

Метаболичке болести нервног система

Доц Др Александра М. Павловић



Болести метаболизма

“Inherited metabolic disorders”, “inborn metabolic diseases”

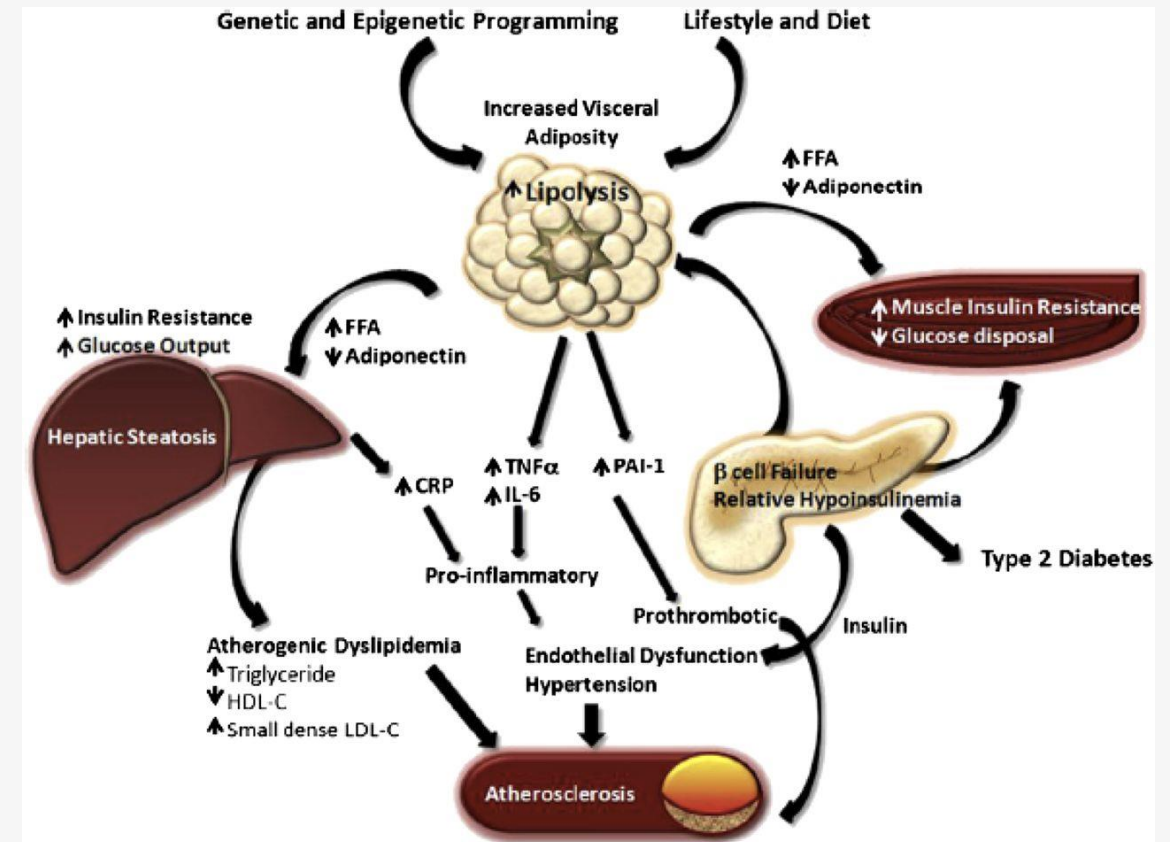
- Урођене грешке метаболизма нервног система обухватају велики број обољења са поремећајима **синтезе, транспорта** или **метаболизма** различитих молекула
- Најчешћи узрок урођених грешака метаболизма је **мутација гена**, која доводи до накупљања или недостатка неког од метаболита што нарушава функције ћелије
- Учесталост је **1:1000 – 1:5000 новорођенчади**
- > 1000 различитих поремећаја

Опште карактеристике

- Болест може да се испољи већ **на рођењу** или да се јави **касније**, а у неким случајевима тек у доби **одраслог**
- Ток може да буде различит - **акутан**, **субакутан** или **хроничан**
- Фенотипски континуум
- Често су захваћени **и други органи поред нервног система (најчешће мозак)**
- Често је **нагомилавање** метаболита у разним ткивима па може да настане хепатоспленомегалија, кардиомиопатија, грубе црте лица и друга испољавања (нарочито код лизозомских поремећаја)
- Потенцијално смртоносне болести

Урођене грешке метаболизма могу да доведу до:

- Поремећаја мишићног тонуса (хипо- и хипертонија)
- Неволјних покрета
- Епилептичких напада
- Атаксије
- Пада когнитивних функција
- Оштећење вида и слуха
- Оштећења периферног нервног система



Подела болести метаболизма

Поремећаји великих молекула

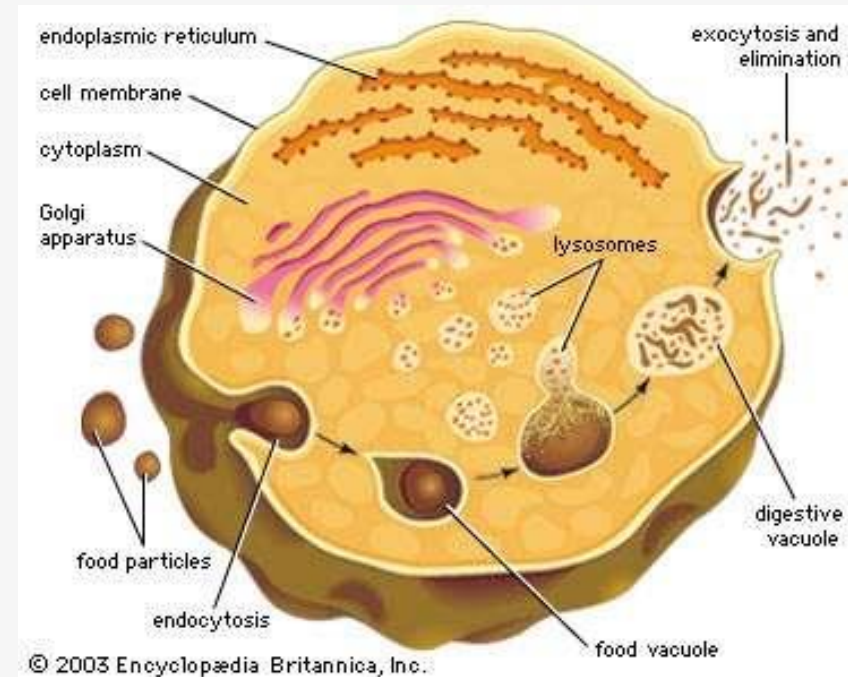
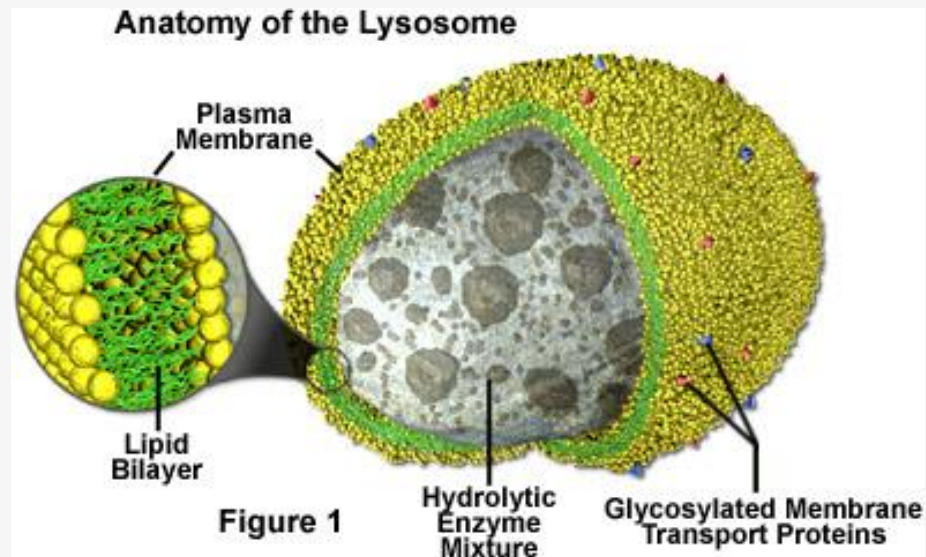
- Лизозомске болести
- Пероксизомске болест

Поремећаји малих молекула

- Амино и органске ацидурије
- Хиперамонијемије
- Лактатне ацидозе

Лизомске болести депоновања (одлагања)

- Лизозоми су ћелијске органеле које учествују у разлагању сложених молекула као што су липиди, протеини и нуклеотиди, преносу информација и рециклирању
- **Макромолекули** који се не разложе адекватно, накопљају се и оштећују ткива
- Тако настају лизомске болести депоновања чије неуролошке последице за сада нису лечиве
- Преваленција 1:8000 живорођене деце



Лизозомске болести депоновања

У зависности од ензимског поремећаја, у лизозомима се депонују **липиди, глукопротеини и други макромолекули** услед чега се ове органеле увећавају и настаје:

- прекид метаболичких путева синтезе других молекула или
- поремећај снабдевања ћелије енергијом
- Мада је клиничка слика разноврсна, најчешће су **увећане јетра и слезина**, а у преко половине настаје **и неуродегенерација**
- У свим лизозомским болестима су нађене појединачне или мултипле мутације гена
- Иако за неке лизозомске болести постоје лекови, они не прелазе хематоенцефалну баријеру те не делују на неуролошка испољавања

Лизомске болести депоновања

Поремећаји лизозома су укључени и у **неуродегенеративне болести одраслих** као што су:

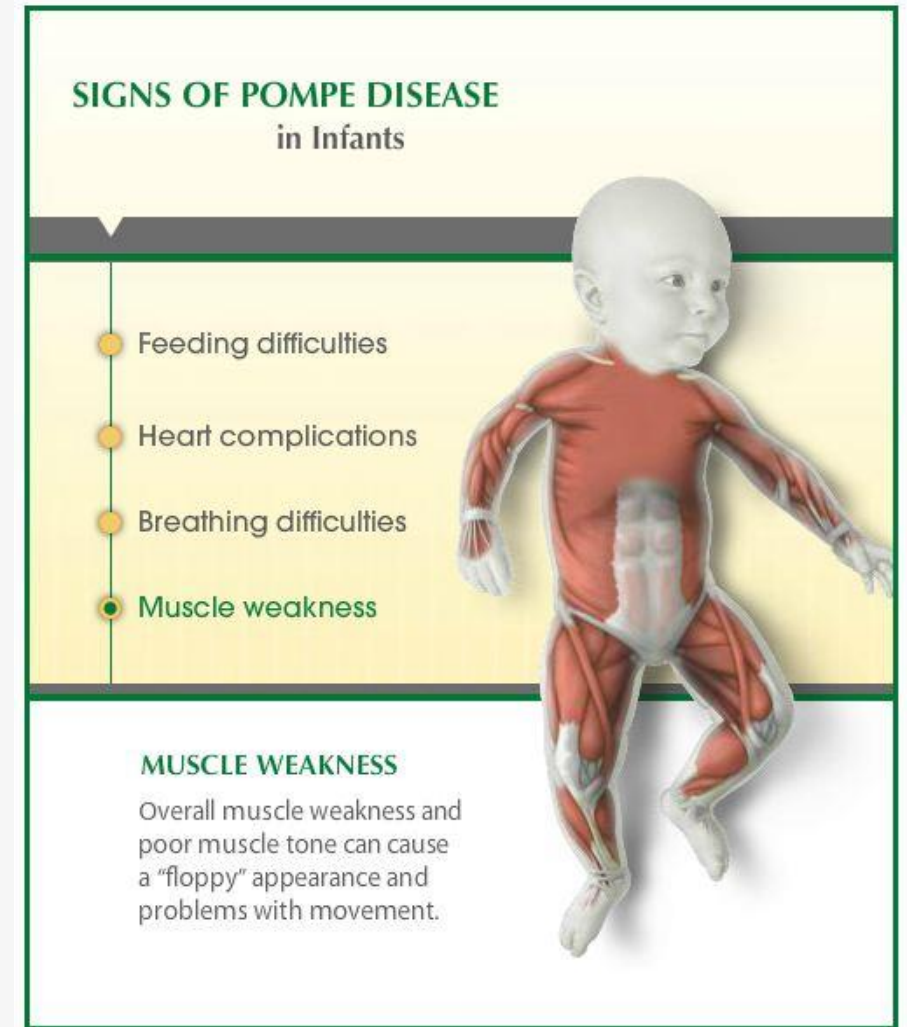
- Алцхајмерова болест
- Паркинсонова болест
- Хантингтонова болест
- Амиотрофична латерална склероза
- Мултипла склероза

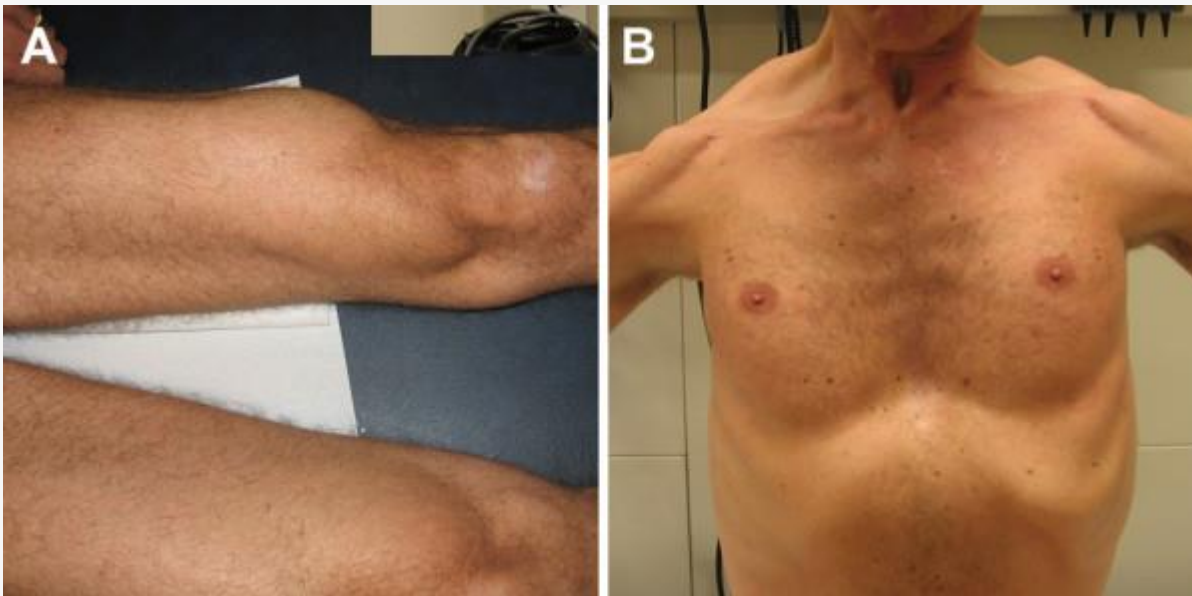
Најчешће групе лизозомских болести

- Помпеова болест
- Сфинголипидозе (Фабријева болест, Гошеова болест, Ниман-Пикова болест, Метакроматска леукодистрофија, Крабеова болест)
- Мукополисахаридозе (Харлеров синдром, Нантеров синдром, Санфилипо синдром, Слај синдром)
- Болести липидног депоновања (Ниман-Пик тип Ц, цероидна липофусциноза)
- Муколипидозе (I-cell болест)
- Олигосахаридозе (фукозидоза)
- Сметње транспорта кроз лизозомску мембрану (цистиноза)
- Поремећај везикуларног промета (Чедиак-Хигаши синдром)

Помпеова болест

- Дефицит лизозомног ензима GAA/**alpha-glucosidase acid**
- Аутозомно-рецесивна болест
- Разграђује **гликоген** у целуларним вакуолама
- **Накупљање гликогена у лизозомима**
- Инсуфицијенција срца и плућа
- Мишићна слабост
- Фенотипски континуум





Касни почетак

Деца или одрасли

- Прогресивна мишићна слабост
- Нема захватања срца
- Респираторна инсуфицијенција
- Нетолеранција физичке активности
- Тешкоће гутања
- Умерена хепатомегалија
- Повећане вредности креатин киназе (СК)
- **Резидуална GAA активност**

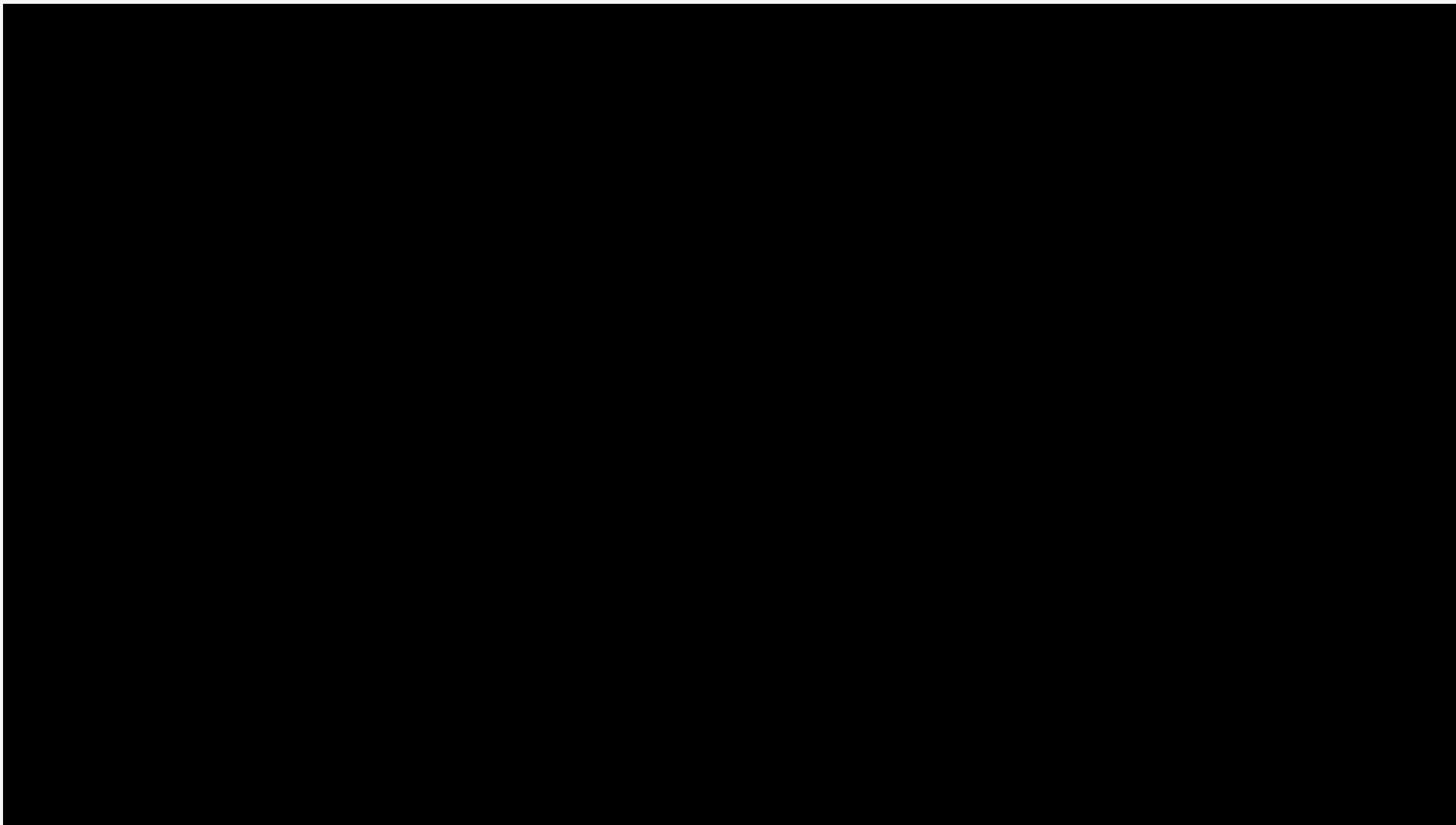
Инфантилни почетак

Испољава се **одмах по рођењу**

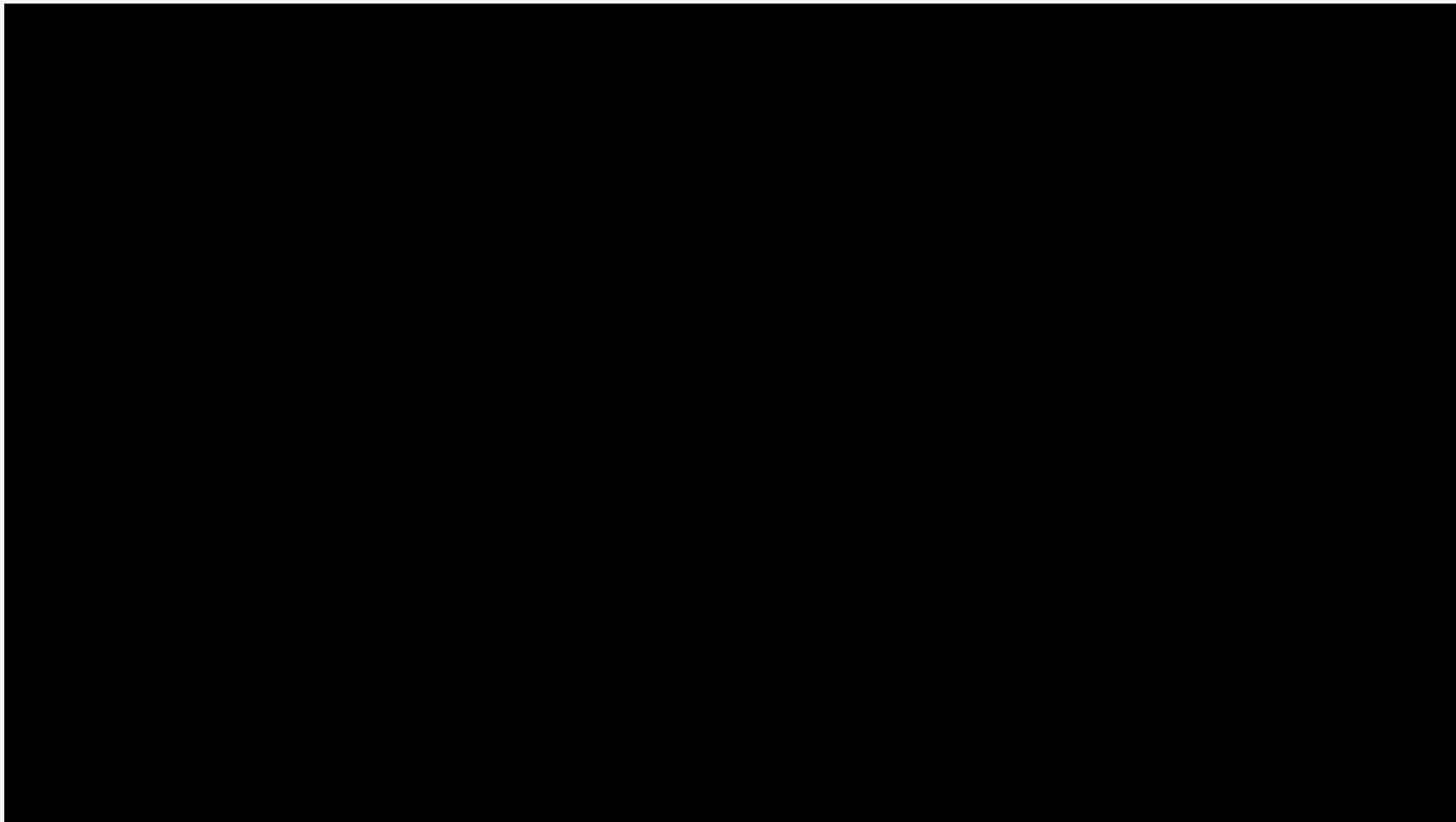
- Рапидно прогресиван ток
- Прогресивна мишићна слабост
- Кардиомегалија и кардиомиопатија
- Хипотонија
- Респираторна инсуфицијенција
- Тешкоће храњења
- Умерена хепатомегалија
- Повећане вредности креатин киназе (СК)
- **Нема GAA активности**



Помпеова болест – рани почетак



Помпеова болест – касни почетак



Помпеова болест: лечење

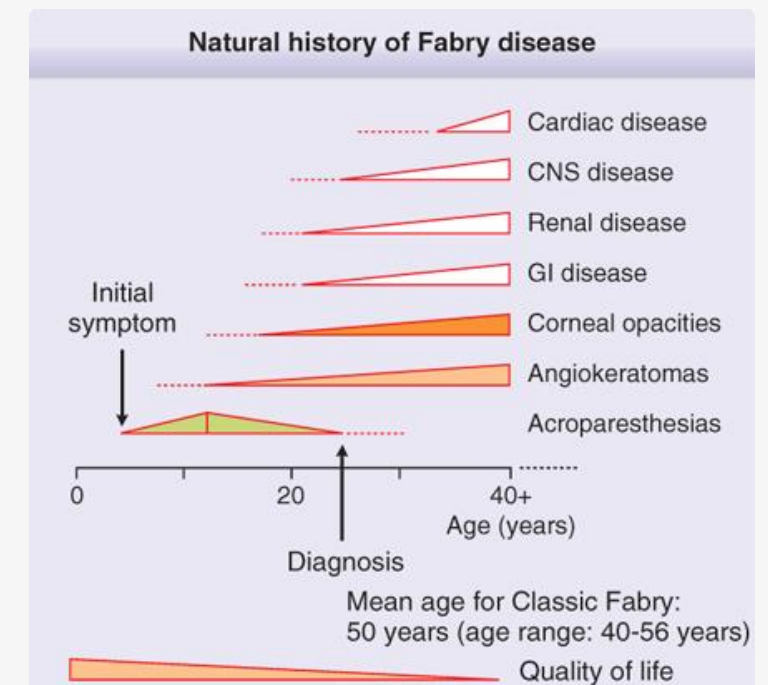
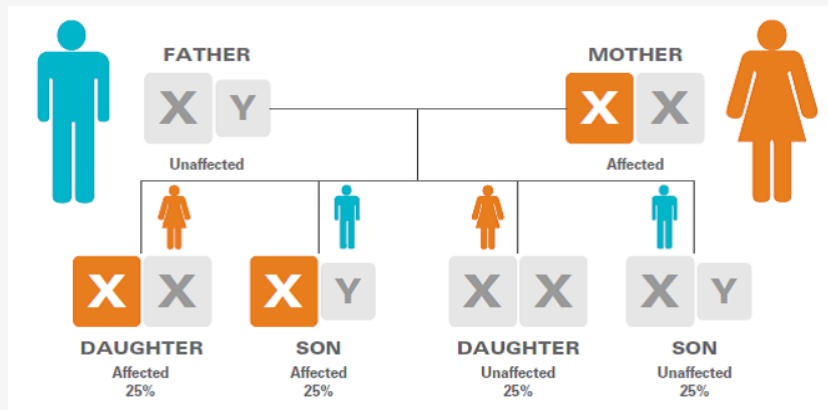
Enzyme replacement therapy (ERT), терапија надокнаде ензима који недостаје

- Проблем због кратког полувремена деловања и развоја антитела на терапију; поправља само функцију мишића а не нервног система

Генска терапија са вирусом као вектором: adeno-associated viral (AAV) терапија

Фабријева болест

- GLA/alpha-galactosidasa A
- Оболевају **мушкарци**, ретко и у блажој форми жене
- Кардиоваскулни проблеми
- Инсуфицијенција бубрега
- Болови и парестезије у екстремитетима
- Повећан ниво сложеног молекула GL-3 (глоботриалозилцерамид); Зебра инклузије у цитоплазми

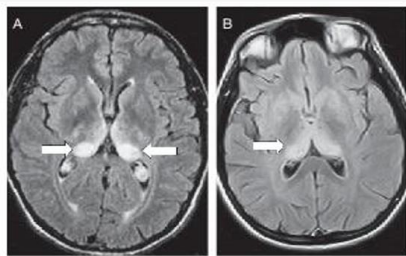
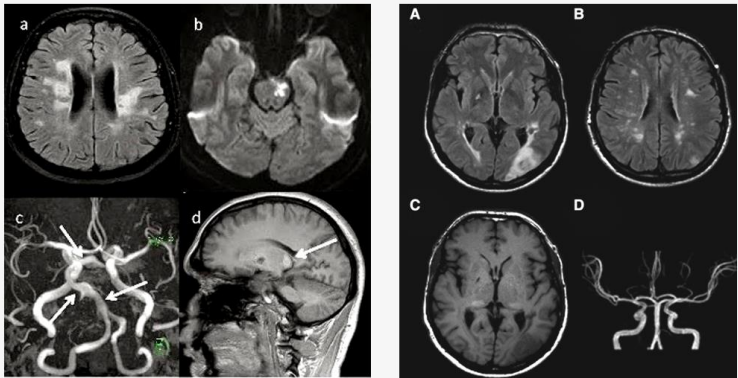


Узрасна дистрибуција манифестација Фабријеве болести

Типично време почетка болести	Симптоми и знаци
Детињство и адолесценција (≤ 16 година)	Неуропатски бол Офталмолошке абнормалности (cornea verticillate, тортуозни крвни судови ретине) Оштећење слуха Дисхидроза (хипохидроза и хиперхидроза) Хиперсензитивност на топло и хладно Гастроинтестиналне сметње и абдоминални бол Летаргија и умор Ангиокератоми Почетак бубрежних и кардиолошких сметњи: микроалбуминурија, протеинурија, абнормална срчана варијабилност
Рани адултни почетак (17-30 година)	Погоршање било ког од наведених сметњи Преотинурија и прогресивно погоршање рада бубрега Кардиомиопатија Транзитони исхемијски атаци, мождани удар Дизморфија лица
Касно одрасло добра (> 30 година)	Погоршање било које од наведених сметњи

Мождани удар

- 10-24% случајева; типично до 3. или 4. деценије
- Васкулопатија малих крвних судова услед in situ тромбозе депозитима GL-3
- > 40 година: и други фактори: ренална хипертензија, срчане абнормалности (хипертрофија леве коморе, инфаркти, валвулопатије, аритмије)
- Захваћеност великих крвних судова, доминантно вертебробазиларног слива



“Знак
пулвинара”

Психијатријски и когнитивни симптоми

- Развојни поремећаји (тешкоће учења)
- Висока преваленција депресије (save suicidi)
- Неуропсихолошки дефицити до деменције
- Хронични стрес због болног синдрома и мултисистемске афекције



Вестибулокохлеарни нерв

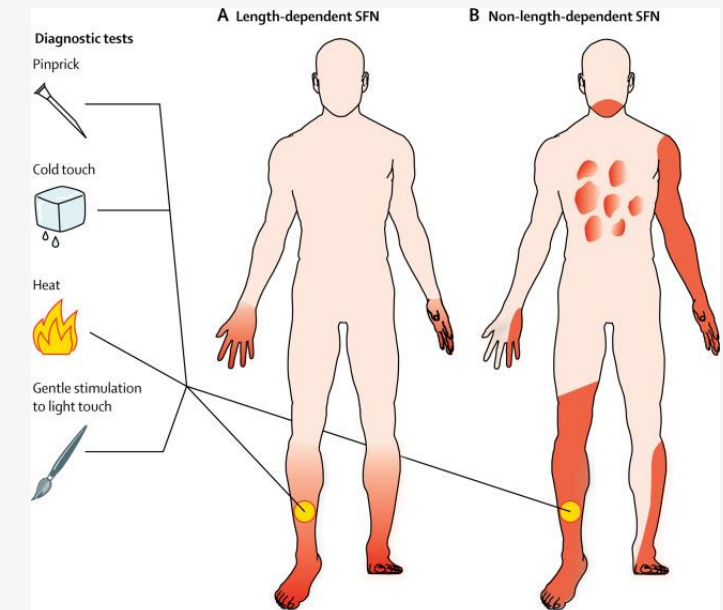
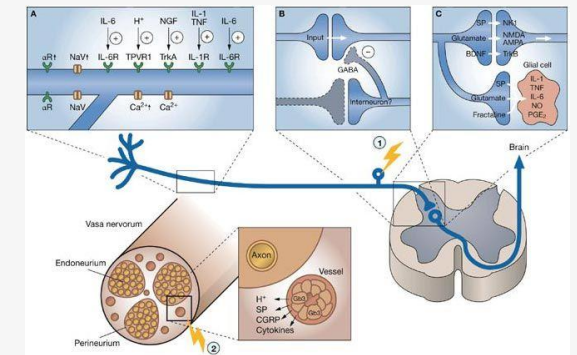
- Глувоћа, вртоглавица
- Акумулација GL-3 у нерву али и компресија од стране долихоектатичних артерија

Периферна neuropатија у Фабријевој болести

- Депозити GL-3 у ганглијама задњих коренова и аутономном нервном систему, поремећај централних ноцицептора
- Болна полинеуропатија са захватањем малих влакана (често уредан клинички и ЕМНГ налаз)
- Измене сензибилитета за додир; бол и сензитивност на промене температуре
- Акропарестезије: осећај “горења”, “врелине” у шакама и стопалима
- Епизоде атака неуропатског бола (преципитирају фебрилност, физички напор, недостатак сна), трају минутима до неколико дана

Аутономна дисфункција

- Хипохидроза, смањена продукција саливе и суза – смањена функција екриних жлезда
- ГИТ симптоми (кризе необјашњеног абдоминалног бола), постпрандијална флатуленција и атаки дијареје



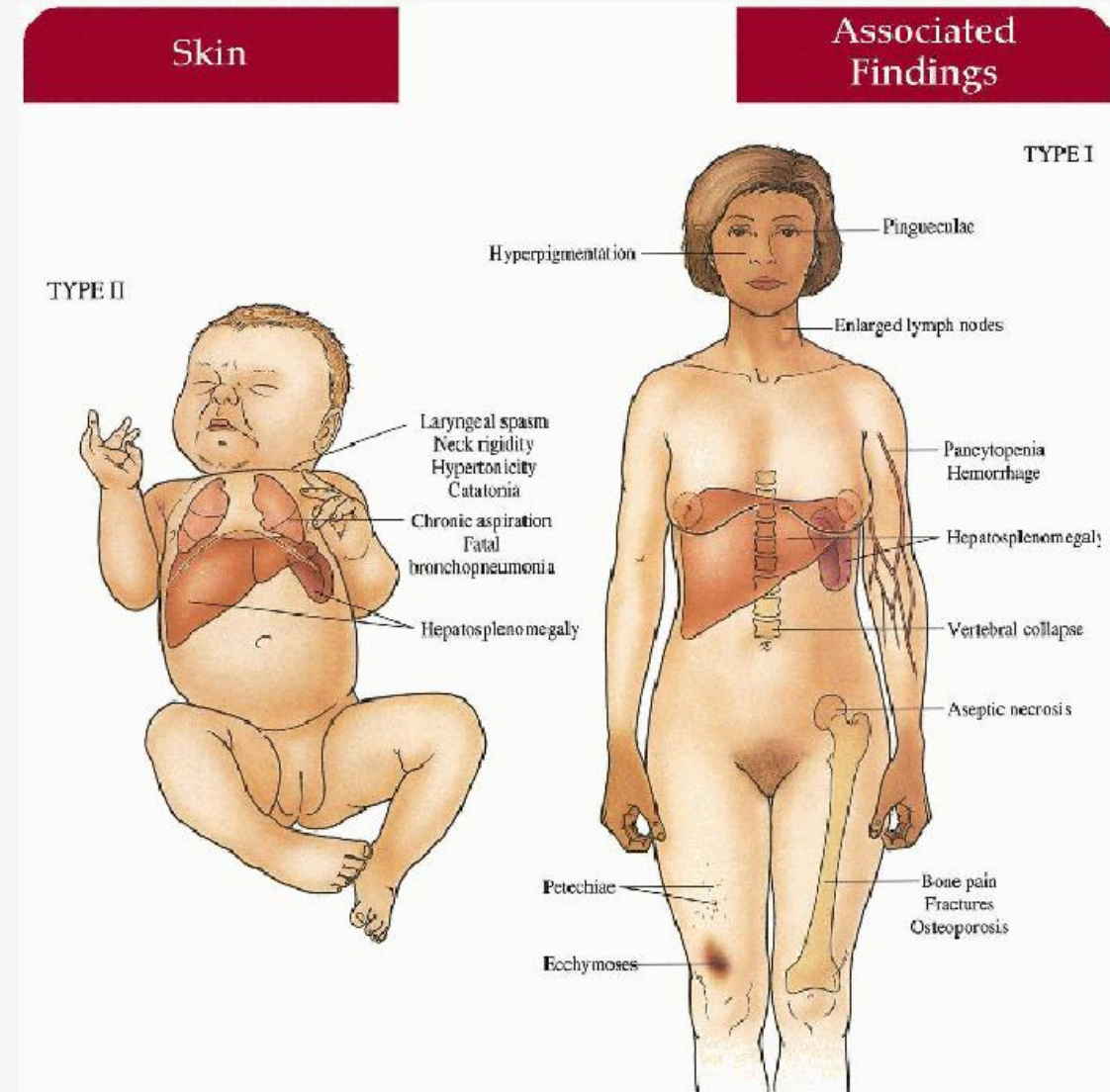
Терапија неуролошких манифестација

- Потензијалне терапије: инфузије ензима који недостаје (ERP, enzyme replacement therapy) (Fabrazyme; Replagal)
- Терапија шаперонима DGJ (trial)
- Дискутабилна корист примене антиромботске терапије у превенцији цереброваскуларних манифестација
- Симптоматска терапија за неуропатски бол
- ERT побољшава симптоме захваћености нервног система, бол и укупно квалитет живота у погођених мушкараца



Гликоцерамидоза (Gaucher-ова болест I, II, III)

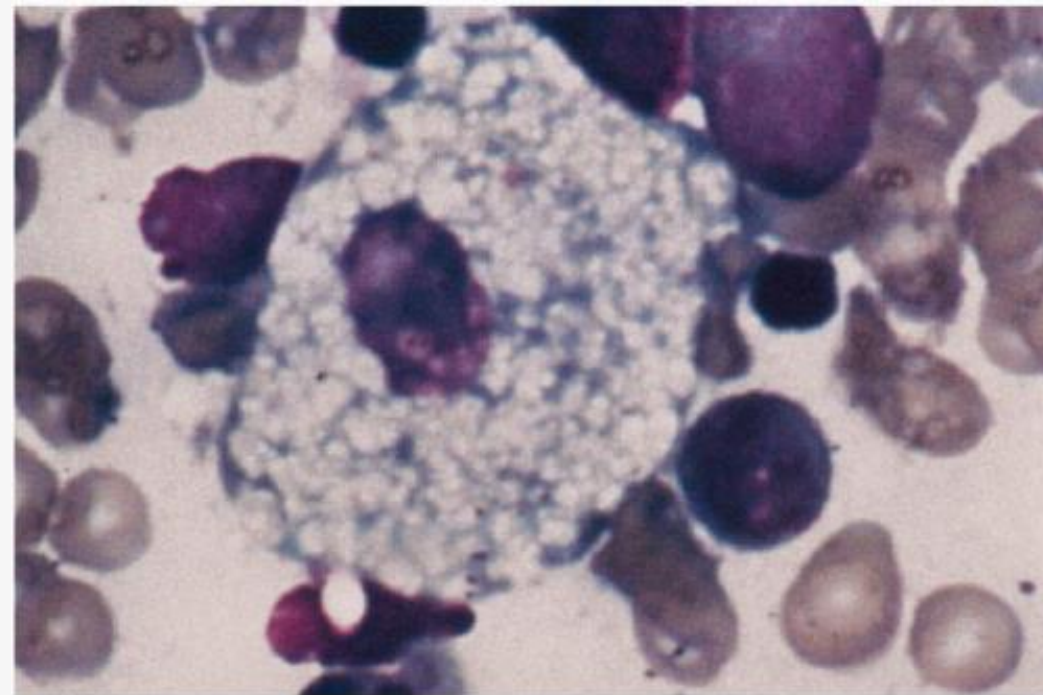
Феномен	Клиничка манифестација
Захватање мозга	Моторна слабост Спастицитет Интелектуална ометеност Епилептички напади
Смањен хемоглобин	Анемија, замор
Смањен број тромбоцита	Крварење, модрице
Смањена функција плућа	Кратак дах, замор
Увећање слезине и јетре	Непријатност у стомаку
Смањена густина костију	Болови у костима, преломи
Компликације	Паркинсонова болест Тумори: мултипли мијелом, лимфом, солидни тумори





Сфингомијелиноза, Niemann-Pick disease, типови А, В, С1 и С2

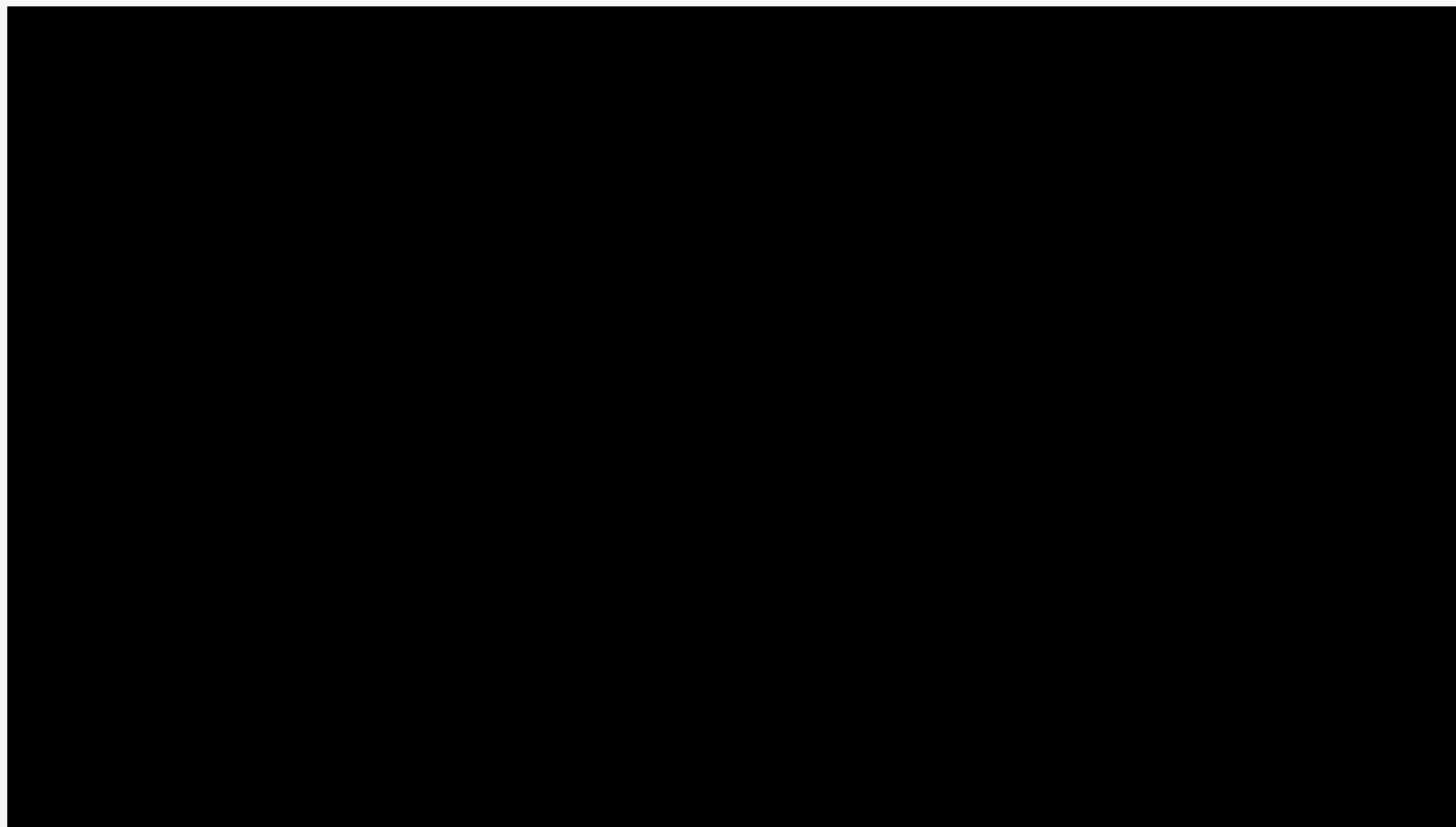
- SMPD1/acid sphingomyelinase, AR
- Претвара сфингомијелин у церамид: поремећај метаболизма липида у телу
- Штетна количина липида се таложи у телу: јетра, слезина, плућа, косна срж, мозак
- Хистолошки: вишак липида, ламеларне инклузије на електронској микроскопији
- Потенцијалне терапије: rhASM (тип В)



Niemann-Pick cell—foamy histiocyte obtained on bone marrow biopsy

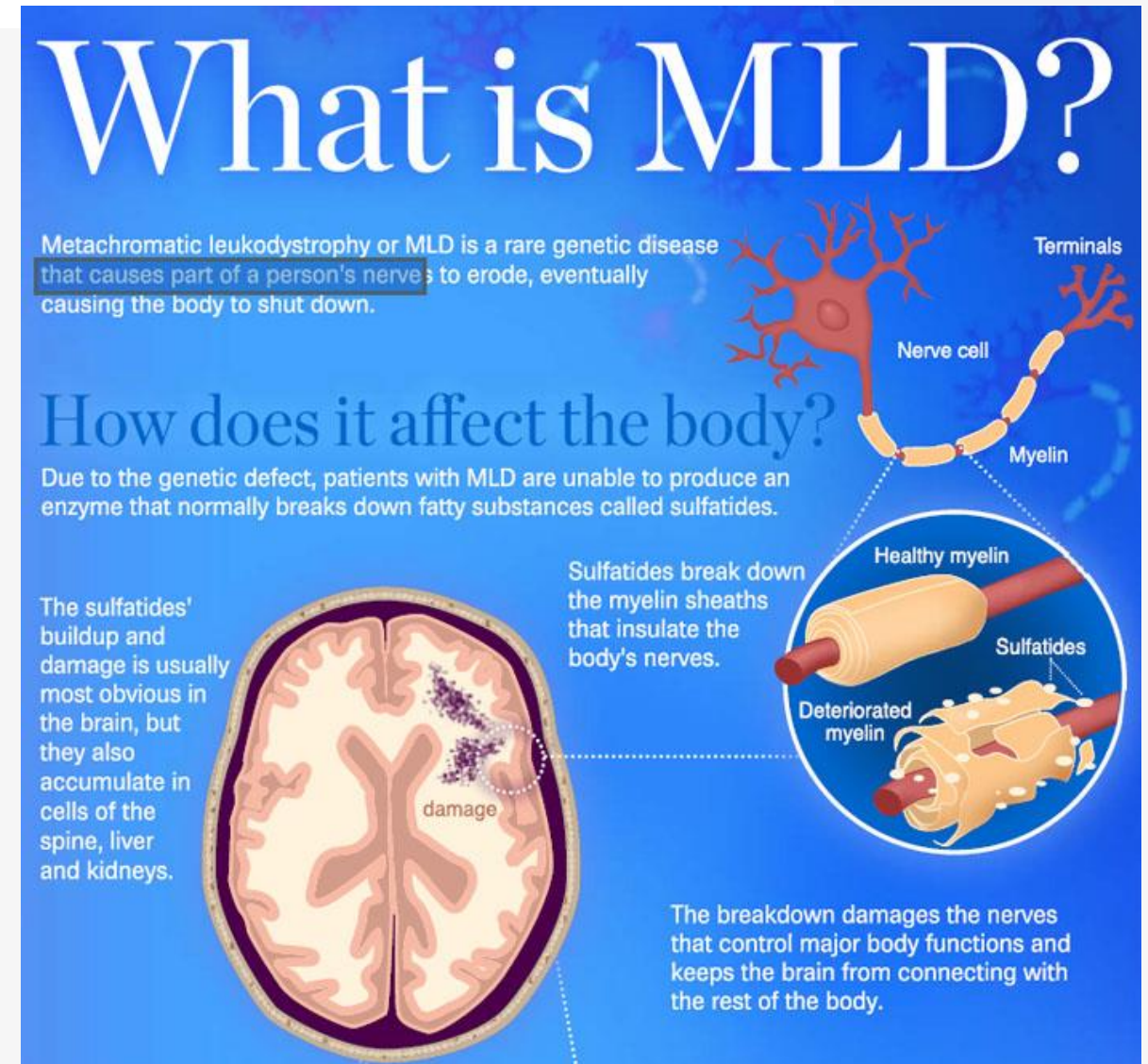
Nieman-Pick-ова болест

- Застој у развоју, губитак психомоторних способности, спастичност
- Плућна инфилтрација, хепатоспленомегалија, смрт у раном детињству (А, В), макуле боје црвене трешње, пнеумонија
- Атаксија, деменција, напади, супрануклеарна офталмоплегија, жутица, спленомегалија (С)



Метахроматска леукодистрофија

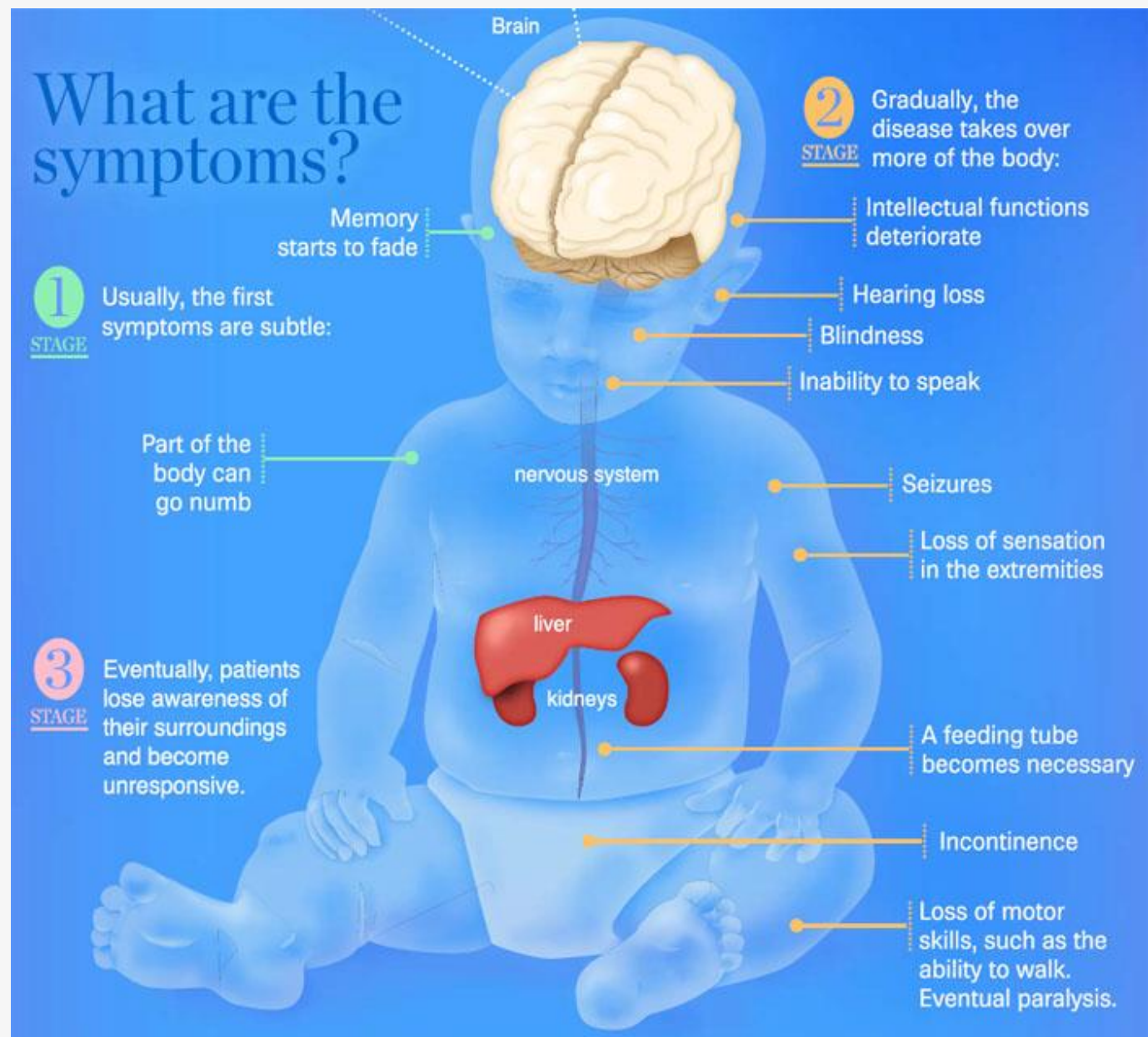
- ARSA/arylsulfatase A
- Хидролиза цереброзидсулфата у цереброзид и сулфат
- АР наследност
- Метахроматски депозити у нервном систему
- Прогресивни неуролошки поремећаји, **демијелинизација**
- Потенцијалне терапије: BMT, rhARSA



Касни инфантилни почетак	Јувенилни почетак	Адултни почетак
1-2 године	Од 4. године до адолесценције	Адолесценција и касније
Најчешћи облик (50-60%)	Некада се примети при поласку у школу (20-30%)	15-10%
Неколико месеци нормалног развоја а онда назадује, регресија моторних способности	Неке особе задржавају покретљивост и когнитивне способности неколико година од почетка болести. Напредовање релативно споро	Погођене особе осцилују између периода стабилности и пропадања што може трајати 20-30 година. Први знаци су измене хода, личности и когнитивних способности

Типичан ток:

- **Најпре суптилни знаци:** утрнуlost или слабост дела тела
- **Постепено болест напредује:** интелектуално пропадање, пад слуха и вида, поремећај говора, епилептички напади, губитак сензибилитета, сметње гутања до потребе за назогастричном сондом, сметње храњења, инконтиненција, моторичко пропадање до немогућности хода и парализе
- **Коначно,** пацијент губи способност комуницирања



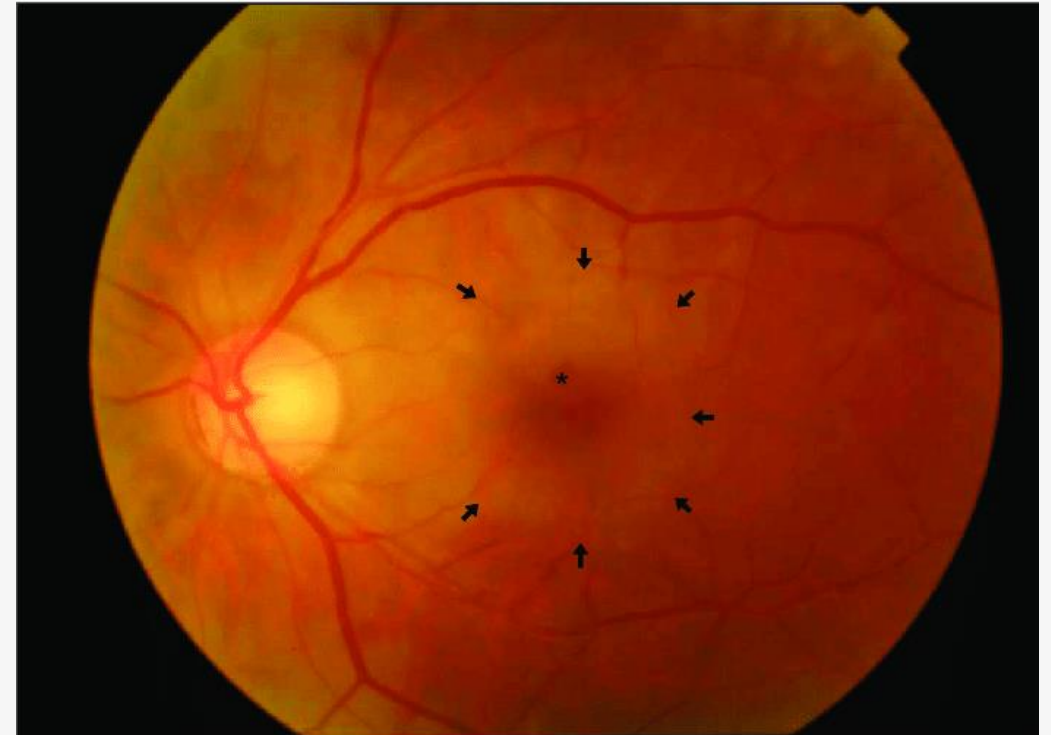
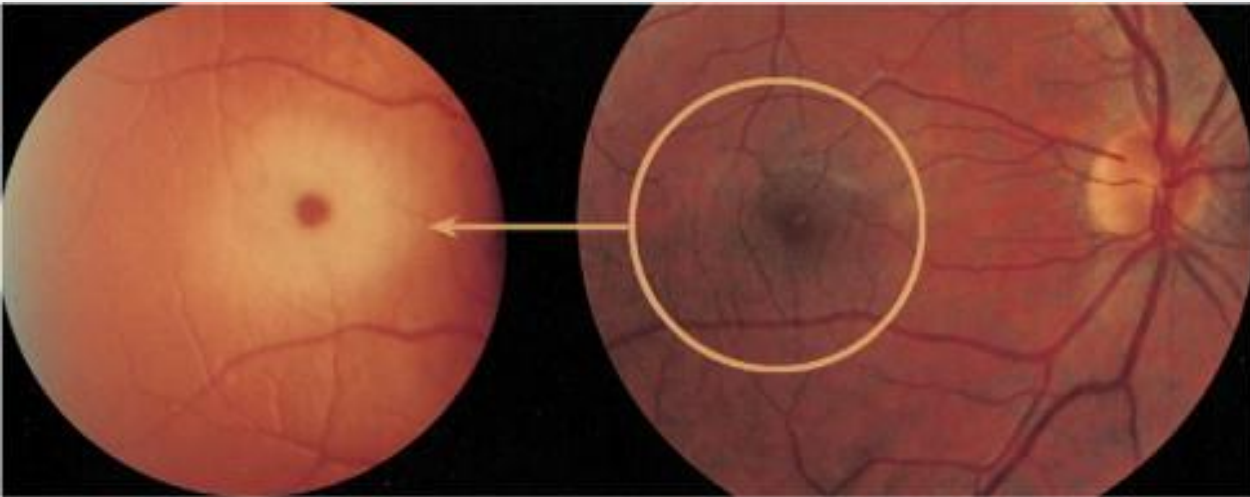
Сфинголипидозе Ганглиозидозе ГМ1, ГМ2

ГМ1

- Тешка психомоторна ретардација, миоклонички напади, слепило, спастичност, „мрља боје вишње“ на макули, смртни исход у раном детињству

ГМ2

- Поремећај хода, деменција, кифоза, епилептички напади



Krabbe-ова болест

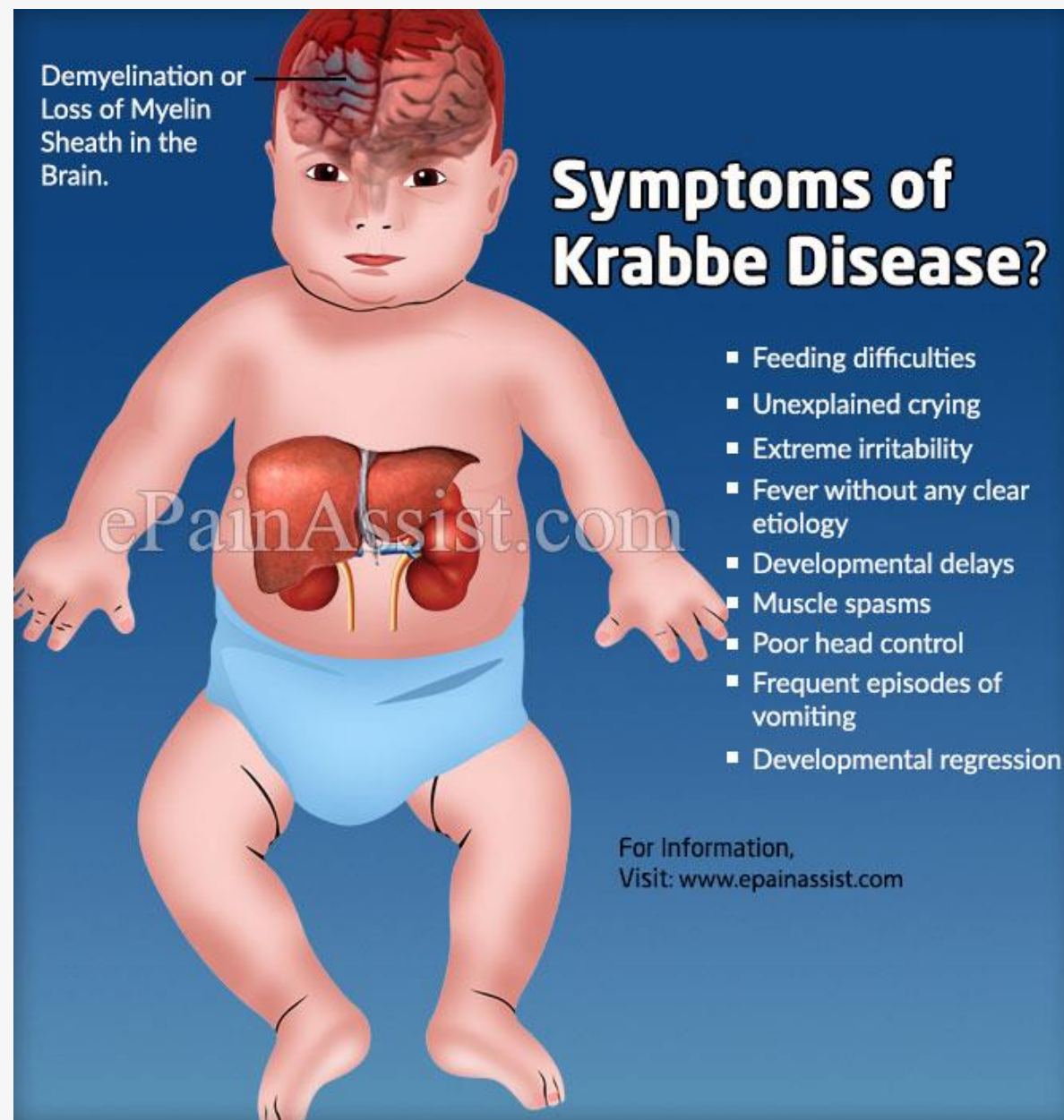
леукодистрофија глобоидних ћелија

- GALC/beta-galactocerebrosidase
- Хидролиза естарских веза галактозе галактозилцерамида
- Дифузни неуролошки поремећаји, сензомоторна периферна неуропатија
- Акумулација галактозилсфингозина у свим ткивима, филаментозне и курвилинеарне инклузије
- Потенцијална терапија: HSCT (Haematopoietic stem cell transplantation); BMT (bone marrow transplantation)



Знаци Крабеове болести:

- Сметње храњења
- Необјашњено плакање
- Екстремна иритабилност
- Повећана температура
- Развојни застој
- Спазми мишића
- Лоша контрола главе
- Честе епизоде повраћања
- Регресија развоја



Мукополисахаридозе (MPS)

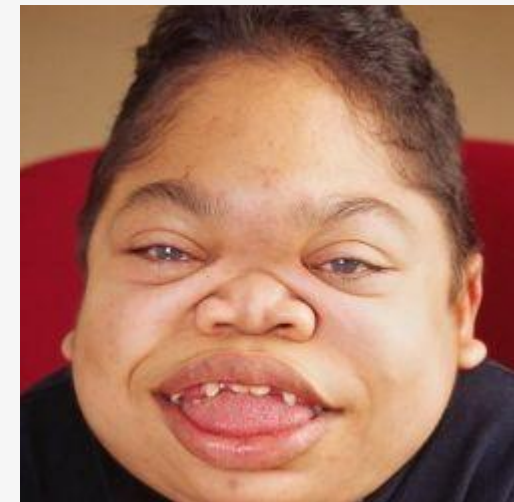
Мукополисахаридозе тип I – IX

- Интелектуална ометеност
- Епилептички напади
- Кранио-фацијални дисморфизам
- Низак раст
- Хепатоспленомегалија
- Глувоћа
- Замућење рожњаче
- Кардиомиопатија
- Скелетне аномалије
- Смртни исход у првој деценији (тип I) или касније



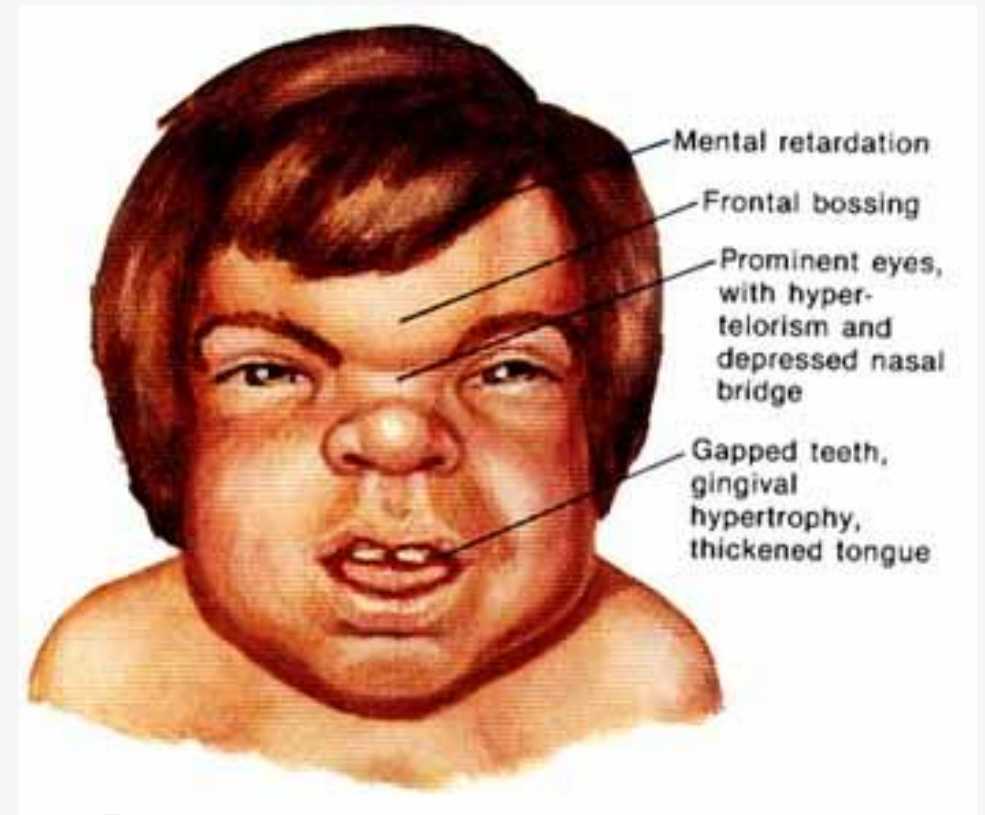
Mucopolysaccharidosis

- Facial Features like Flat Nasal Bridge and Thick Lips
- Short Torso / Hearing Loss
- Dysplasia or Abnormal Bone Size
- Developmental Delays and Mental Retardation
- Enlarged Organs like Heart, Liver & Spleen
- Heart Diseases / Respiratory Issues



Hurler-ов синдром (MPS IH)

- IDUA/alpha-L-iduronidase
- Хидролиза терминалних алфа-Л-идуронских резидуа глукосаминогликана
- Хепатоспленомегалија, болести срца, dysostosis multiplex, интелектуална ометеност
- Акумулација дерматан сулфата и хепаран сулфата
- Потенцијалне терапије: HSCT; Aldurazyme



Hunter-ов синдром (MPS II)

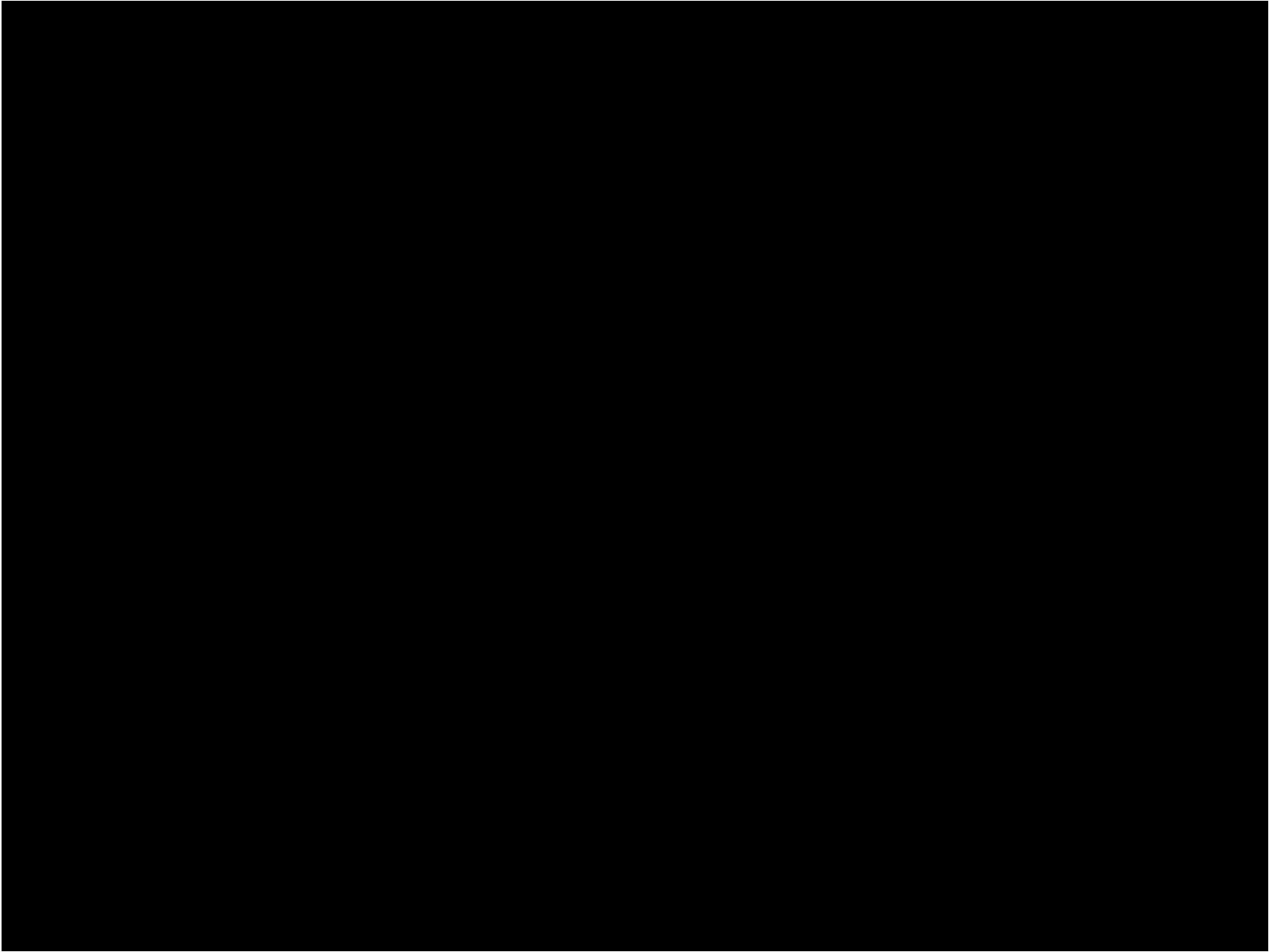
- IDS/iduronate sulfatase
- Лизозомска дегенерација хепаран сулфата и дерматан сулфата
- Сметње раста, грубо лице, укочени зглобови, интелектуална ометеност
- Акумулација дерматан сулфата и хепаран сулфата
- Потенцијална терапија: BMT; Elaprase



Signs & Symptoms Of Hunter Syndrome

- | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| ○ Nose becomes broad | ○ Hearing loss |
| ○ Tongue is enlarged | ○ Heart valve issues |
| ○ Cheeks become enlarged and rounded | ○ Stiffness in joints |
| ○ Lips thicken | ○ Growth is restricted |
| ○ Enlarged head | ○ Compressed and damaged spinal cord |

Hunter-ов синдром



Sanfilippo syndrome B (MPS IIIB)

- NAGLU/alpha-N-acetylglucosaminidase
- AP наследно
- Лизозомална деградација хепаран сулфата
- Тешка неуродегенерација, грубо лице, блага органомегалија
- Акумулација хепаран сулфата, поремећај хомеостазе Ca^{+2} , поремећај Golgi-евог апарата, поремећај раста неурита
- Потенцијална терапија: Miglustat (NB-DNJ, trail)

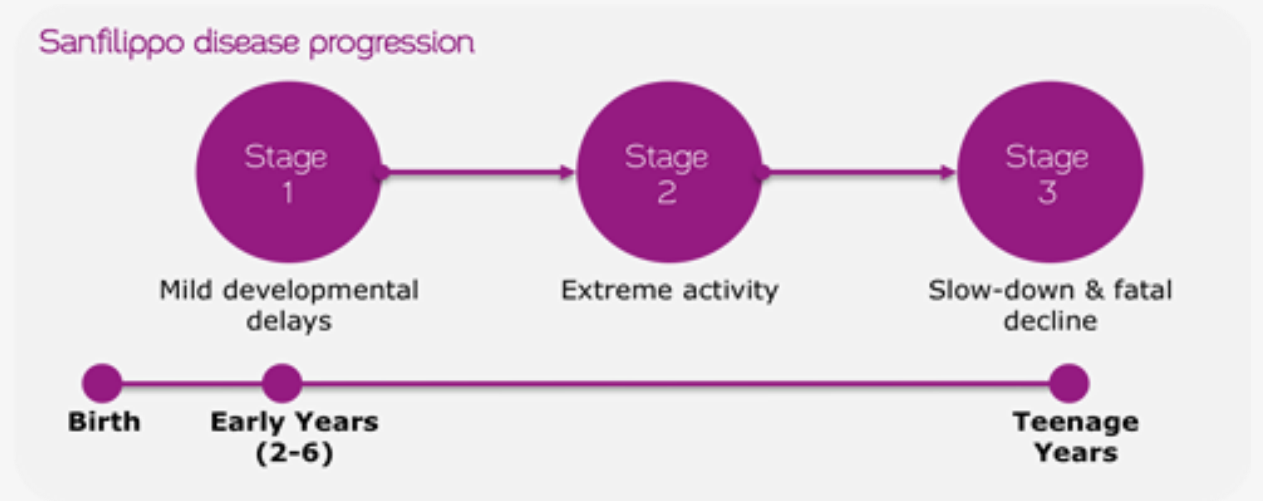


Спектар симптома:

- Захваћени мозак, чула, нерви
- Нос, грло, грудни кош и уши
- Уста и зуби
- Срце
- Црева
- Кости и зглобови
- Шаке и стопала
- Кожа и коса

Чести озбиљни бихевиорални проблеми:

- Поремећаји сна
- Неконтролисана хиперактивност
- Temper tantrum
- Деструктивни понашање
- Физичка агресија



Sly syndrome (MPS VII)

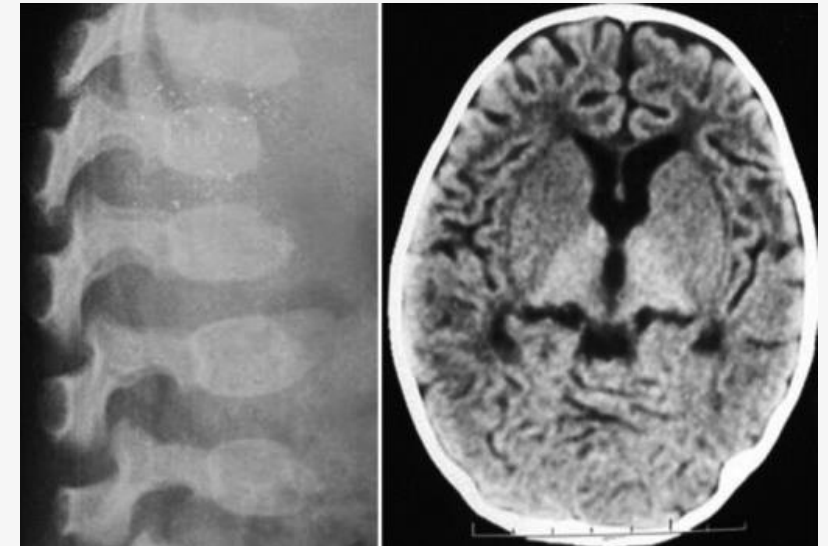
- GUSB/beta-glucuronidase
- Лизозомална деградација глукуронске киселине из глюкозаминогликана
- Болести срца, dysostosis multiplex (хондродистофија скелета), хепатоспленомегалија, фетални хидропс, интелектуална ометеност
- Прогресивно депоновање у многим ткивима дерматан сулфата и хепаран сулфата
- Потенцијална терапија: BMT

Рентгенски снимак кичменог стуба са неразвијеним пршљеновима
ЦТ мозга са типичним хипердензним таламусом

What is Sly Syndrome?

It is also known by the name of Mucopolysaccharidosis is a progressive congenital disorder which tends to affect almost all of the tissues and organs of the body.

*For More Information:
Visit: www.epainassist.com*



I-cell disease

- GNPTAB/N-Acetylglucosaminyl-phosphotransferase алфа и бета субјединице
- Катализа синтезе M-6-P детерминанте лизозомске хидролазе
- Хипертрофија алвеоларног гребена, dysostosis multiplex, срчана слабост, ограниченост покрета зглобова, дебела затегнута кожа, ментална ретардација
- Појачана секреција лизозомских ензима, за мембрану везане вакуоле са електрон-прозирним или фибрилогрануларним садржајем
- Потенцијална терапија: BMT



Болести депоновања липида

Ниман –Пикова болест: типови

Тип А

Најтежа форма
Рани настанак
Увећана јетра и слезина,
отечени лимфни чвороци,
тешко оштећење мозга до 6.
месеца живота

Тип Б

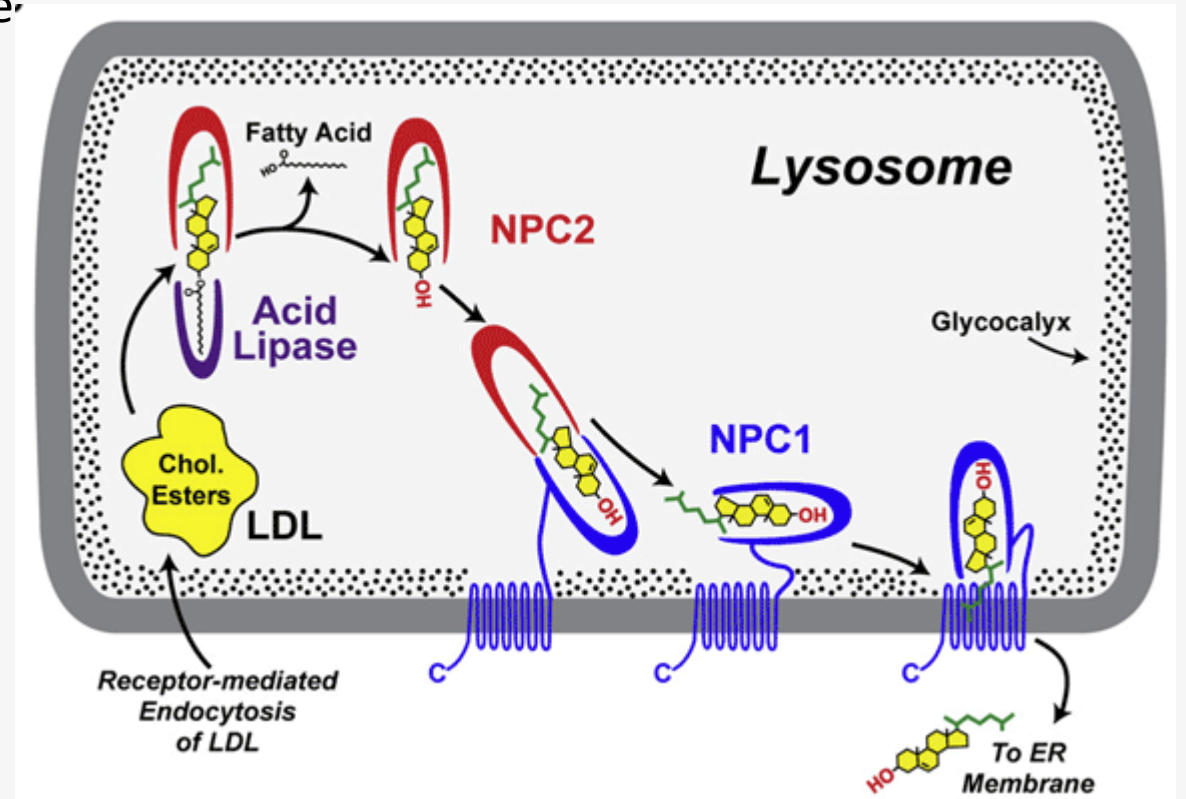
Увећана јетра и слезина до
пре-тинејџерског доба.
Мозак није захваћен

Тип Ц

Може се развити у раном
животном добу или у
адолесценцији или
одраслом узрасту. Умерено
оштећење слезине и јетре и
оштећење мозга

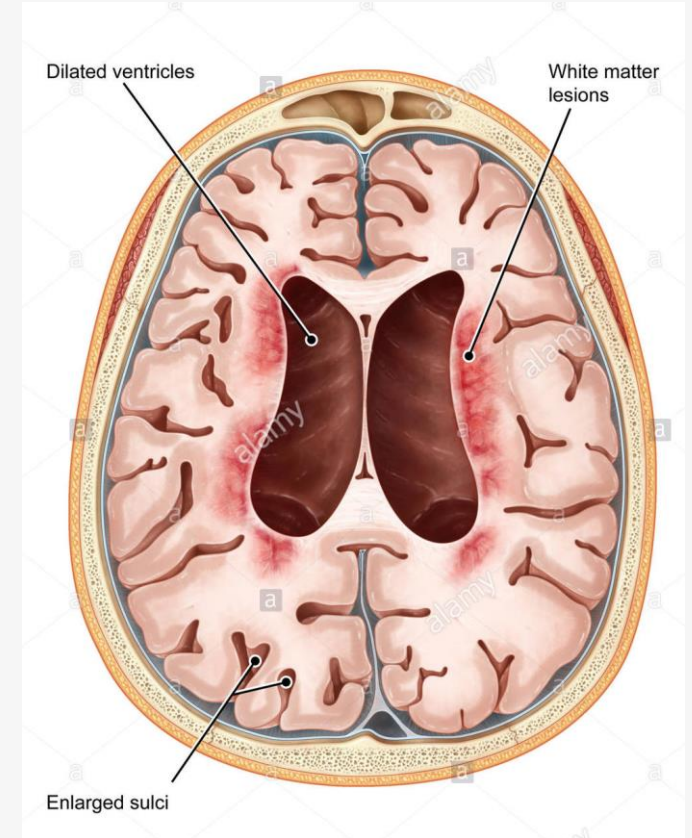
Niemann-Pick-ова болест, type C

- NPC1/NPC1 protein
- Регулација интрацелуларног промета холестерола
- Хепатоспленомегалија, неуролошки поремећаји
- Естерификација холестерола, ламеларне структуре
- Потенцијална терапија: Zavesca (miglustat; NB-DNJ)



Ceroid lipofuscinosis, неуронска, type 1

- PPT1/palmitoyl-protein thioesterase
- Уклањање палмитата из цистеинских резидуа
- Миоклонус, спастичност, офталмички проблеми, ментална детериорација
- Грануларни осмиофилни цитоплазматски депозити у ћелијама на електронској микроскопији
- Потенцијалне терапије: Cystagon (cysteamine bitartrate) combined with N-acetylcysteine (trial); neural stem cells (trial)



Олигосахаридозе

Олигосахаридозе / гликопептидозе

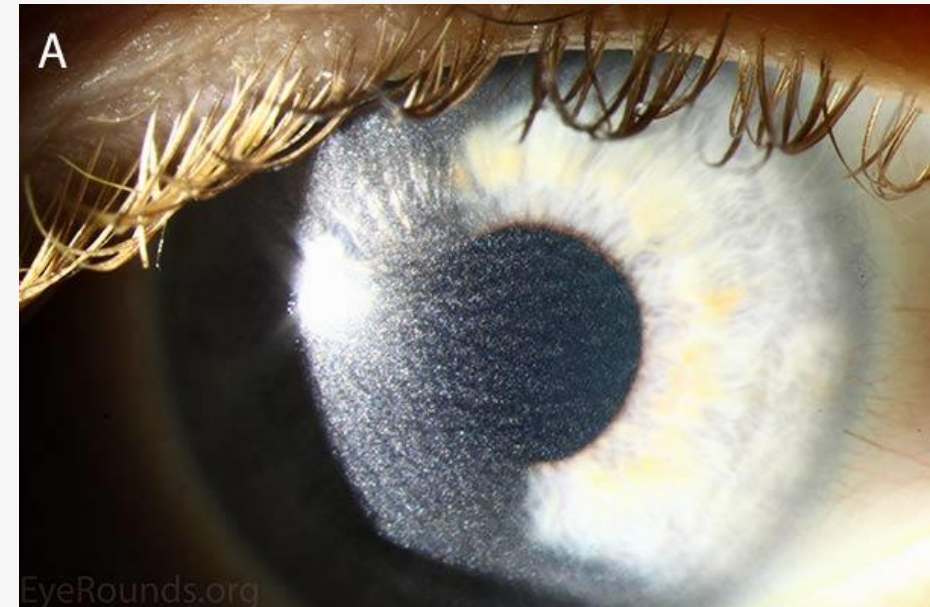
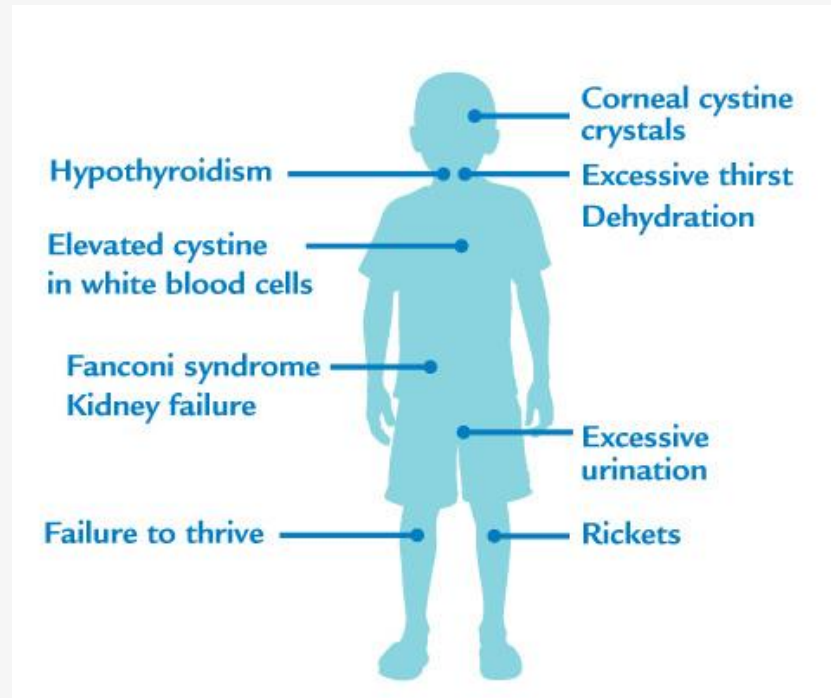
- Манозидоза, фукозидоза, сијалидоза
- Груб изглед лица
- Миоклонички напади
- Интелектуална ометеност
- Глувоћа
- Кифосколиоза
- Хепатомегалија
- Оштећење вида



Поремећаји транспорта кроз мембрану лизозома

Цистиноза

- CTNS/cystinosin
- Транспорт цистина из лизозома
- Беба не напредује, ренални тубуларни Fanconi синдром, хепатоспленомегалија, поремећаји скелета
- Карактеристични кристали у лизозомима са експанзијом ћелије
- Потенцијална терапија: Cystagon (cysteamine bitartrate)

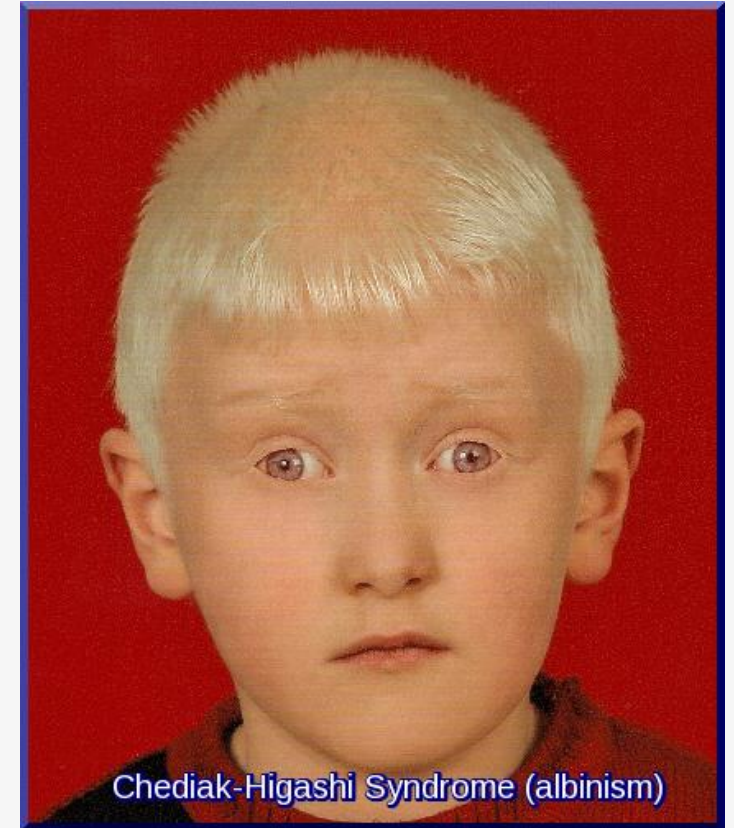


Поремећај везикуларног транспорта

Chediak-Higashi syndrome

- CHS1/LYST protein
- Регулација транспорта протеина у и из лизозома
- Понављане пиогене инфекције, офталмолошки проблеми, хепатоспленомегализа, неуролошки поремећаји
- Гигантске грануле у мишићним ћелијама, гигантски лизозоми, поремећена везикуларна функција, поремећена презентација антигена
- Потенцијална терапија: BMT; HSCT

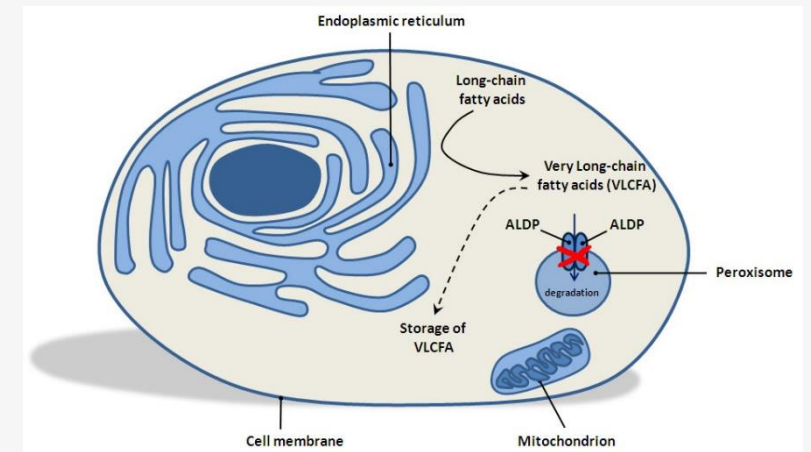
Типичне манифестације: светла кожа, сребрна коса, осетљиви на сунце, фотофобија, инфекције које захватају мукозне мембране кожу и респираторни систем, неуропатија



Chediak-Higashi Syndrome (albinism)

Пероксизмални поремећаји

- Пероксизоми су ћелијске органеле са различитим улогама у метаболизму, а нарочито липида
- Од ћелија људског организма једино зрели еритроцити немају ове органеле
- Садрже ензиме за оксидацију масних киселина и аминокиселина; споредан производ је водоник-пероксид
- Поремећаји пероксизома могу да поремете анаболичке и катаболичке метаболичке путеве који резултују у патолошким нивоима неких метаболита као што су повишене масне киселине других ланаца или снижени нивои плазмалогена
- Пероксизмални поремећаји су хетерогена група генетских поремећаја са нарушеним функцијама ових органела



Пероксизмални поремећаји

- Поремећаји су често праћени малформацијама, тешком интелектуалном ометеношћу, епилепсијом, мишићном слабошћу, непокретношћу, хипотонијом, атаксијом, слепилом, глувоћом и поремећајима јетре
 - Зелвегеров синдром
 - Неонатална адренолеукодистрофија
 - Инфактилна Рефсумова болест
 - Андренолеукодистрофија
 - Адреномијелонеуропатија
 - Хипероксалурија тип 1
 - Псеудо-Зелвегеров синдром
 - Ризомелична хобдродисплазија пунктата

Зелвегеров синдром (Zellweger)

- Типично дизморфично лице
- Прогресивна дегенерација мозга, јетре, бубрега, смртни исход 6 месеци од настанка клиничке слике
- Хипотонија, епилептички напади, не једу
- Застој у развоју

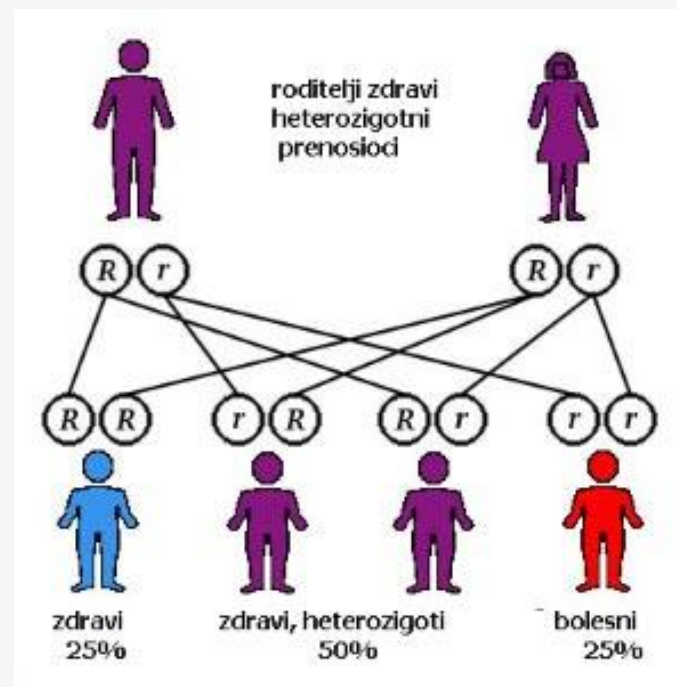


Zellweger sy.



Фенилкетонурија

- Ензимопатија
- Фенилкетонурија спада у аминокиселиниде чија је основна карактеристика **дефицит фенилаланин хидроксилазе** који нормално омогућава претварање фенилаланина у тирозин
- Болест се наслеђује аутозомално рецесивно са мутацијом гена за фенилаланин хидроксилазу (PAH ген) на хромозому 12
- Постоји класична форма и варијанта





Gutrijeove kartice za uzimanje uzorka krvi iz pete novorođenčeta

Фенилкетонурија

- Учесталост зависи од популације односно разликује се знатно од народа до народа
- Превише фенилаланина у крви оштећује мозак
- Дете се рађа нормално, а већ у првих дан-два по успостављању исхране могуће је дијагностиковати повишене нивое **фенилаланина** у крви (скрининг се обавља 2-7 дана од рођења и евентуално још једном после две недеље)

У случају кашњење или изостанка терапије настаје

- Иреверзибилна интелектуална ометеност
- Микроцефалија
- Епилепсија
- Поремећаји понашања
- Ментална обољења
- Моторички поремећаји
- Светла боја коже, косе и дужица услед смањења синтезе кожног пигмента меланина
- Зној и урин имају појачан мирис

Фенилкетонурија

- Лечење се састоји у исхрани са намирницама које имају низак садржај фенилаланина и давању суплемената што треба почети одмах по рођењу и наставити целог живота
- Благовремена примена терапије омогућава спречавање поремећаја и нормалну дужину живота
- Генска терапија је још у повоју

high phenylalanine foods	low phenylalanine foods
 fish meat beans dairy diet soda ASPARTAME wheat eggs nuts & legumes high-protein foods	 most vegetables most fruit sugars Special Formula special breads cookies crackers low-protein foods

Болест урина мириса јаворовог сирупа

- У случају болести урина мириса јаворовог сирупа (Maple syrup urine disease - MSUD) у организму се услед **недостатка декарбоксилазе** нагомилавају аминокиселине изолеуцин, леуцин и валин услед чега се јавља кетоацидурија тј. излучивање ових аминокиселина урином



Болест урина мириса јаворовог сирупа

- Метаболичка болест која се наслеђује аутозомно рецесивно и спада у органске ацидемије
- MSUD је веома ретка болест (1:180 000 живорођене деце)
- Постоји више генетских варијанте ове болести, неке са каснијим почетком
- Деса са MSUD се рађају здрава
- Већ у првим недељама живота настаје отежано храњење, повраћање, убрзано дисање, трајно оштећење мозга, наизменичне појаве хипотоније и хипертоније и конвулзије уз карактеристичан сладуњав мирис урина
- У деце са MSUD се јавља метаболичка ацидоза, хипогликемија, повишене изолеуцина, леуцина и валина у крви и повишење кето деривата ових аминокиселина у урину
- Уколико се болест не лечи долази до смртог исхода у првих пет месеци живота

Болест урина мириса јаворовог сирупа

- Дијагностика се састоји у скринингу крви на поменуте аминокиселине
- У третману ове деце се примењује одговарајућа дијета, контрола метаболизма, евентуално и трансплантација јетре
- У употреби посебне метаболичке формуле за исхрану са специјалним облицима протеина и микронутријената
- Користи се и генетско саветовање, а могуће је и пренатална дијагностика

Хартнупова болест

- Хартнупова (Hartnup) болест спада у **аминоацидурије** са поремећајем ресорпције аминокиселина, пре свега триптофана, у цревима али је поремећана и реапсорпција у бубрежним тубулима
 - Хартнупова болест се наслеђује аутозомно рецесивно мутираног гена *SLC6A19* на хромозому 5
 - У крви нема довољно **никотинамида** неопходног за транспорт неутралних аминокиселина
 - Недостатак триптофана у крви изазива недостатак ниацина
-
- Одојче слабије напредује, осетљиво је на светлост, повремено има атаксију, нистагмус и тремор
 - У урину се налазе повећане количине аминокиселина, нарочито триптофана
 - Ефекти се испољавају на мозгу и кожи
 - **Почетак може да буде и касни, у доби одраслог**

Хартнупова болест

Кризе су изазване:

- Лошом исхраном, физичким напором, повишеном температуром или неким лековима
- Излагање сунцу изазива **црвенило коже**

Оболели су:

- Ниског раста
- Нижег интелектуалног нивоа
- Несигурног хода, са главобољама, синкопама и психијатријском симптоматологијом све до нивоа психозе

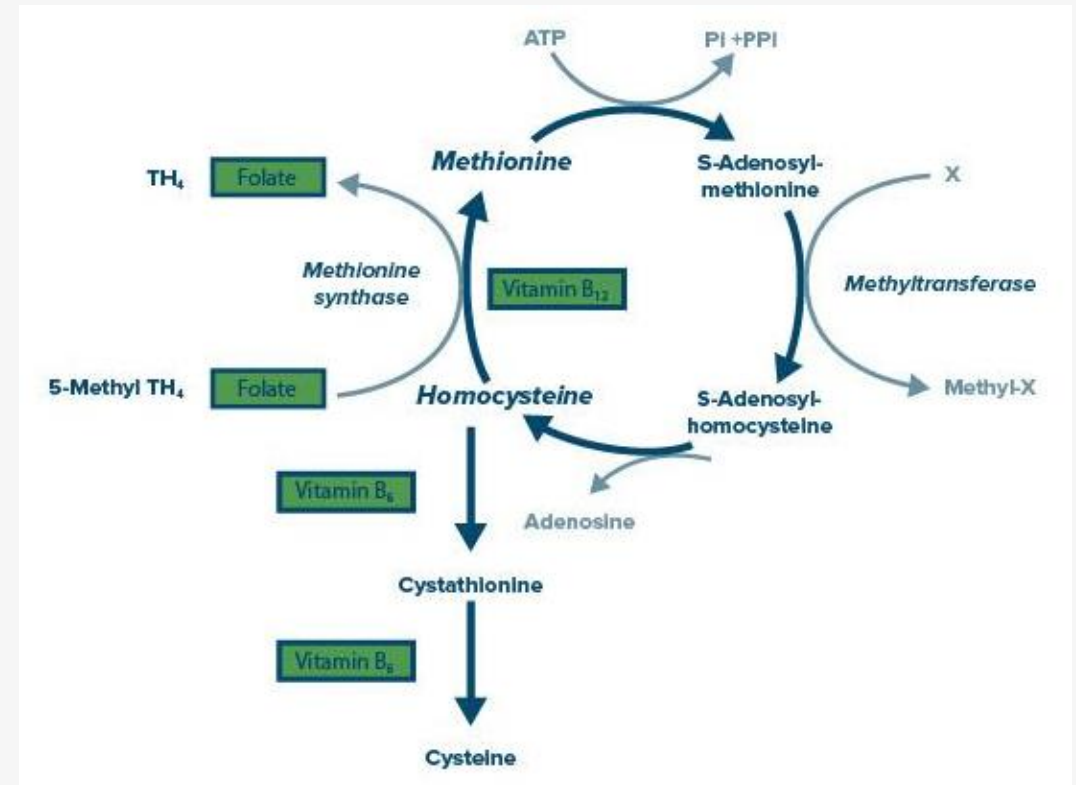
Терапија:

- високопротеинска исхрана
- заштита од сунца
- избегавање претераних физичких напора
- давање ниацина (40-300 мг/дан) и симптоматска терапија по потреби



Хомоцистинурија

- Хомоцистинурија је наследна болест која настаје услед недостатка цистатионин бета синтетазе
- Услед мутације настаје поремећај метаболизма **метионина** и наслеђује се аутозомно рецесивно
- У ћелијама се накопља **хомоцистеин** као и у плазми што оштећује крвне судове и мозак, али и везивна ткива и мишиће



Хомоцистинурија

- Деца су висока и мршава, са дугим екстремитетима, високим сводом стопала, деформитетима колена, грудне кости, имају интелектуалну ометеност, конвулзије, психијатријске и офталмолошке поремећаје
- Поремећаји на крвних судовима се испољавају као атероми који могу да временом доведу до тромбозе што може бити узрок и смрног исхода
- Иначе, очекивана дужина живота није битно скраћена

Одређују се метионин и хомоцистеин у крви

- **Терапија** хиперхомоцистеинемија се састоји у давању витамина Б6, Б9, Б12, бетаина, као и ограничавања метионина у исхрани, што међутим није довољно ефикасно



Fig. 21.2 M.G., a 6-year-old boy with homocystinuria. He had short stature and genu valgum.



Fig. 21.3 Closer view illustrates M.G.'s eyes. Subluxed lenses had previously been removed bilaterally, after which he developed glaucoma in the left eye. He had fair skin and hair and a pronounced malar flush.

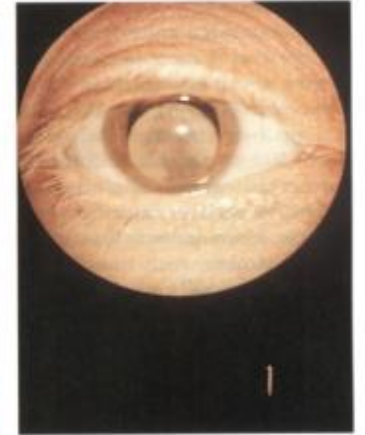


Fig. 21.4 The dislocated lens in homocystinuria is usually downward, while in Marfan syndrome it is upward.

Gabbi Lewis

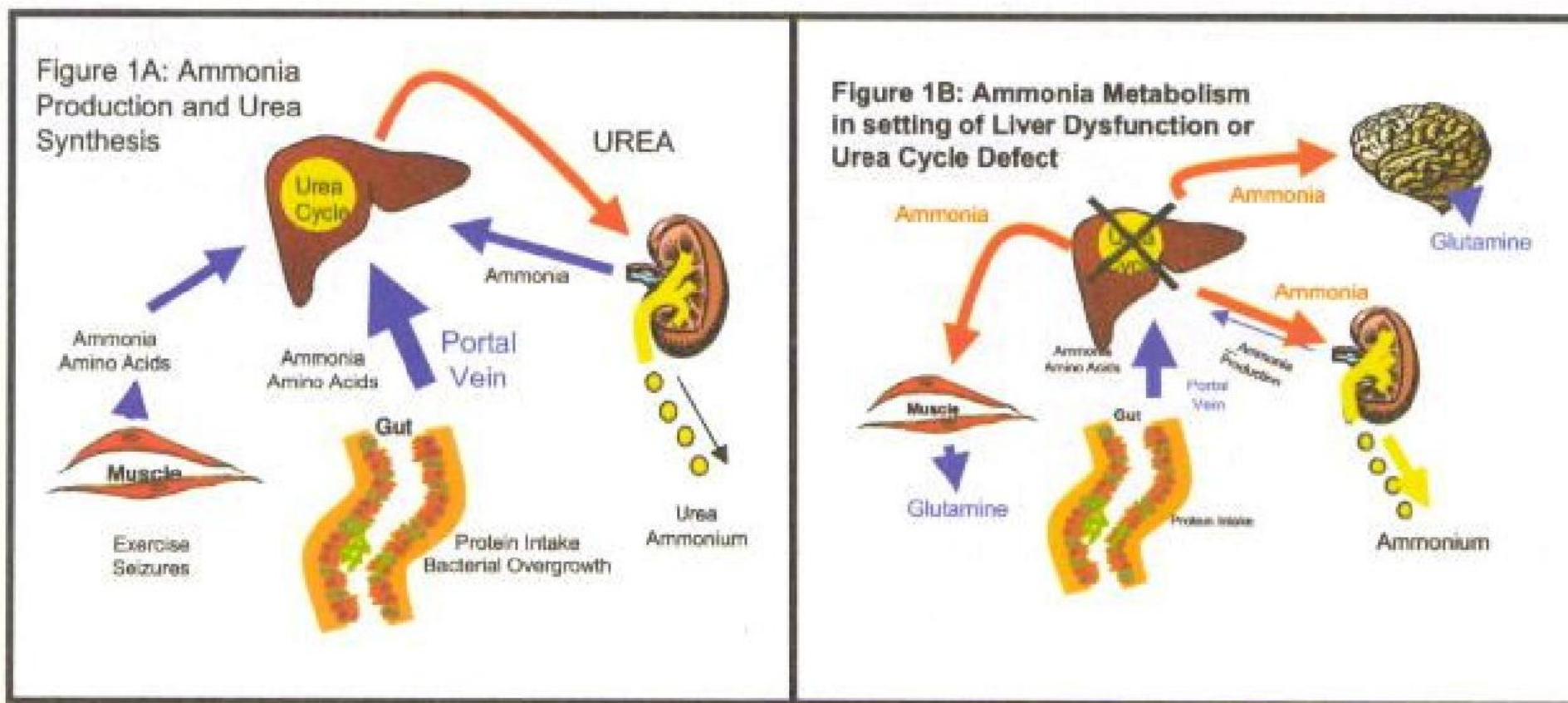
ACCELERATING TOWARDS A CURE

2019 HCU Network America Conference

Indianapolis, Indiana

Хиперамонијемија

- Хиперамонијемија спада у наследне поремећаје **циклуса урее** када је поремећена конверзија токсичног амонијумовог јона у уреу и продукција аргинина и цитрулина



Хиперамонијемија

- Поремећаји могу да буду **примарни** и **секундарни**
- Клиничка слика је изазвана хиперамонијемијом која погађа централни нервни систем и јетру
- Постоје форме раног и касног почетка
- Од значаја је рана дијагноза и терапија
- Ограничава се унос протеина, а повећава унос масти и угљених хидрата
- У зависности од специфичних мутација може се применити и специфичнија терапија

Symptoms of Hyperammonemia

General

- Growth retardation
- Hypothermia

Muscular/Neurologic

- Poor coordination
- Dysdiadochokinesia
- Hypotonia or hypertonia
- Ataxia
- Tremor
- Seizures
- Decorticate or decerebrate posturing

Central

- Combativeness
- Lethargy
- Coma

Eyes

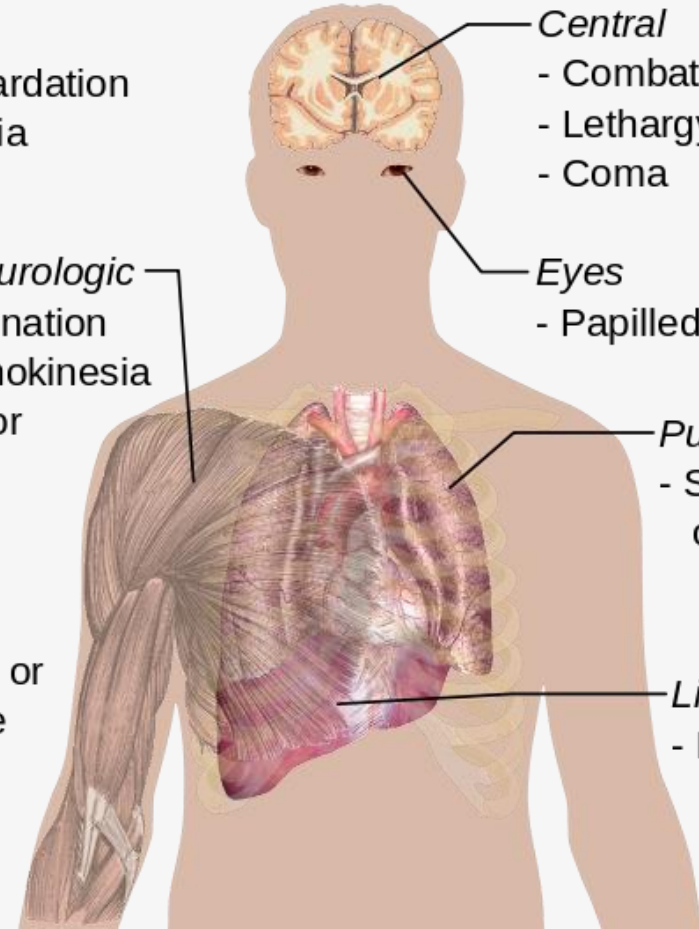
- Papilledema

Pulmonary

- Shortness of breath

Liver

- Enlargement



Аминоацидурије и органске ацидурије

- Фенилкетонурија
- Болест јаворовог сирупа
- Хартнупова болест
- Хомоцистинурија и друге

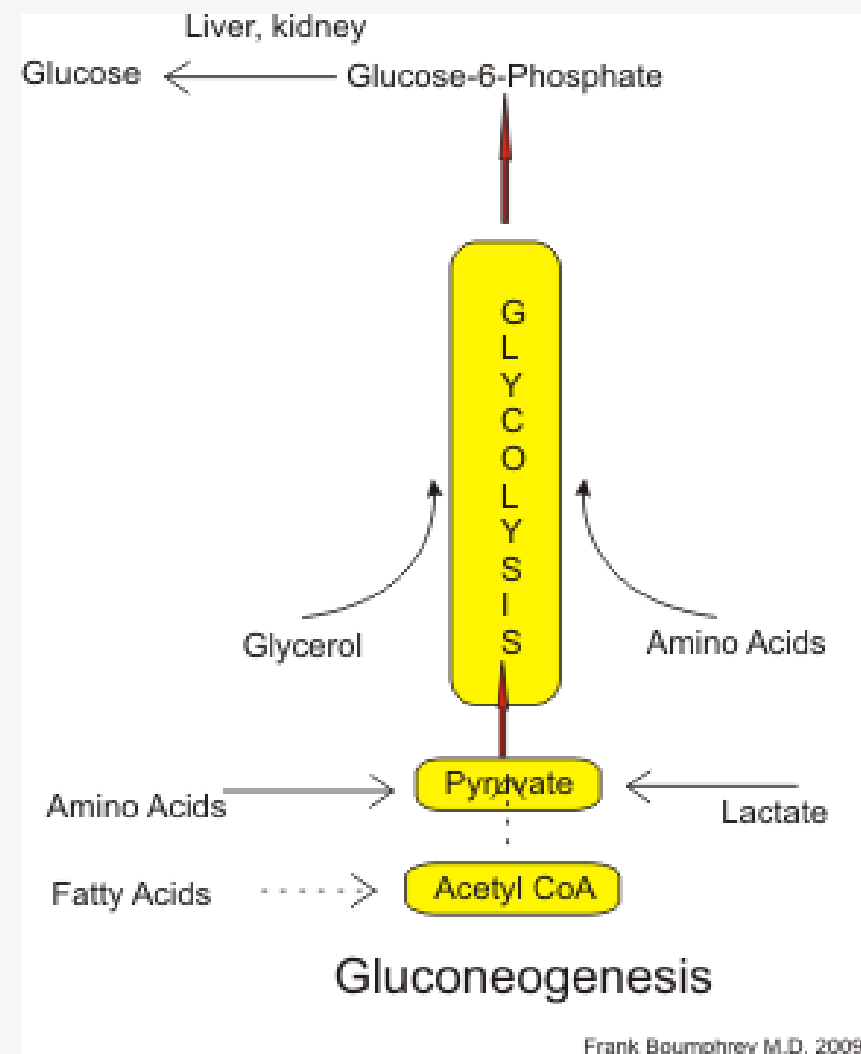
Болести ове групе су ретке, али је рана дијагноза важна како би се што пре започело лечење и спречило оштећење

Поремећаји енергетског метаболизма

- У болести поремећаја енергетског метаболизма спадају болести депоновања **гликогена**, често са захваћеношћу **скелетних** и **срчаног мишића**, који се деле на седам типова
 - Тип 1. von Gierke-ова болест
 - Тип 2. Pompe-ова болест
 - Тип 3. Forbes-Cori-ева болест
 - Тип 4. Andersen-ова болест
 - Тип 5. McArdle-ова болест
 - Тип 6. Hers-ова болест
 - Тип 7. Tarui-ева болест

Поремећаји енергетског метаболизма

- Поремећаји гликонеогенезе
- Поремећаји оксидације масних киселина
- Поремећаји кетогенезе и кетолизе
- Митохондријске болести



Поремећаји метаболизма пурина и пиримидина

- Пурины и пиримидини су неопходни за регулацију и синтезу ДНК и РНК као и за пренос енергије
 - Поремећаји метаболизма пурина и пиримидина имају веома разнолика клиничка испољавања и разнолику патофизиологију
 - Хиперурикемија
 - Акутно попуштање бубрега
 - Гихт
 - Поремећаји развоја
 - Компулзивне повреде и агресивност
 - Имунодефицијенција
 - Глувоћа
 - Анемија
 - Застој у развоју, интелектуална ометеност, аутизам, епилепсија, слабост мишића и поремећаји покрета
- Lesch-Nyhan-ов синдром** је један од најчешћих ентитета из групе поремећаја метаболизма пурина и пиримидина



Lesch Nyhan Syndrome

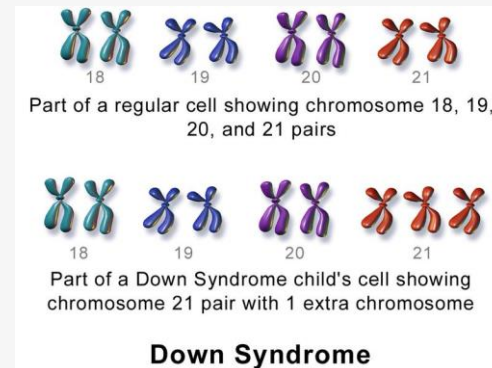
Behavioral disturbances, often seen later are mainly characterized by self injurious behavior like biting or head banging.

ePainAssist.com



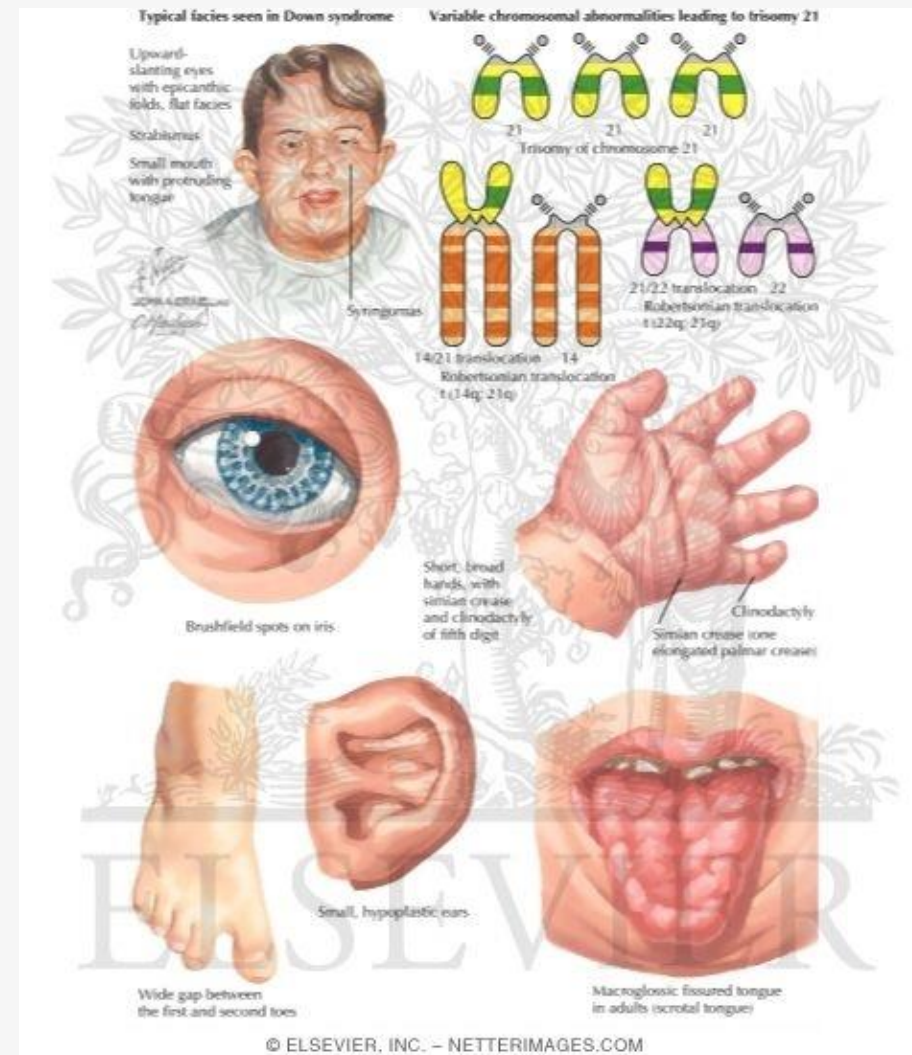
Тризомија 21. хромозома (Down-ов синдром)

- Најчешћа хромозонска аберација (Kłosowska al, 2017)
- Оболеле особе имају три копије хромозома 21, али постоје и случајеви са парцијалним тризомијама и мозаицизмом
- Поремећај **обично није наследан већ настаје случајношћу**
- Ове особе имају карактеристичан изглед лица и шака као и благу до умерену интелектуалну ометеност



Тризомија 21. хромозома (Down-ов синдром)

- Раст је ометен
- Увећање коже са задње стране врата
- Снижен тонус мишића
- Ниско непце
- Увећан језик
- Пљоснат нос
- Кратак врат
- Краће шаке
- Карактеристичан изглед очију
- Једна попречна бразда на длану и друго



Могу да се јаве поремећаји говора, а код мањег броја и аутизам и психијатријска испољавања
Могу да се јаве и урођене срчане мане
Повећан је ризик од леукемије

Тризомија 21. хромозома (Down-ов синдром)

- Како се на 21. хромозому налази ген прекурсора амилоида бета, повећано је стварање овог молекула те његовим цепањем настају и веће количине амилоида бета
- Услед поменутог молекулског поремећаја ове особе од 40. године надаље развијају **Алцхајмеову болест** која је после 55 године присутна у око 70% случајева, те долази до пада већ развојно нижег интелектуалног нивоа
- Сматра се да је у основи поремећај метаболизма липида мада тачни механизми још нису познати

Тризомија 21. хромозома (Down-ов синдром)

- Могућ је пренатални скрининг
- Лечење не постоји, а квалитет живота може да се унапреди адекватном едукацијом и негом
- Очекивана дужина живота је скраћена

