

Hiperuricemija i hipouricemija - klinički značaj, dijagnostički i terapijski pristup

Pušeljić, Silvija; Milas, Vesna

Source / Izvornik: **Paediatrica Croatica, 2009, 53, 178 - 185**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:239:506635>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository UHC Osijek - Repository University
Hospital Centre Osijek](#)

HIPERURICEMIJA I HIPOURICEMIJA - KLINIČKI ZNAČAJ, DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI POSTUPCI

SILVIJA PUŠELJIĆ, VESNA MILAS*

Urat (mokraćna kiselina) konačni je produkt razgradnje purinskih baza, a njegovu koncentraciju možemo mjeriti u serumu i urinu. Koncentracija urata ne daje nam uvid samo u metabolizam purina nego i šire, no isto tako koncentracija urata nerijetko se netočno tumači, te je uz taj podatak vezano i dosta kontroverzi i ponekad zbunjujućih činjenica. Cilj ovog rada je pokušati dati pregled mogućih patoloških stanja, nasljednih metaboličkih bolesti te utjecaja prehrane koja se odnose na promjenu vrijednosti urata u serumu i urinu, kao i analitičkih laboratorijskih utjecaja. Nasljedni metabolički poremećaj razgradnje purina može biti težak klinički problem jer se prezentira vrlo raznovrsnom kliničkom slikom kao što su novorođenačke konvulzije, nenapredovanja na tjelesnoj težini, ponavljane infekcije, neurološki deficit, bubrežna bolest kao i ostale manifestacije. Patofiziologija metabolizma purina i urata ključna je za razumijevanje navedenih promjena.

Deskriptori: HIPERURICEMIJA, HIPOURICEMIJA, DJECA

Skratice u tekstu:

DNK - deoksiribonukleinska kiselina
 RNK - ribonukleinska kiselina
 ATP, ADP, AMP - adenozin tri-, di-, monofosfat
 PRS - fosforibozil sintetaza
 IMP - inozin monofosfat
 MAD - mioadenilat deaminaza
 GTP, GDP, GMP - gvanozin tri-, di-, monofosfat
 XMP - ksantin monofosfat
 XDH - ksantin dehidrogenaza
 XO - ksantin oksidaza
 AOX - aldehid oksidaza
 XDH - ksantin dehidrogenaza
 ADS - adenilsukcinaza
 ADSS - adenilsukcinat sintetaza
 ADSL - adenilsukcinat liaza
 PRPP - fosforibozil pirofosfat
 HPRT - hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaza
 PNP - purin nukleozid fosforilaza
 ADA - adenozin deaminaza
 G-6-P - glukoza-6-fosfataza
 SO - sulfat oksidaza

UVOD

Mokraćna (urična) kiselina (ili urat) je organska tvar sastavljena od ugljika, dušika, kisika i vodika s formulom $C_5H_4N_4O_3$. Urat (mokraćna kiselina) nastaje razgradnjom nukleinskih kiselina i konačni je razgradni produkt purinskih baza (adenina i guanina). Krvotokom cirkulira u obliku soli-urata, a samo 5% vezano je za albumine i globuline. Glavni ekskrecijski organ je bubreg iako se manja količina može izlučiti i urikolizom u crijevima. Ukoliko je u organizmu povećana razgradnja tih baza tada nastaje prevelika količina urata i dolazi do povišenja njegove razine u krvi (hiperuricemija). Uzroci ovakvog stanja mogu biti defekti enzima metabolizma purinskih baza, pojačano razaranje stanica zbog radioterapije ili kemoterapije tumora, a također i određena vrsta hrane (poput iznutrica). S druge strane, hiperuricemiju mogu izazvati i poremećaji izlučivanja urata. Mokraćna kiselina ima specifičan mehanizam izlučivanja, najprije se u glomerulima bubrega filtrira, a zatim se reapsorpcijom dio urata vraća u krv, a dio se aktivno secernira iz krvi u mokraću. Tako od ukupno filtrirane količine mokraćne kiseline u urinu završi tek 10%.

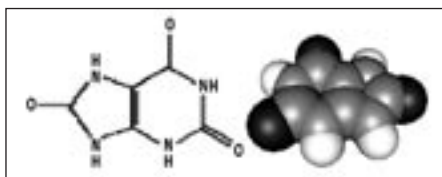
Izlučivanje mokraćne kiseline iz krvi u mokraću može biti poremećeno zbog bubrežnih bolesti ili zbog lijekova koji blokiraju izlučivanje mokraćne kiseline (neki diuretici, acetilsalicilna kiselina, pirazinamid, nikotinska kiselina i alkohol) te može doći do hiperuricemije (1).

Purinske i pirimidinske baze organski su ciklički spojevi čiji je krajnji proizvod mokraćna kiselina. One su sastavni dio nukleotida, važnog sastojka nukleinskih kiselina te sudjeluju u primanju i prijenosu energije. Purinske baze izvode se iz purinskog prstena koji čini pirimidinski i imidazolski prsten. Najvažniji purini su adenin i guanin, koji čine sastavni dio DNK i RNK, a drugi purini - hipoksantin, ksantin i mokraćna kiselina - nastaju od njih. Mokraćna kiselina kao razgradni proizvod purina i pirimidina ima određenu koncentraciju u krvi čovjeka, ovisnu o dobi, spolu, tjelesnoj površini i masi, etničkoj pripadnosti i geografskom položaju (2).

U Tablicama 1 i 2 dane su referentne vrijednosti mokraćne kiseline obzirom na dob u serumu i urinu. Podaci su dobiveni iz biokemijskog laboratorija Kliničke bolnice Osijek, a usporedba s

*Klinika za pedijatriju
 Odjel za genetiku i bolesti metabolizma
 Klinička bolnica Osijek

Adresa za dopisivanje:
 Mr. sc. Silvija Pušeljčić
 Klinika za pedijatriju
 Klinička bolnica Osijek
 31000 Osijek, J. Huttlera 4
 E-mail: puseljic.silvija@kbo.hr



Urična (mokraćna) kiselina - urat
 $C_5H_4N_4O_3$; molarna masa 168 g/mol

drugim velikim laboratorijima u državi pokazuje tek minimalne razlike u vrijednostima. Stoga navedene vrijednosti možemo smatrati referentnima. Razina mokraćne kiseline u krvi izravno je ovisna o stupnju njezina stvaranja i izlučivanja. Hiperuricemija može nastati zbog intenzivnije proizvodnje ili smanjene ekskrecije, zbog intenzivnije de novo sinteze purinskih spojeva iz nepurinskih prekursora te zbog poremećaja u resintezi nukleotida iz purinskih baza. Snižene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi mogu nastati kao posljedica smanjene proizvodnje mokraćne kiseline što se javlja kod nasljedne ksanturije, nasljednog nedostatka enzima purin-nukleozid-fosforilaze te terapije alopurinolom (1).

METABOLIZAM PURINA

Metabolizam purinskih baza može se podijeliti u tri dijela (Slika 1):

- put biosinteze;
- put "spašavanja";
- interkonvezija nukleotida.

Regulatori proizvodnje purina su: sinteza de novo, resinteza i količina egzogeno unesenih purinskih tvari. Regulatori uklanjanja purina su: razgradnja nukleotida, sinteza urične kiseline te njezino bubrežno i izvanbubrežno izlučivanje (3).

Sinteza purina

Purinski nukleotidi mogu biti sintetizirani dvama različitim putovima. Purini se počinju sintetizirati de novo od jednostavnih početnih materijala kao što su aminokiseline i bikarbonat. Purinske baze sintetiziraju se već pričvršćene na prsten riboze, a alternativno, purinske baze, koje se otpuštaju

Tablica 1.
 Referentne vrijednosti mokraćne kiseline u serumu ($\mu\text{mol/L}$)

Table 1
 Referent values uric acid in serum ($\mu\text{mol/L}$)

DOB	VRIJEDNOST ($\mu\text{mol/L}$)
novorođenčad	59-271
dojenčad od 2-12 mjeseci	65-330
djeca od 1-7 godina	105-295
djeca od 8-12 godina	125-228
adolescenti 13-19 godina	142-383
djevojke	142-303
dečki	163-383
odrasli	134-403
muškarci	182-403
žene	134-337

hidrolitičkom razgradnjom nukleinskih kiselina i nukleotida, mogu se spasiti i reciklirati. Purinski putovi spašavanja su osobito bitni zbog uštede energije. Najveći dio purina sintetizira se de novo i to oko 4 mmol/dan, a slična se količina razgrađuje dajući spojeve koji se mogu ponovno iskoristiti za sintezu. Osnovu purinske jezgre čine pirimidinski i imidazolski prsten. Sinteza purinskog prstena iz nepurinskih prekursora zapravo je bit sinteze purina de novo. Pri tom se iz riboza-5-fosfata i ATP-a djelovanjem 5-fosforibozil-1-pirofosfat sintetaze stvara 5-fosforibozil- α -1-pirofosfat (PP-riboza-P), vrlo bogat energijom. Taj pirofosfat zajedno sa glutaminom, posredovanjem aminodifosforibozil-transferaze, stvara fosforibozil-amin, uz ione magnezija na-

staje inozin-monofosfat (IMP), a iz nje ga interkonverzijom adenzin-trifosfat i gvanozin-trifosfat.

Sinteza purina regulirana je višestrukim povratnim spregama. Sinteza PP-riboza potiče enzim sintetaza, čiji je gen lociran na X kromosomu. Resinteza ribonukleotida nastaje ili iz purinskih baza ili katabolizmom endogenih ribonukleozida, odnosno iz egzogenih prekursora (hrana). Katalizator toga procesa je fosforiboziltransferaza koja ima dva oblika: adenzil-fosforiboziltransferaza konvertira adenin u AMP i hipoksantin-gvanin-fosforiboziltransferaza koja katalizira pretvorbu hipoksantina u IMP (inozin-monofosfat) i gvanina u GMP (gvanin-monofosfat), a ksantina u XMP

Tablica 2.
 Referentne vrijednosti mokraćne kiseline u urinu (mol/mol kreatinina)

Table 2
 Referent values of uric acid in urine (mol/mol creatinine)

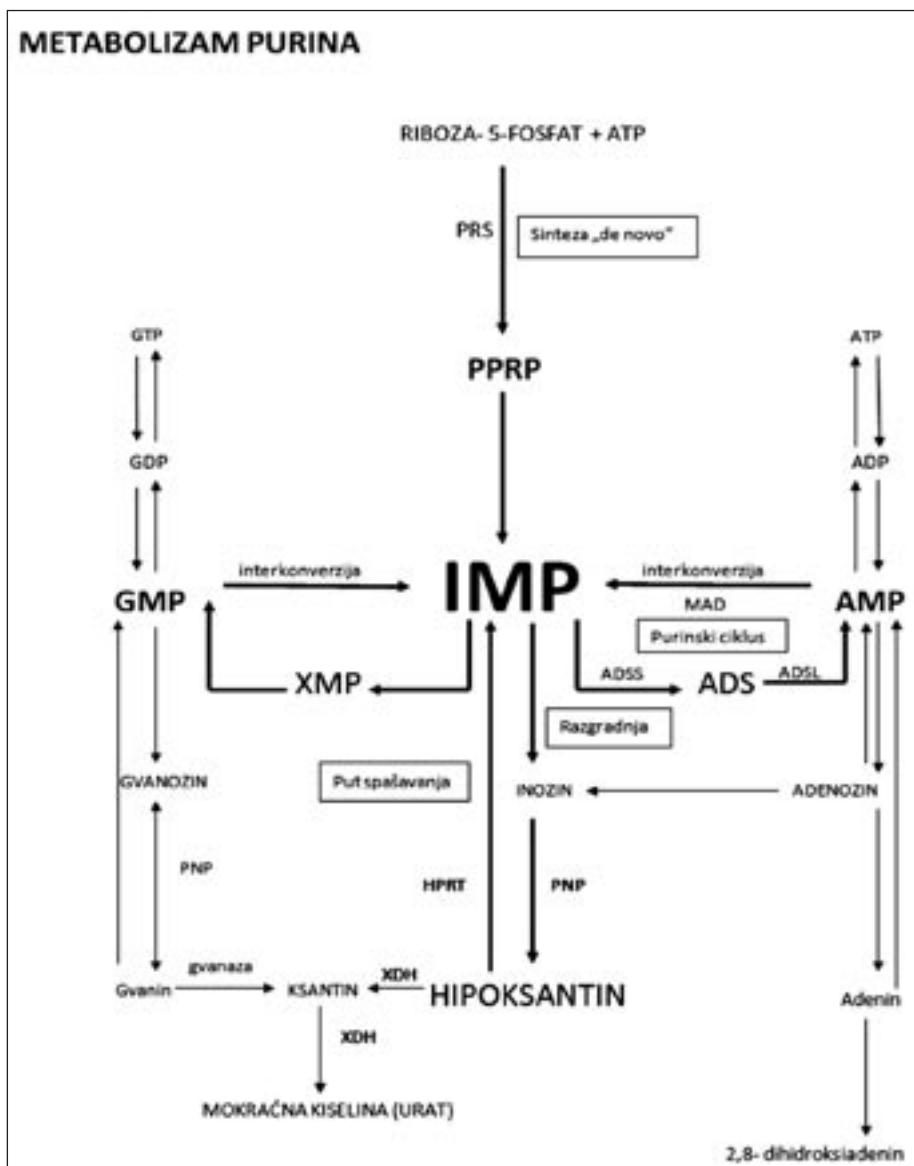
DOB	VRIJEDNOST (mol/mol kreatinina)
novorođenčad	0,12-1,96
dojenčad do 12 mjeseci	0,42-1,53
djeca do 2 godine	0,57-1,35
djeca do 6 godina	0,30-0,85
djeca do 10 godina	0,15-0,67
adolescenti do 18 godina	0,11-0,53
odrasli	0,10-0,35

(ksantin-monofosfat). Adenin nukleotid sudjeluje i u adenozijskom ciklusu, gdje se nakon većeg broja reakcija AMP pretvara u adenzin pod utjecajem 5-nukleotidaze, a potom ga adenzin-kinaza refosforilira u AMP pa se tako stvoreni adenzin rabi u specifičnim reakcijama površinskih staničnih receptora i u održanju homeostaze stanične energije. Oksidacija ksantina izvor je mokraćne kiseline, a pretvorba je katalizirana ksantin-oksidadom, koja se nalazi u jetri i tankom crijevu te u stanicama endotela gdje ima ulogu u zacjeljivanju ozljeda i rezistenciji na bakterije. Ksantin oksidaza je flavoprotein s koenzimima molibdenom i željezom, a osim toga ima važnu ulogu u stanjima ishemije i oštećenja tkiva (4).

NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI I DRUGA STANJA VEZANA UZ POREMEĆAJ METABOLIZMA PURINA

Nasljedne metaboličke bolesti vezane uz poremećaj metabolizma purina raznovrsna su skupina bolesti, ovisno o enzimskom deficitu, a klinički se na njih može posumnjati u svim slučajevima ponavljanih novorođenačkih konvulzija, nenapredovanja na tjelesnoj težini, nejasnog mentalnog ili neurološkog deficita, ponavljanih infekcija, bubrenih bolesti s ili bez konkremenata, mišićne slabosti i slično. Prepoznavanje i dijagnostika ovih stanja vrlo je složena jer ovi poremećaji istovremeno mogu obuhvatiti imunološki, hematološki, neurološki, bubreni ili bilo koji drugi sustav, a mnogi bolesnici s ovim poremećajima nerijetko ostaju neprepoznati (5). U Tablici 3 naveden je pregled kliničkih stanja i laboratorijskih nalaza te moguća dijagnoza enzimске pogreške u purinskom ciklusu (3).

Obrada bolesnika sa sumnjom na poremećaj metabolizma purina počinje mjerenjem vrijednosti urata u serumu i urinu, te izračunavanjem odnosa urat/kreatinin. Stoga je neophodno znati točne referentne vrijednosti urata u serumu i urinu prema dobi bolesnika jer se referentne vrijednosti značajno razlikuju prema dobi. Tako je u prve dvije godine pojačano izlučivanje urata u mokraći značajno veće nego što je to u djece kasnije predškolske dobi ili kod odraslih (Tablica 1 i 2) (6). Osim toga treba uze-



ATP, ADP, AMP-adenozin tri-, di-, monofosfat; PRS-fosforibozil sintetaza; IMP-inozin monofosfat; MAD-mioadenilat deaminaza; GTP, GDP, GMP-gvanozin tri-, di-, monofosfat; XMP-ksantin monofosfat; XDH-ksantin dehidrogenaza; ADS-adenilsukcinaza; ADSS-adenilsukcinat sintetaza; ADSL-adenilsukcinat liaza; PRPP-fosforibozil pirofosfat; HPRT-hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaza; PNP-purin nukleozid fosforilaza; ADA-adenozin deaminaza; AMP-adenozin monofosfat

Slika 1. Metabolizam purina

Figure 1. Purine metabolism

ti dobru anamnezu o uzimanju lijekova (lijekovi koji blokiraju izlučivanje urata su neki diuretici, acetilsalicilna kiselina, pirazinamid, nikotinska kiselina i alkohol), kao i prehrambenim navikama. Hrana koja povećava vrijednost urata su sve iznutrice (jetra, mozak, bubrezi, srce), sardine, inćun i njima slične ribe, salame, kobasice, punomasni sirevi, gljive, sve mahunarke (grašak, grah, leća,

bob) špinat, karfiol, šparoga, crni kruh, kukuruzni i raženi kruh, kukuruzni griz, alkoholna pića (7). Diferencijalna dijagnoza patoloških stanja vezanih uz poremećaj metabolizma purina možda je najpreglednija obzirom na vrijednosti urata u serumu i urinu, stoga će radi preglednosti tako biti i navedeni.

Tablica 3.

Klinička stanja, laboratorijski nalazi te moguća dijagnoza enzimske pogreške u purinskom ciklusu

Table 3

Clinical signs, laboratory data and possible diagnosis of enzyme defect in purine metabolism

KLINIČKI ZNAK	MOGUĆA DIJAGNOZA	KLINIČKI ZNAK	MOGUĆA DIJAGNOZA
artritis	pojačana aktivnost PRPP sintetaze parcijalni deficit HGPRT	mišićni grčevi i zamor	AMP deaminaza deficit ADS deficit
ataksija	PNP deficit HGPRT kompletni deficit	psihomotorno zaostajanje	pojačana aktivnost PRPP sintetaze ADS deficit ksantin oksidaza deficit HGPRT kompletni deficit
autistični spektar	pojačana aktivnost PRPP sintetaze ADS deficit	ponavljane infekcije	ADA deficit PNP deficit
konvulzije	ksantin oksidaza deficit ADS deficit	LABORATORIJSKI NALAZ	MOGUĆA DIJAGNOZA
gluhoća	pojačana aktivnost PRPP sintetaze	hemolitička anemija limfopenija	pojačana aktivnost ADA PNP ili ADA deficit
hipotonija	ADS deficit AMP deaminaza deficit	hiperuricemija	pojačana aktivnost PRPP sintetaze parcijalni/kompletni deficit HGPRT
bubrežni kamenci/ zatajenje	pojačana aktivnost PRPP sintetaze parcijalni/kompletni deficit HGPRT ksantin oksidaza deficit	hipouricemija	deficit PNP ksantin oksidaza deficit

ADS-adenilsukcinaza; PRPP-fosforibozil pirofosfat; HGPRT-hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaza; PNP-purin nukleozid fosforilaza; ADA-adenozin deaminaza; AMP-adenozin monofosfat

HIPERURIKOZURIJA I HIPERURICEMIJA

Povišena razina urata sa prekomjernim izlučivanjem nastaje zbog prekomjerne aktivnosti ili enzimskog deficita bilo na putu sinteze de novo ili u putu "spašavanja", odnosno u purinskom ciklusu interkonverzije AMP u IMP. U ovoj skupini najznačajniji poremećaji su Lesch-Nyhanov sindrom i Kelley-Seegmiller sindrom nastali zbog potpunog ili djelomičnog nedostatka HPRT (hipo-

ksantin-guaninfosforibozil transferaze) ili zbog prekomjerne aktivnosti PRS (fosforibozil transferaza) (Tablica 4) (8).

LESCH-NYHAN SINDROM

Mutacije gena koji nose informacije za enzime u biosintetskom putu nukleotida mogu dovesti do smanjenja potrebne količine nukleotida i nakupljanja intermedijera. Odsutnost hipoksantin-guaninfosforibozil transferaze sa rezi-

dualnom aktivnošću manjom od 1% ima neočekivane i katastrofalne posljedice, a manifestira se u obliku Lesch-Nyhan sindroma, kompulzivnog autodestruktivnog ponašanja. Uz spastičnost i mentalni deficit u dobi od 2 ili 3 godine, djeca s ovom bolesti počinju gristi svoje prste i usne, i unatoč boli potpuno ih izgrizu ako ih se ne obuzda. Ta su djeca također agresivna prema drugim osobama. Već u dojenačkoj dobi na pelenama se može opaziti narančasti trag uratnih kristala.

Tablica 4.

Nasljedne metaboličke bolesti zbog poremećaja metabolizma purina - hiperprodukcija urata (hiperuricemija i hiperurikozurija)

Table 4

Inherited metabolic disease of purine metabolism - hyperproduction of uric acid (hyperuricaemia and hyperuricosuria)

POREMEĆAJ	NASLJEĐIVANJE	ENZIM	KLINIČKA SLIKA
Lesch-Nyhan sindrom	X-vezano	HGPRT - kompletni deficit	koreoatetoza, spasticitet, mentalno zaostajanje, hematurija, urolitijaza, bubrežno zatajenje, autoagresija
Kelley-Seegmiller sindrom	X-vezano	HGPRT - djelomični deficit	blaža slika Lesch-Nyhan sindroma, rabnija pojava uloga i uratnih kamenaca, blaži neurološki simptomi
Prekomjerna aktivnost PRS	X-vezano	PRS	u ranom djetinjstvu neurorazvojni poremećaji, gluhoća; kasnije urolitijaza, giht, neurološki deficit
Deficit MAD	AR ili stečeno	MAD	nasljeđeno: asimptomatski ili mišićni grčevi, bolovi u mišićima stečeno: reumatski ili neuromišićni poremećaji

HGPRT-hipoksantin-guaninfosforibozil transferaza; PRS-fosforibozil sintetaza; MAD-mioadenilat deaminaza

Tablica 5.

Nasljedne metaboličke bolesti sa hiperprodukcijom urata i smanjenim izlučivanjem (hiperuricemija i hipourikozurija)

Table 5

Inherited metabolic disease of purine metabolism - hyperproduction and underexcretion of uric acid (hyperuricaemia and hypouricosuria)

POREMEĆAJ	NASLJEDIVANJE	ENZIM	KLINIČKA SLIKA
Primarna hiperuricemija - idiopatski giht	multifaktorijelno	-	simptomi iza 20-e godine u vidu ponavljenog artritisa, uratne nefropatije i nefrolitijaze
Glikogenoza tip I (von Gierke)	AR	G-6-P	novorođenčad: laktacidoza, hipoglikemija, konvulzivni napadi, kasnije hiperuricemija, hepatomegalija, hiperlipidemija
Obiteljska juvenilna hiperuricemična nefropatija	AD	-	rano djetinjstvo: hiperuricemija i giht; kasnije urolitijaza, bubrežno zatajenje
Nasljedni poremećaj glomerularne i tubulske funkcije	-	-	različito

G-6-P-glukoza-6-fosfataza

Povišene razine urata u serumu vode do stvaranja bubrežnih kamenaca rano u životu, nakon čega slijede simptomi gihta godinama poslije. Bolest se nasljeđuje recesivno. Biokemijska obilježja nedostatka hipoksantin-guanin fosforibozil transferaze su povišena koncentracija PRPP-a, povećana biosinteza purina de novo putem, i ekscesna proizvodnja urata.

Odnos između odsutnosti transferaze i bizarnih neuroloških znakova još nije jasna. Specifične stanice u mozgu možda ovise o putu spašavanja pri sintezi IMP-a i GMP-a. Moguće je i da se stanice oštećuju nakupljanjem intermedijera u abnormalnim količinama. Lesch-Nyhan sindrom ukazuje na važnost puta spašavanja, te kako abnormalno ponašanje kao što je autodestruktivnost može nastati nedostatkom jednog jedinog enzima (9).

KELLEY-SEEGMILLER SINDROM

Djelomični nedostatak hipoksantin-guaninfosforibozil transferaze nasljeđuje se X-vezano recesivno (Xq26-q27.2), a ima nešto blažu kliničku sliku nego Lesch-Nyhan sindrom. Laboratorijski se jednako prezentira sa nalazom hiperuricemije i hiperurikozurije, a klinički uz neurološke simptome kao što su konvulzije, umjerena mentalna retardacija može se pojaviti i spinocerebelarna ataksija, ranije dolazi i do pojave uratne nefropatije i gihta (4).

OSTALE NASLJEDNE BOLESTI SA PREKOMJERNOM PRODUKCIJOM URATA KOJE SE PREZENTIRAJU HIPERURICEMIJOM I HIPERURIKOZURIJOM

Asimptomatska hiperuricemija - nerijetko je posrijedi slučajni laboratorijski nalaz, a bez drugih kliničkih znakova. Rizik od pojave gihta i uratne nefropatije ovisi o koncentraciji urata, no rijetko se javljaju prije odrasle dobi. Uzrok nije poznat, a pretpostavlja se da se radi o multifaktorijelnom nasljeđivanju.

Primarna hiperuricemija - idiopatski giht - prvi simptomi javljaju se u obliku uričnog artritisa i uratne nefropatije između 20 i 30 godina života. Kao i kod asimptomatske hiperuricemije riječ je o multifaktorijelnom nasljeđivanju, sa prekomjernom sintezom purina.

Nasljedna nepodnošljivost fruktoze (deficit fruktaldolaze B), deficit fruktoza 1,6-bifosfataze, glikogenoza tip III, V, i VII te nedostatak srednjelančane acil-CoA također su nasljedne bolesti kod kojih nalazimo značajan porast urata u serumu sa sekundarnim prekomjernim izlučivanjem što u promišljanju diferencijalne dijagnoze treba uzeti u razmatranje, svakako uz prateću kliničku sliku za svaku pojedinu bolest (8).

Poznato je da mnoga druga patološka stanja, a koja nisu povezana sa enzimskim deficitom dovode do prekomjernog stvaranja i izlučivanja urata: Paggetova bolest, psorijaza, hemolitička anemija, limfoproliferativne i druge maligne bolesti. Poremećaji metabolizma ATP-a

kao što su tkivna hipoksija, perinatalna asfiksija, rabdmioliza, akutna teška bolest i slična stanja koja dovode do pojačane razgradnje purina. Lijekovi koji mogu uzrokovati porast koncentracije urata u serumu s prekomjernim izlučivanjem: citotoksični lijekovi, kobalamin, neki diuretici, acetilsalicilna kiselina, pirazinamid, nikotinska kiselina (2). Hrana koja može uzrokovati porast koncentracije urata u serumu s prekomjernim izlučivanjem: iznutrice, ribe, salame, punomasni sirevi, gljive, mahunarke, špinat, karfiol, šparoga, crni i kukuruzni kruh, alkoholna pića (7).

HIPERURICEMIJA I HIPOURIKOZURIJA

U ovu kategoriju stanja pripadaju bolesti koje su obilježene pojačanom produkcijom mokraćne kiseline uz smanjeno izlučivanje. U plazmi nalazimo porast koncentracije urata, dok je u urinu snižena vrijednost. U Tablici 5 navedene su bolesti obilježene hiperprodukcijom urata i njegovim smanjenim izlučivanjem (8). Hiperprodukcija urata, uz njegovo istovremeno smanjeno izlučivanje, može ići i uz neka druga patološka stanja: alkoholom inducirana ciroza jetre, anemija srpastih stanica kao i mišićna hipoksija koje dovode do hiperuricemije, no sekundarna laktacidoza i ketonemija smanjuju izlučivanje mokraćne kiseline. Kronična bubrežna bolest, dehidracija i dijabetes insipidus mogu dovesti do hiperuricemije no zbog smanjene glomerularne filtracije izlučivanje mokraćne

Tablica 6.

Nasljedne metaboličke bolesti sa smanjenom produkcijom urata i smanjenim izlučivanjem (hipouricemija i hipourikozurija)

Table 6

Inherited metabolic disease of purine metabolism - decreased uric acid production and underexcretion of uric acid (hypouricaemia and hypouricosuria)

POREMEĆAJ	NASLJEĐIVANJE	ENZIM	KLINIČKA SLIKA
Nedostatak PNP	AR	PNP	u ranoj dobi ponavljane infekcije (otitis, faringitis, uroinfekcije); više od polovice djece ima i neurološki deficit T-stanična imunodeficijencija, autoimune bolesti
Klasična ksantinurija tip I	AR ili stečeno	XDH (XO)	hematurija, uroinfekcije, litijaza, artritis, miopatija, mentalno zaostajanje
Klasična ksantinurija tip II	AR	XDH (XO) AOX	kao i kod tip I, no bolesnici ne mogu metabolizirati alopurinol
Ksantinurija tip III, deficit molibden kofaktora	AR	XDH AOX, SO	novorođenačke konvulzije, mikrocefalija, mentalno zaostajanje, ektopija leće

PNP-purin nukleozid fosforilaza; XDH-ksantin dehidrogenaza; XO-ksantin oksidaza; AOX-aldehid oksidaza; SO-sulfit oksidaza

kiseline bit će manje, kao što je smanjena i tubulska reapsorpcija urata u uvjetima tkivne hipoksije ili ketoacidoze (10).

HIPOURICEMIJA I HIPERURIKOZURIJA

Ovu kategoriju poremećaja obilježava prvenstveno bubrežno pojačano izlučivanje urata. Mokraćna kiselina ima specifičan mehanizam izlučivanja, najprije se u glomerulima bubrega filtrira, a zatim se reapsorpcijom dio urata vraća u krv, a dio se aktivno secernira iz krvi u mokraću, tako da od ukupno filtrirane količine mokraćne kiseline u urinu završi tek 10%. Na svakom nivou može nastati poremećaj transporta (1). Izolirana bubrežna hipouricemija rijetka je nasljedna metabolička bolest transporta, sa poremećajem reapsorpcije urata na nivou proksimalnog tubula, te sekundarno sniženom vrijednošću serumskog urata i izrazito visokim njegovim vrijednostima u urinu. Najvjerojatnije je posrijedi genski defekt u sintezi renalnog transportnog proteina za urat URAT1. Klinički je stanje obilježeno hematurijom, ranim razvojem urolitijaze i bubrežnog zatajenja. Druge nasljedne bolesti metabolizma obilježena povećanim bubrežnim izlučivanjem urata na nivou tubula su Wilsonova bolest, Hartnupova bolest, galaktozemija, cistinoza (8)...

Osim nasljednih metaboličkih bolesti pojačan gubitak urata u tubulima može ići i uz jetrenu cirozu, dijabetes melitus, sindrom neprikladnog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH) u sklopu intrakranijskih bolesti (trauma, krvarenje, tumor, meningitis), a slična obilježja nađena su i kod Alzheimerove bolesti. Ne treba zanemariti ni preanalitičku pogrešku gdje kod uroinfekcije te dužeg stajanja urina prilikom prikupljanja može doći do bakterijske razgradnje urata što će u konačnici dati visoku koncentraciju urata u urinu (10).

HIPOURICEMIJA I HIPOURIKOZURIJA

U ovu kategoriju poremećaja pripadaju nasljedne metaboličke bolesti s primarno smanjenom produkcijom urata i sekundarno njegovim niskim izlučivanjem. Enzimске greške u metaboličkom putu katabolizma purina navedene su u Tablici 6 (8).

MOGUĆNOSTI LIJEČENJA POREMEĆAJA METABOLIZMA PURINA

Nasljedne metaboličke bolesti vezane uz poremećaj metabolizma purina raznovrsna su skupina bolesti, a ovisno o enzimskom deficitu, klinički mogu obuhvatiti više organskih sustava i prezentirati se kao neurološka bolest, imunodeficijencija, bubrežna ili hematološka bolest. Mogućnosti liječenja ovih bolesti razmjerno su skromne. Liječenje se može sastojati iz jednog ili kombinacije

postupaka (4). Bolesnici sa urolitijazom kao posljedicom hiperuricemije liječe se povećanim unosom tekućine, prilagođavanjem kiselosti mokraće dodavanjem natrijeva bikarbonata ili citrata uz održavanje pH urina između 6,0-6,5 (5). Lijek izbora je alopurinol - inhibitor ksantin oksidaze, posljednjeg enzima u kataboličkom putu purina. Početna doza je 10-20 mg/kg/dan za djecu odnosno 2-10 mg/kg/dan za odrasle (11). Potrebno je reducirati hranu bogatu purinom, što uključuje plavu ribu, iznutrice (jetra, bubrezi), grahorice (npr. sušeni grah, grašak i sojina zrna), mesne prerađevine, gljive, špinat, šparoge, cvjetaču i perad (7).

Kod deficita ADS-adenilsukcinaze može se dodati oralni suplement adenina 10 mg/kg/dan, uz alopurinol, a opisano je poboljšanje stanja i smanjenje broja epileptičkih napada primjenom riboze 10/mg/kg/dan kod deficita ADSL-adenil sukcinat liaze. Znatno veće doze riboze od 2-60 g/dan mogu se primijeniti kod nedostatka mišićne deaminaze (AMP-deaminaza) sa kliničkom slikom mioglobulinurije, rhabdomiolize i mišićnih grčeva (3). Lesch-Nyhan sindrom liječi se navedenom kombinacijom alopurinola, adenina, dijetetskim mjerama, uz simptomatsku i suportivnu terapiju (diazepam, haloperidol, barbiturati) kod jače izražene autodestrukcije (9).

Imunodeficijencija je uzrokovana selektivnim oštećenjem limfocita, koje može nastati zbog nedostatka ADA (ade-

nozid-deaminaze) ili PNP (purin-nukleotid-fosforilaze). Klinički simptomi su teške infekcije kože, respiracijskog, gastrointestinalnog i urinarnog sustava. Klinički se može primijetiti da ta djeca gotovo nemaju adenoide i timus (12). Liječenje se sastoji od transplantacije koštane srži i transfuzije ozračenih eritrocita zdravih davalaca kojima se privremeno nadomješta nedostatak enzima. Početkom 1990. godine postoje prva iskustva enzimskog nadomjesnog liječenja nadomještanjem modificirane teleće ADA s pomoću polietilen-glikola (PEG-ADA) primjenom jedan puta tjedno muskularno 15-30 jedinica. Iz istog razdoblja postoje i prva klinička iskustva u primjeni genske terapije opisane kod dvije djevojčice sa deficitom ADA, no navedena iskustva još uvijek su skromna (13). Poznavanjem enzimskog deficita kod bolesnika moguća je i prenatalna dijagnostika (3).

ZAKLJUČAK

Nasljedne metaboličke bolesti vezane uz poremećaj metabolizma purina raznovrsna su skupina bolesti, ovisno o enzimskom deficitu, a klinički se na njih može posumnjati u svim slučajevima opetovanih novorođenačkih konvulzija, nenapredovanja na tjelesnoj težini, nejasnog mentalnog ili neurološkog deficita, ponavljanih infekcija, bubrežnih bolesti sa ili bez bubrežnih kamenaca, mišićne slabosti i slično. Prepoznavanje i dijagnostika ovih stanja vrlo je složena jer ovi poremećaji istovremeno mogu obuhvatiti imunološki, hematološki, neurološki, bubrežni ili bilo koji drugi sustav, a mnogi bolesnici s ovim poremećajima nerijetko ostaju neprepoznati. Obrada bolesnika sa sumnjom na poremećaj metabolizma purina počinje mjerenjem vrijednosti urata u serumu i urinu, te izračunavanjem odnosa urat/kreatinin. Stoga je neophodno znati točne vrijednosti urata u serumu i urinu prema dobi bolesnika jer se referentne vrijednosti značajno razlikuju prema dobi. Osim toga treba uzeti dobru anamnezu o uzimanju lijekova, kao i prehranbenim navikama.

Poznato je da mnoga druga patološka stanja, a koja nisu povezana sa enzimskim deficitom dovode do prekomjernog stvaranja i izlučivanja urata kao što su

hemolitička anemija, limfoproliferativne i druge maligne bolesti, tkivna hipoksija, perinatalna asfiksija, rabdmioliza, akutna teška bolest i slična stanja koja dovode do pojačane razgradnje purina. Stoga u evaluaciji nalaza treba misliti i na njih. Mogućnosti liječenja ovih bolesti razmjerno su skromne pa se terapija najčešće sastoji od jednog ili kombinacije postupaka, a lijek izbora je alopurinol. Postoje prva iskustva enzimskog nadomjesnog liječenja i primjeni genske terapije no još su uvijek skromna. Poznavanjem enzimskog deficita kod bolesnika moguća je i prenatalna dijagnostika.

LITERATURA

1. Qazi Y, Lohr JW. Hyperuricemia. In: eMedicine.com/(Last updated: 22 June 2005). Available at: <http://emedicine.com/med/topic1112.htm>. Accessed 17 December 2006.
2. Moses S. Hyperuricemia. In: Family Practice Notebook.com/(last updated: 24 January 2007). Available at <http://www.fpnotebook.com/REN87.htm>. Accessed 14 February 2007.
3. Fernandes J, Saudubray JM, Van der Berghe G, Walter JH. Inborn metabolic disease, diagnosis and treatment, 4th edn. Wurzburg, Springer 2006; 434-43.
4. Zergollern Lj. Nasljedne bolesti i mane pri rodu. U: Zergollern Lj i sur. Pedijatrija 1. Zagreb, Naprijed 1994; 324-8.
5. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D i sur. Pedijatrija. Zagreb, Školska knjiga 2001; 169-73.
6. Duran M, Dorland L, Meuleman EEE, Alers P, Berger R. Inherited defects of purine and pyrimidine metabolism: laboratory methods for diagnostic. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20 (2): 227-36.
7. Hyon KC, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-Rich Foods, Dairy and Protein Intake, and the Risk of Gout in Men, *N Engl J Med* 2004; 350 (11): 1093-103.
8. Simoni RE, Ferreira Gomes LNL, Scalco FB, Oliveira CPH, Aquino Neto FR, Costa de Oliveira ML. Uric acid changes in urine and plasma: An effective tool in screening for purine inborn errors of metabolism and other pathological conditions. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 295-309.
9. Nyhan WL, Barshop BA, Ozand PT. Atlas of metabolic disease, 2nd edn. Trento, Hodder Arnold 2005; 429-58.
10. Roch-Ramel F, Guisan B. Renal transport of urate in humans. *News Physiol Sci* 1999; 14: 80-4.

11. Mayatepek E, Koch HG, Hoffmann GF. Hyperuricemia and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20: 842-3.
12. Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency (2006). In: ESSPMM. Available at: http://www.amg.gda-pl/esspmm/ppd/ppd_pu_pnp.html. Accessed 23 November 2006.
13. Purine and Pyrimidine disorders: ADA Deficiency (2006). In: ESSPMM. Available at: http://www.amg.gda-pl/esspmm/ppd/ppd_pu_aort.html. Accessed 23 November 2006.

Summary

HYPERURICAEMIA AND HYPOURICAEMIA - CLINICAL IMPORTANCE, DIAGNOSTIC AND THERAPY PROCEDURES

S. Pušeljić, V. Milas

Uric acid is the final product of purine metabolism, and its concentration we can measure in the serum and urine. Uric acid level may give us insight not only in purine metabolism, but also in other related pathologies and clinical conditions. Information about uric acid level often being controversial and confusing is often misinterpreted, therefore the aim of this review is to try to elaborate clinical conditions, possible diseases, diet and drug intake that can influence the change of uric acid level in urine and serum, as well as analytical lab influences. Purine inborn errors of metabolism are serious hereditary disorders, which should be suspected in any case of neonatal fitting, failure to thrive, recurrent infections, neurological deficit, renal disease and other manifestations. Patophysiology of purine metabolism is important for understanding these conditions.

Descriptors: HYPERURICAEMIA, HYPOURICAEMIA, CHILDREN