



kinderblutkrankheiten.de

Informationsportal zu Blut- und Gerinnungserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

www.kinderblutkrankheiten.de

Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel

Copyright © 2022, www.kinderblutkrankheiten.de

Autor: Prof. Dr. med. Arnulf Pekrun erstellt am 10.02.2021, Redaktion: Julia Dobke, Freigabe: Prof. Dr. med. Ursula Creutzig, Zuletzt bearbeitet: 09.11.2022

Mit Unterstützung von



An der





Inhaltsverzeichnis

1. Krankheitsbild: Was ist ein Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel?	3
2. Häufigkeit: Wie oft kommt Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel vor?	4
3. Ursachen: Wodurch entsteht ein Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel und warum kommt es zur Blutarmut?	4
3.1. Wie entsteht die Blutarmut beim Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel?	5
4. Diagnose: Wie wird ein Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel festgestellt?	5
5. Symptome: Welche Krankheitszeichen haben Kinder mit einem Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel?	5
6. Behandlung: Wie werden Patienten mit einem Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel behandelt?	6
7. Prognose: Wie sind die Zukunftsaussichten für Patienten mit einem Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel?	6
Literatur	7
Glossar	8

Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel

Der folgende Informationstext richtet sich an Patienten mit Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel und deren Familien, Freunde, Lehrer und andere Bezugspersonen sowie an die Öffentlichkeit. Er soll dazu beitragen, diese Erkrankung, die Möglichkeiten ihrer Behandlung ebenso wie die Probleme und Bedürfnisse der betroffenen Patienten besser zu verstehen. Unsere Informationen ersetzen nicht die erforderlichen klärenden Gespräche mit den behandelnden Ärzten und weiteren Mitarbeitern des Behandlungsteams; sie können aber dabei behilflich sein, diese Gespräche vorzubereiten und besser zu verstehen.

Die in diesem Patiententext enthaltenen Informationen sind von dem oben genannten Autor erstellt worden. Dieser Autor ist Spezialist für Blutkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen, insbesondere für den Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel. Der Informationstext basiert auf den Erfahrungen der Spezialisten und auf der unten angegebenen Literatur. Der Text wurde durch die oben genannte Redakteurin im Oktober 2022 für dieses Informationsportal bearbeitet und zur Einstellung ins Internet für die Dauer von fünf Jahren freigegeben. Er soll spätestens nach Ablauf dieser Frist erneut überprüft und aktualisiert werden.

Bitte beachten Sie, dass es sich im Folgenden um allgemeine Informationen und Empfehlungen handelt, die – aus der komplexen Situation heraus – nicht notwendigerweise in ihrer Gesamtheit bei jedem Patienten zutreffen.

1. Krankheitsbild: Was ist ein Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel?

Der Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel ist ein angeborener erblicher Enzymdefekt der roten Blutkörperchen (Erythrozyten).

Der Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel ist ein angeborener erblicher *Enzymdefekt* der roten Blutkörperchen (*Erythrozyten*). Der Defekt führt dazu, dass die für den Sauerstofftransport notwendigen Erythrozyten beschleunigt abgebaut werden. Die normalerweise bis zu 120 Tagen reichende Lebensdauer eines Erythrozyten ist deutlich verkürzt. Es kommt zu einer *Hämolyse*.

Der beschleunigte Abbau der Erythrozyten kann zu:

- körperlicher Schwäche,
- Blässe der Haut und der Schleimhäute,
- Gelbfärbung der Haut und der Augen,
- Dunkelfärbung des Urins,
- Milzvergrößerung als Folge des dauerhaft gesteigerten Abbaus der Erythrozyten



führen.

Im Neugeborenenalter kann der Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel und der daraus folgende vermehrte Abbau der roten Blutzellen zu einer besonders starken Gelbfärbung der Haut aufgrund einer *Hyperbilirubinämie* führen (icterus neonatorum). *Bilirubin* fällt als Nebenprodukt beim Abbau roter Blutzellen an und wird normalerweise in der Leber so umgewandelt, dass es über Stuhl und Urin ausgeschieden werden kann. Entsteht allerdings mehr Bilirubin, als die Leber verarbeiten kann, wird es im Gewebe „zwischengelagert“. Daraus resultiert die Gelbfärbung der Haut und der Augäpfel. Falls die Menge des Bilirubins eine bestimmte Höhe überschreitet, kann es sich auch im Gehirn ablagern und dort zu Hirnschädigungen führen. Deswegen kann eine *Phototherapie* mit blauem Lichtspektrum zum Abbau des *Bilirubins* erforderlich werden.

Wie auch bei anderen *hämolytischen Anämien* kommt es durch die Hämolyse vermehrt zur Bildung von Gallensteinen, da sich das Bilirubin in der Gallenblase verklumpen kann und sich sogenannte Pigmentsteine bilden können.

Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko, dass zusätzliches Eisen aus dem Darm aufgenommen wird, da der Körper versucht, die Anämie durch die vermehrte Neuproduktion von Erythrozyten auszugleichen. In der Folge besteht das Risiko einer Eisenüberladung des Körpers (siehe auch Text „*Sekundäre Eisenüberladung*“).

2. Häufigkeit: Wie oft kommt Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel vor?

Es handelt sich vermutlich um eine sehr seltene Erkrankung. Es wurden inzwischen weltweit mehrere hundert Fälle beschrieben, genaue Zahlen liegen allerdings nicht vor.

3. Ursachen: Wodurch entsteht ein Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel und warum kommt es zur Blutarmut?

Der Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel ist eine von den Eltern vererbte Erkrankung. Der Mangel an Pyrimidin-Nucleotidase führt zu einer Anhäufung von Pyrimidin-Nucleotidase in den roten Blutzellen, was zu einem schnelleren Abbau dieser Zellen führt.

Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel ist eine Erbkrankheit. Die Vererbung erfolgt *autosomal-rezessiv*. Das bedeutet, dass in den meisten Fällen beide Elternteile Träger der Erkrankung sind, sie selbst aber nicht erkrankt sind. Bei ihnen ist nur eines der beiden *Allele* (Abschnitt auf einem *Gen*), das die Erbinformation für die Pyrimidin-Nucleotidase enthält, betroffen, das zweite intakte Gen verhindert das Auftreten von Krankheitserscheinungen. Sofern in einer Familie ein Kind vom Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel betroffen ist, liegt bei weiteren Kindern die Wahrscheinlichkeit bei 25 % für das Auftreten der Erkrankung.

3.1. Wie entsteht die Blutarmut beim Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel?

Der Mechanismus des beschleunigten *Erythrozyten*untergangs ist noch nicht genau bekannt. Das *Enzym* Pyrimidin-Nucleotidase dient in der roten *Blutzelle* zur Abspaltung der Phosphatgruppen von Pyrimidin-Nucleotiden, die danach aus den Erythrozyten durch die *Zellmembran* nach außen wandern (diffundieren) können. Die beim Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel verminderte Phosphatabspaltung führt zur Anreicherung der Pyrimidin-Nucleotide in den Erythrozyten. Die erhöhte Konzentration der Pyrimidin-Nucleotide führt vermutlich zur Hemmung anderer Enzyme und zu einer Schädigung der *Zellmembran* der Erythrozyten; in der Folge werden die Erythrozyten instabil und beschleunigt abgebaut.

4. Diagnose: Wie wird ein Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel festgestellt?

In der Diagnostik wegweisend ist eine nicht normale, massenhafte Tüpfelung der *Erythrozyten* im Blutausschrieb. Zur weiteren Diagnose werden in einer Blutprobe die Erythrozyten isoliert. In den Erythrozyten kann dann die als Folge des *Enzymdefekts* erhöhte Konzentration der Pyrimidin-Nucleotide gemessen werden.

Als nächster Schritt wird die Enzymaktivität der Pyrimidin-Nucleotidase bestimmt. Sofern hiermit keine sichere Diagnose gestellt wird, kann der *genetische* Defekt auch mittels *molekulargenetischer* Methoden diagnostiziert werden.

Eine Schwermetallvergiftung, besonders durch das Enzymgift Blei, aber auch durch Arsen, Wismut, Silber oder Quecksilber, kann ebenfalls zu der oben beschriebenen Tüpfelung der Erythrozyten im Blutausschrieb und zu einer Hemmung der Pyrimidin-Nucleotidase führen. Um dies als Ursache auszuschließen kann gegebenenfalls eine Messung der Schwermetallkonzentration im Blut diagnostisch hilfreich sein.

5. Symptome: Welche Krankheitszeichen haben Kinder mit einem Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel?

Die Symptome beim Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel sind auf die Blutarmut und den vermehrten Abbau der roten Blutkörperchen zurück zu führen.

Die meisten Symptome entstehen dadurch, dass plötzlich zu viele rote Blutkörperchen (*Erythrozyten*) abgebaut werden (*Hämolyse*) und daraufhin eine Blutarmut (*Anämie*) entsteht.

Wenn im Körper zu wenig rote Blutkörperchen zirkulieren, kommt es zu einer verminderten Konzentration des roten Blutfarbstoffs (*Hämoglobin*), der für den Sauerstofftransport im Körper zuständig ist. Es entsteht eine ungenügende Sauerstoffversorgung im gesamten Organismus, die sich durch unterschiedliche gesundheitliche Probleme bemerkbar macht. Zusätzlich fallen durch den übermäßigen Zerfall der roten Blutkörperchen vermehrt Abbauprodukte wie das *Bilirubin* an. In der Folge färben sich Haut und Augenweiß gelb (Gelbsucht, Ikterus) und der Urin dunkel.



Es kommt zu:

- Zeichen der Blutarmut wie Blässe, Müdigkeit, Trinkunlust, Kopfschmerzen, Luftnot bei körperlicher Anstrengung
- Zeichen des vermehrten Erythrozytenabbaus wie Gelbsucht (Ikterus), dunkler Urin, Milzvergrößerung, Lebervergrößerung, Gallensteine.

6. Behandlung: Wie werden Patienten mit einem Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel behandelt?

Die Therapie beschränkt sich auf die Behandlung der Symptome. Bei sehr ausgeprägter *Anämie* werden in Einzelfällen *Bluttransfusionen* (*Erythrozyten-Transfusionen*) durchgeführt.

Bei Entwicklung von Gallensteinen und dadurch verursachten Beschwerden ist eine Gallenblasenentfernung zu erwägen.

Eine Milzentfernung wurde in Einzelfällen durchgeführt; sie hat aber wohl nicht immer zu wesentlicher Besserung der Symptomatik geführt und wird daher nicht als Therapie der ersten Wahl empfohlen.

Sofern sich im langfristigen Verlauf aufgrund von regelmäßiger Gabe von Erythrozyten-Konzentraten eine Eisenüberladung (siehe auch Text „Sekundäre Eisenüberladung“) entwickelt, sind eisenausschleusende Medikamente einzusetzen, da zu viel Eisen im Körper verschiedene Organe schädigen kann.

7. Prognose: Wie sind die Zukunftsaussichten für Patienten mit einem Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel?

Die Prognose für Kinder, die an einem Pyrimidin-Nucleotidase-Mangel leiden gilt als gut. Die Lebenserwartung ist bei geeigneter Therapie inklusive eventuell notwendiger Transfusionen von Erythrozyten-Konzentraten und Kontrolle des Eisenhaushalts vermutlich nicht wesentlich eingeschränkt.



Literatur

- [1] Zanella A, Bianchi P, Fermo E, Valentini G „, Hereditary pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency: from genetics to clinical manifestations.“ *British journal of haematology* 2006;133(2):113-23, 16611302 [pubmed]
- [2] Rees DC, Duley JA, Marinaki AM „, Pyrimidine 5' nucleotidase deficiency.“ *British journal of haematology* 2003;120(3):375-83, 12580951 [pubmed]



Glossar

Allel	Als Allel bezeichnet man die verschiedenen Ausprägungen eines Gens auf den paarweise vorhandenen, weitgehend identischen (homologen) Chromosomen. Die zwei Allele eines Gens befinden sich jeweils an der gleichen Stelle (Genort) der homologen Chromosomen; eines stammt vom Vater, eines von der Mutter; ein Elternteil gibt also jeweils nur eines seiner beiden Allele an ein Kind weiter.
Anämie	Blutarmut; Verminderung des roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin) und/oder des Anteils der roten Blutkörperchen (Hämatokrit) im Blut unter den für ein bestimmtes Alter typischen Normwert. Zeichen einer Anämie sind z.B. Blässe, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlappeheitsgefühl.
autosomal-rezessiv	Vererbungsform für angeborene Erkrankungen; die jeweilige Erkrankung tritt nur auf, wenn beide Eltern das betroffene, krankhaft veränderte Gen an ihre Nachkommen weitergeben. Erbt das Kind nur ein verändertes Gen vom Vater oder von der Mutter, erkrankt es nicht, ist selbst aber Überträger für das veränderte Gen und somit für die Erkrankung. Die Vererbung erfolgt über Gene auf nicht-geschlechtsbestimmenden Chromosomen (Autosomen), d.h. es handelt sich um einen vom Geschlecht unabhängigen Vererbungsweg. Bei einem autosomal-rezessiven Erbgang beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung bei den Nachkommen auftritt, bei jeder Schwangerschaft 25%.
Bilirubin	Blutbestandteil; gelbbrauner Gallenfarbstoff; Abbauprodukt des Hämoglobins
Bluttransfusion	Übertragung von Blut (Vollblut) oder Blutbestandteilen (z.B. Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat) von einem Spender auf einen Empfänger;
Enzym	Stoffe, meist Proteine, die biochemische Reaktionen einleiten, beschleunigen und in eine gewünschte Richtung ablaufen lassen (katalysieren). Enzyme sind für den Stoffwechsel aller Organismen unentbehrlich. Fast alle biochemischen Vorgänge im Organismus werden von Enzymen gesteuert (z.B. Verdauung, Proteinbiosynthese, Zellteilung). Darüber hinaus spielen sie auch bei der Reizaufnahme und -weitergabe sowie der Signalweiterleitung innerhalb von Zellen eine wichtige Rolle.



Erythrozyten	rote Blutkörperchen, die häufigsten Zellen im Blut, sie dienen vor allem dem Sauerstoff-Transport im Organismus; Erythrozyten werden im Knochenmark gebildet (Erythropoese). Für die Bindung und den Transport des in der Lunge aufgenommenen Sauerstoffs ist der rote Blutfarbstoff (Hämoglobin) im Inneren der Erythrozyten verantwortlich. Sind rote Blutkörperchen nicht in ausreichender Menge vorhanden oder, aus Mangel an Hämoglobin, nicht funktionstüchtig, spricht man von einer Anämie, einer Blutarmut.
Gen	Einheit der Erbinformation im Erbgut der Lebewesen; ein Gen enthält die genetische Information – den Bauplan – für ein bestimmtes Genprodukt (Eiweiß oder RNA). In den meisten Organismen liegt die Gesamtheit aller Gene, das Genom, als Desoxyribonukleinsäurekette (DNS; engl: DNA) vor, die im Zellkern die Chromosomen bildet. Die Information eines Gens wird durch eine bestimmte Reihenfolge der Nukleinsäure-Bausteine Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin vermittelt.
genetisch	die (Ebene der) Vererbung bzw. Gene betreffend; vererbt
Hämoglobin	roter Blutfarbstoff in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten); er besteht aus einem eisenhaltigen Protein und ist für den Sauerstofftransport im Organismus verantwortlich.
Hämolyse	Zerfall der roten Blutkörperchen
hämolytisch	Hämolyse bewirkend