

Pregled mokraće najčešće se izvodi tako što se nakon 24-časovnog prikupljanja mokraće određuje nivo mokraćne kiseline. Ovaj test se obično koristi za kontrolu urikozurične terapije. Ako pacijent izluči više od 800 mg mokraćne kiseline u toku 24 časa, tokom redovne ishrane, to ukazuje da se ishranom stvara prekomjerna količina mokraćne kiseline. Ovi pacijenti (oko 10% slučajeva sa gihtom) zahtevaju lečenje alopurinolom umesto probenecidom kako bi se smanjio nivo mokraćne kiseline. Kod pacijenata koji izlučuju više od 1.100 mg MK za 24 časa obavezno bi trebalo ispitati stanje bubrežnih funkcija zbog opasnosti od stvorenog bubrežnog kamenja i uratne nefropatije<sup>[23]</sup>.

Metoda vizuelizacije. Slika3.

### Ultrazvučni testovi

Upotreba ultrazvuka u reumatologiji je u ekspanziji. Netofaceozni depoziti kristala mononatrijum urata na površini zglobne hrskavice se ultrazvučnim pregledom mogu videti kao dupla kontura. Ovaj fenomen se detektuje i kod osoba sa asimptomatskom hiperurikemijom. U svojim istraživanjima dr Pineda sa saradnicima, pronašao je znake duple kontura u prvim metatarzofalangealnim zglobovima u 25% od 50 asimptomatskih bolesnika sa hiperurikemijom, ali ni u jednom slučaju kod 52 pacijenta sa normourikemijom. U drugoj studiji (De Miguela i sar) ultrasonografijom prepoznali su taloženje kristala urata u 11 od 26 pacijenata koji su imali asimptomatske hiperurikemije u periodu od 2 do 28 godina života (prosečno 6,2 godine), na kolenom zglobu u 9 slučajeva i prvom metatarzofalangealnom zglobu u 6 slučajeva. Ovi rezultati pokazuju da asimptomatski giht nije bezopasan kao što se to nekada verovalo.<sup>[24,25,26,27]</sup>.

## Histološki testovi

Na histološkom preparatu, kod gihtičnih depozita često se pojavljuju velike blede roze acelularne oblasti, koje zapravo predstavljaju rastvorene kristale urata, okružene histocitima i multinukleotidima džinovskih ćelija.

Kristali su rastvorljiv u vodi i na taj način se rastvoraju tokom rutinske obrade tkiva. Ako postoji veliki broj kristala, među njima neki mogu ostati u obrađenom tkivu i pojavljuju se kao blede braon-sivi reflektujući materijal, ili se mogu videti na pojedinim sekcijama. Uratni kristali se lepo mogu videti na polarizovanoj svetlosti.

Pseudogiht takođe, na histološkom preparatu, pokazuje blede roze oblasti koje mogu biti okružene histocitima i multinukleotidima džinovskih ćelija. Na prikazima sa većim uvećanjem, kristali kod pseudogihta su ljubičasti i romboidni i po tome se mogu razlikovati od gihta u rutinskim histološkim pregledima. Slika4.

## **Disfunkcije 1 fosforibozil-pirofosfat sintetaze**

Humani PRPP sintetaza je jedan od esencijalnih enzima u metaboličkom putu purinskih nukleotida koji katalizuje sintezu fosforibozil-pirofosfata iz Adenozin trifosfata i riboze 5 fosfata [28]. Spada u klasu PRPP familija za koju su neophodni molekuli neorganskog fosfata za enzimsku aktivnost, ali se može inhibirati alosterijom ADP i eventualno drugim nukleotidima[29].PRPP je od suštinskog značaja za de novo sintezu purinakah i pirimidinskih nukleotida [30]. Tokom prvog koraka sinteze purina PRPP se koristi kao supstrat za PRPP amido-transferazu za proizvodnju purinskih nukleotida kao što su ATP i GTP. Ovaj korak služi kao ograničavajuća brzina reakcije za sintezu purinskih nukleotida in vivo [31]. PRPP je takođe neophodan i za sintezu pirimidinskih nukleotida. Djeluje kao kofaktor za uridin-monofosfat sintetazu koji pretvara orotatnu kiselinu u UMP(prekursor svih pirimidinskih nukleotida). PRPP se ne koristi samo za de novo sintezu purinskih i pirimidinskih nukleotida već i za spasavanje putem hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaze i adenin fosforiboziltransferaze. Shodno tome, mutacije u PRPP koje utiču na brzinu proizvodnje i koncentracije PRPP-a mogu uticati i na funkcije vitalnih ćelija kao što su sinteza nukleinskih kiselina, energetski metabolizam, ćelijska signalizacija...

Izoform 1 fosforibozil-pirofosfat sintetaze(PRS1) ima esencijalnu ulogu u de novo sintezi i spasavanju humanih purinskih i pirimidinskih nukleotida. Disfunkcija PRS1 dramatično će uticati na koncentraciju nukleotida u tijelu pacijenta i dovesti do različitih vrsta poremećaja kao što su hiperurikemija, giht ili gluvoća. Mutacija PRS1 D52H dovesti će do izražajnog povećanja sadržaja fosforibozil-pirofosfata u eritrocitima pacijenta i izazvati hiperurikemiju. U ovoj studiji analiza enzimske aktivnosti pokazala je da D25H mutant posjeduje sličnu katalitičku aktivnost PRS1 divljeg tipa i struktura kristala D52H



mutanta od 2.27 A otkrila je da će stabilna mreža interakcije koja okružuje poziciju PRS1 52 biti potpuno uništena zamjenom histidina. Ove varijacije interakcija bi dodatno uticale na konformaciju ADP vezujućeg džepa D52H mutanta i smanjili senzitivnost inhibitora PRS1 u tijelu pacijenta. Humane mutacije PRPP sintetaze mogu dovesti do sljedećih poremećaja: Arts sindrom, Charcot Marie Tooth poremećaj, X vezanu nesindromičnu senzoreuralnu gluvoću. PRPP sintetaza je uključena u proizvodnju purina i pirimidina koji su gradivne jedinice DNK, kao i molekula poput ATP i GTP koji služe kao izvori energije u ćeliji. Usljed genske mutacije nastaje enzim koji je nestabilan, pri čemu je njegova aktivnost smanjena ili eliminisana. Poremećaj proizvodnje purina i pirimidina može uticati na skladištenje i transport energije u ćelijama, tako da skup ovih poremećaja posebno ima uticaj na tkiva koja zahtijevaju veliku količinu energije, u prvom redu nervni sistem.

### **Arts sindrom**

Neurološki problemi su karakteristika Arts sindroma, koji najčešće pogađa mušku populaciju, dok su kod žena simptomi znatno blaži. Karakteristike ovog sindroma su: potpuni ili gotovo potpuni gubitak sluha izazvan abnormalnostima u unutrašnjem uhu, slab tonus mišića (hipotonija), poremećena koordinacija mišića (ataksija), zaostajanje u razvoju i intelektualna nesposobnost. U ranom djetinjstvu pogođeni dječaci pate i od gubitka vida uzrokovanog degeneracijom optičkog nerva kao i od gubitka senzacije i slabosti u udovima tj periferne neuropatije. Pored ovih poremećaja javljaju se i rekurentne infekcije respiratornog sistema pa pogođeni dječaci često ne preživljavaju djetinjstvo. Kod žena gubitak sluha koji počinje u odrasloj dobi može biti jedini simptom.

### **Charcot Marie Tooth- ova bolest**

CMT-ova bolest je jedna od nasljednih motornih i senzornih neuropatija, grupa različitih nasljednih poremećaja perifernog nervnog sistema, koji se karakteriše progresivnim gubitkom mišićnog tkiva i osjećajem dodira na različitim dijelovima tijela. Trenutno neizlječiva, ova bolest je najčešći naslijeđeni neurološki poremećaj i pogađa 1 na 2500 populacije [32]. Ranije je klasifikovana kao podtip mišićne distrofije [32].

### **Lesch Nyhan-ov sindrom**

Lesch Nyhan-ov sindrom je poznat i kao Nihanov sindrom ili juvenilni giht [27], je rijetko naslijeđeni poremećaj uzrokovan nedostatkom enzima hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaze HGPRT, nastao kao posljedica mutacija na X hromozomu na kome se nalazi gen koji kodira sintezu ovog enzima. Javlja se sa učestalošću 1 na 380 000 novorođenih [28]. Ovaj poremećaj je prvi put primjećen od strane studenata medicine Michalela Lescha i njegovog mentora, pedijatra Williama Nyhana 1964.

Nedostatak HGPRT dovodi do povećanja nivoa mokraćne kiseline u svim tjelesnim tečnostima. Povećana sinteza, smanjena upotreba purina dovodi do povećanja nivoa mokraćne kiseline tj do hiperurikemije i hiperurikozurije što se ispoljava problemjma u zglobovima i bubrezima. Neurološki znaci se ispoljavaju lošom kontrolom mišića i smanjenom intelektualnom sposobnošću. Ove komplikacije se pojavljuju u prvoj godini života, počevši od druge godine karakteristika ovog sindroma je samopovređivanje u vidu ugriza usana i prstiju. Neurološki simptomi se ispoljavaju grčenjem lica, ponavljajućim pokretima ruku i nogu, etiologija ovih poremećaja nije poznata. Usljed nedostatka HGPRT, tijelo slabo koristi vitamin B12 pa se može razviti megaloblastna anemija kao jedna od komplikacija.

LNS je X vezana recesivna bolest, gensku mutaciju nosi majka i prenosi je na svog sina, iako trećina svih slučajeva nastipa de novo i nemaju porodičnu osnovu. Ovaj sindrom karakterišu tri glavna poremećaja: neurološka disfunkcija, poremećaj ponašanja uključujući samopovrijeđivanje (slika5) i prekomjernu produkciju mokraćne kiseline. Gotovo svi pacijenti su muškog pola, pate od odloženog razvoja i puberteta, većina razvije i skupljene testise ili atrofiju testisa. Pogodene žene obično pate od gihta.

Jedan od prvih simptoma je pojava naradžansth kristala u pelenama, prekomjerna produkcija mokraćne kiseline uzrokuje nagomilavanje kristala u bubrezima, bešici ili zglobovima. Koncentracija mokraćne kiseline u serunu je obično normalna jer se višak purina eliminiše urinom. Formirani kristali uzrokuju hematuriju, što povećava rizik od urinarnih infekcija, neki pacijenti zbog tih kristala mogu imati oštećenje bubrega. Neurološki simptomi su znatno izraženi poput abnormalno smanjenog tonusa mišića, većina pacijenata život provede u invalidskim kolicima, otežan govor ili izostanak govora je takođe još jedan od karakteristika LNS. Razdražljivost je prvi simptom poremećaja na nivou nerava, zatim abnormalne nevoljne kontrakcije mišića, distonija, horeoatetoza, hiperrefleksija. S obzirom da su simptomi slični kao i kod cerebralne paralize može doći i do postavljanja pogrešne dijagnoze.

### **Dijagnoza LNS**

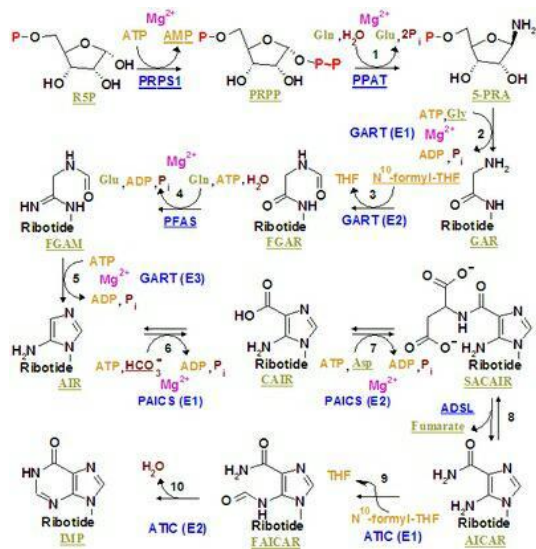
Dijagnoza se lako postavlja kada je klinička slika potpuno razvijena jer je karakteriše trijas poremećaja, neurološka disfunkcija, poremećaj ponašanja sa karakterističnim samopovrijeđivanjem i povećana produkcija mokraćne kiseline. Sumnja na ovaj sindrom se javlja kada je zaostajanje u razvoju udruženo sa povećanim nivoom mokraćne kiseline ili karakterističnim oblicima samopovrijeđivanja.

Kod postavljanja dijagnoze pratimo sledeće laboratorijske parametre:

Povećana koncentracija kreatinina (usljed degenerativnih promjena u mišićima i prisutnih kristala koji vrše opstrukciju urinarnog trakta

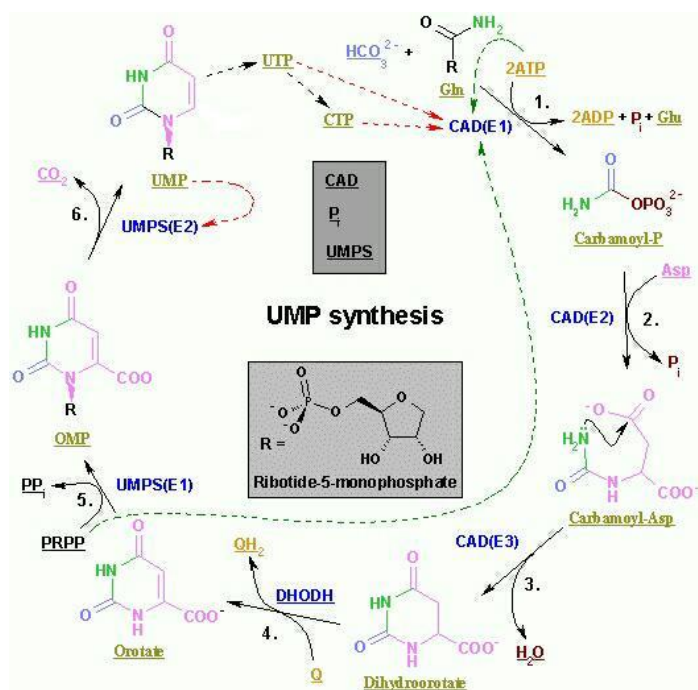
Hiperurikemija je često prisutna ali nije dovoljna za dijagnozu

Aktivnost HGPRT enzima koja je manja od 1,5% od normalne enzimске aktivnosti je potvrda dijagnoze LNS. Molekularna dijagnostika uključuje metode PCR-a i RT-PCR-a.



Prilozi

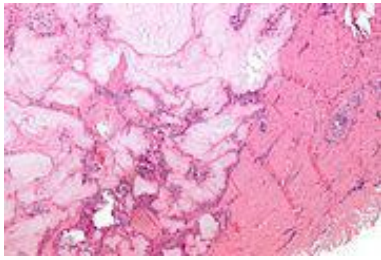
Slika1. Metabolizam purina. Formiranje ITP



Slika2. Metabolizam pirimidina

slika3. Dijagnoza gihta . Metoda vizuelizacije.





slika4 . Histoloski prikaz napredovanja gihta

**slika5. Karakteristično samopovrijeđivanje kod Lesch Nyhan-ovog sindroma**



**Reference**

1. Donald Voet; Judith G. Voet (2006). *Biochemistry* (3 užd.). Wiley. ISBN 9780471193500.
2. David L. Nelson; Michael M. Cox (2006). *Principles of Biochemistry* (IV užd.). New York: W. H. Freeman. ISBN 0-7167-4339-6
3. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):661–7.

4. Smith EU, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F, March LM. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):811–27.
5. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin N Am.* 2014;40(2) 155–75.
6. Scire CA, Manara M, Cimmino MA, Govoni M, Salaffi F, Punzi L, Monti MC, Carrara G, Montecucco C, Matucci-Cerinic M, et al. Gout impacts on function and health-related quality of life beyond associated risk factors and medical conditions: results from the KING observational study of the Italian Society for Rheumatology (SIR). *Arthritis research & therapy.* 2013;15(5):R101.
7. Changchien TC, Yen YC, Lin CL, Lin MC, Liang JA, Kao CH. High risk of depressive disorders in patients with gout: a Nationwide population-based cohort study. *Medicine.* 2015;94(52):e2401.
8. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, Eusebio M, Ramiro S, Machado PM, da Costa LP, Mourao AF, Silva I, Laires P, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt- a national health survey. *RMD open.* 2016;2(1):e000166.
9. Hirsch JD, Terkeltaub R, Khanna D, Singh J, Sarkin A, Shieh M, Kavanaugh A, Lee SJ. Gout disease-specific quality of life and the association with gout characteristics. *Patient Relat Outcome Meas.* 2010;2010:1–8.
10. Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9):1310–6.
9. Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, Gorevic P, Greenwald M, Fessel J, Edwards L, Kawata AK, Frank L, Waltrip R, et al. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. *J Rheumatol.* 2009;36(5):1041–8.
10. Singh JA, Bharat A, Khanna D, Aquino-Beaton C, Persselin JE, Duffy E, Elashoff D, Khanna PP. Racial differences in health-related quality of life and functional ability in patients with gout. *Rheumatology.* 2017;56(1):103–12.
11. Khanna PP, Nuki G, Bardin T, Tausche AK, Forsythe A, Goren A, Vietri J, Khanna D. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: results from a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10:117.
12. Lee SJ, Hirsch JD, Terkeltaub R, Khanna D, Singh JA, Sarkin A, Kavanaugh A. Perceptions of disease and health-related quality of life among patients

with gout. *Rheumatology*. 2009;48(5):582–6.

13. Lopez Lopez CO, Lugo EF, Alvarez-Hernandez E, Pelaez-Ballestas I, BurgosVargas R, Vazquez-Mellado J. Severe tophaceous gout and disability:

changes in the past 15 years. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):199–204.

14. Prior JA, Mallen CD, Chandratre P, Muller S, Richardson J, Roddy E. Gout

characteristics associate with depression, but not anxiety, in primary care:

baseline findings from a prospective cohort study. *Joint Bone Spine*.

2016;83(5):553–8.

15. Mewes R, Rief W, Kenn K, Ried J, Stenzel N. Psychological predictors for

health-related quality of life and disability in persons with chronic

obstructive pulmonary disease (COPD). *Psychol Health*. 2016;31(4):470–86.

16. Wan SW, He HG, Mak A, Lahiri M, Luo N, Cheung PP, Wang W. Healthrelated quality of life and its predictors among patients with rheumatoid

arthritis. *Appl Nurs Res*. 2016;30:176–83.

19. Bao KJ, Liu Y, Zhou LN, Chen B, Endocrinology DO, Hospital S. Healthrelated quality of life and influencing factors in patients with chronic gouty

arthritis. *Hainan Medical Journal*. 2016;27(23):3930-932.

20. De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martín-Mola E. *Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study*. *Ann Rheum Dis*. Jan 2012;71(1):157-8. [Medline]

21. Dalbeth N, Doyle AJ. Imaging of gout: an overview. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:823-38.

22. McQueen FM, Reeves Q, Dalbeth N. *New insights into an old disease: advanced imaging in the diagnosis and management of gout*. *Postgrad Med J*. 2013;89:87-9.

23. Ottaviani S, Allard A, Bardin T, Richette P. An exploratory ultrasound study of early gout. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29: 816–21.

24. Pineda C, Amezcua-Guerra LM, Solano C, Rodriguez-Henríquez P, Hernández-Díaz C, Vargas A, et al. *Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study*. *Arthritis Res Ther*. Jan 17 2011;13(1):R4. [Medline].

Dalbeth N, Doyle AJ. Imaging of gout: an overview. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:823-38.

25. McQueen FM, Reeves Q, Dalbeth N. *New insights into an old disease: advanced imaging in the diagnosis and management of gout*. *Postgrad Med J*. 2013;89:87-9.

26. Ottaviani S, Allard A, Bardin T, Richette P. An exploratory ultrasound study of early gout. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29: 816–21.

27. Dalbeth N, Aati O, Gao A, House M, Liu Q, Horne A, et al. *Assessment of tophus size: a comparison between physical measurement methods and dual-energy computed tomography scanning*. *J Clin Rheumatol* 2012;18:23–7.

28. Li, S., Lu, Y., Peng, B., and Ding, J. (2007) Crystal structure of human phosphoribosylpyrophosphate synthetase 1 reveals a novel allosteric site. *Biochem. J.* **401**,39–47.

29. Kim, H. J., Sohn, K. M., Shy, M. E., Krajewski, K. M., Hwang, M., et al. (2007) Mutations in PRPS1, which encodes the phosphoribosyl pyrophosphate synthetase enzyme critical for nucleotide biosynthesis, cause hereditary peripheral neuropathy with hearing loss and optic neuropathy (cmtx5). *Am. J. Hum. Genet.* **81**, 552–558.

30. Liu, X., Han, D., Li, J., Han, B., Ouyang, X., et al. (2009) Loss-of-function mutations in the PRPS1 gene cause a type of nonsyndromic X-linked sensorineural deafness, DFN2. *Am. J. Hum. Genet.* **86**, 65–71.

31. Moran, R., Kuilenburg, A. B., Duley, J., Nabuurs, S. B., Retno-Fitri, A., et al. (2012) Phosphoribosylpyrophosphate synthetase superactivity and recurrent infections is caused by a p.Val142Leu mutation in PRS-I. *Am. J. Med. Genet. A.* **158A**, 455–460.

32. Yiu, Eppie M.; Burns, Joshua; Ryan, Monique M.; Ouvrier, Robert A. (2008). "Neurophysiologic abnormalities in children with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A". *Journal of the Peripheral Nervous System* 13 (3): 236–241. doi:10.1111/j.1529-8027.2008.00182.x. [PMID 18844790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18844790/)  
Hladnik U, Nyhan WL, Bertelli M (September 2008). "Variable expression of HPRT deficiency in 5 members of a family with the same mutation". *Arch. Neurol.* **65** (9): 1240–3

Deutsch SI; Long KD; Rosse RB; Mastropaolo J; Eller J. (Jan–Feb 2005). "Hypothesized deficiency of guanine-based purines may contribute to abnormalities of neurodevelopment, neuromodulation, and neurotransmission in Lesch–Nyhan syndrome". *Clin Neuropharmacol*