

Наследственные болезни обмена веществ: клиника, диагностика, лечение

Захарова Екатерина Юрьевна

МГНЦ, Москва

Наследственные болезни обмена веществ

**Обширный класс моногенных
заболеваний, обусловленных
мутациями в генах, кодирующих:**

- ферменты (чаще)**
- транспортные**
- сигнальные белки**

Наследственные болезни обмена веществ

- Биохимические маркеры заболевания в десятки раз отличаются от нормы
- Известно около 500 нозологических форм
- Каждая из которых встречается редко или крайне редко в популяции
- Суммарная частота НБО высока:
1:3000- 1:5000 живых новорожденных
- Выраженный клинический полиморфизм
- Возможность метаболической коррекции для некоторых форм

Классификация

**22 подкласса в зависимости от пораженного
метаболического пути**

Подклассы:	Частота
Аминоацидопатии	31%
Органические ацидурии	27%
Дефекты цикла мочевины	21%
Дефекты дыхательной цепи митохондрий	12%
Гликогенозы	8%
Дефекты митохондриального β -окисления	8%
Пероксисомные заболевания	4%

Частота встречаемости

Заболевания

Частота

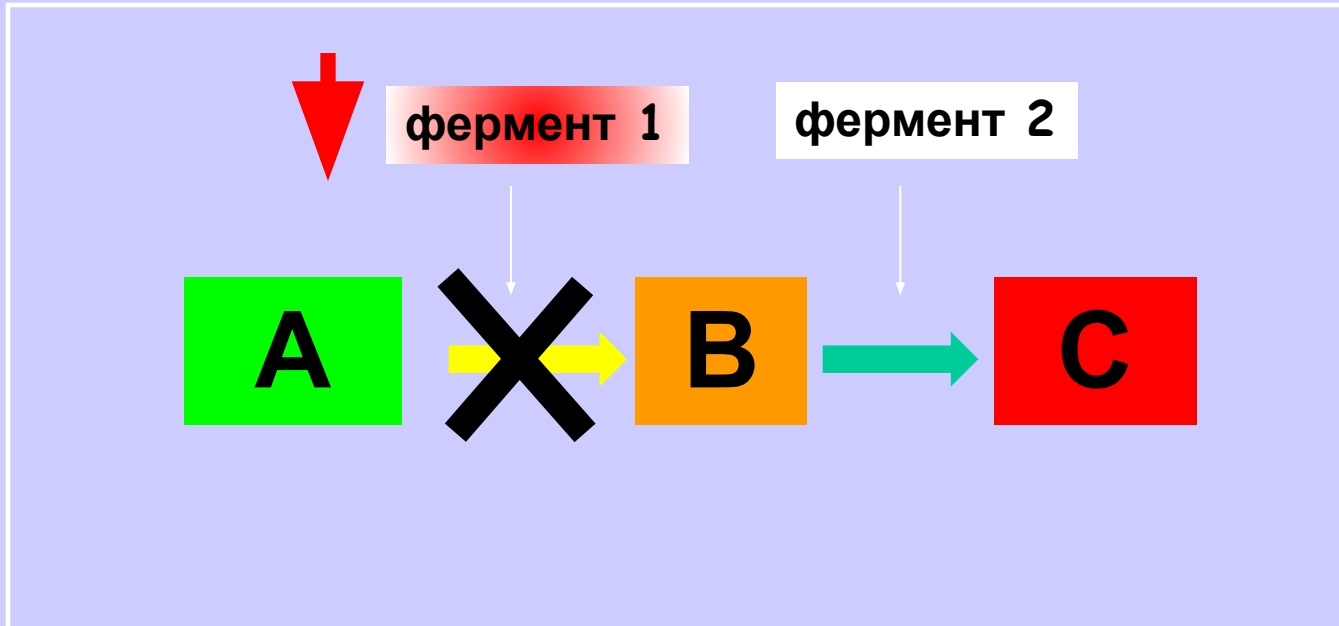
Аутосомно-рецессивный тип наследования

Фенилкетонурия	1:8 000
Болезнь Тея-Сакса	1:120 000
(среди евреев-ашкенази)	1:3 000
Болезнь Гоше	1:40 000
Болезнь Краббе	1:100 000

X-сцепленный рецессивный тип наследования

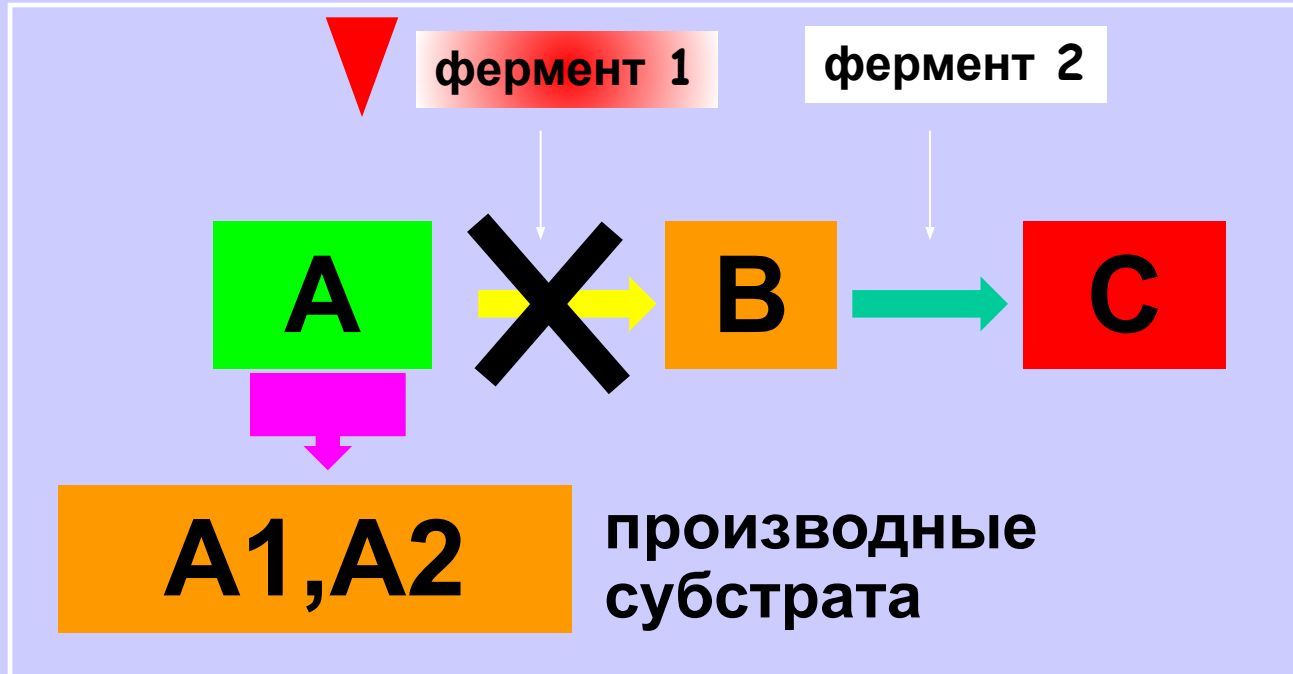
X-сцепленная адренолейкодистрофия	1:40 000
Мукополисахаридоз тип II	1:70 000

Патогенез



1. Увеличение количества субстрата (**A**)
2. Снижение концентрации продуктов реакции (**B** и **C**)

Патогенез



1. Субстрат или его производные в больших количествах являются токсичными веществами
2. Недостаточность концентрации продуктов реакции, которые необходимы для определенных функций клетки

Наследственные болезни обмена веществ

Типы наследования

1. Аутосомно-рецессивный
(подавляющее большинство форм)
2. X-сцепленный рецессивный
3. Митохондриальный (цитоплазматический)
4. Аутосомно-доминантный (редко)

Диагностика

Анамнез жизни и заболевания

- Дебют заболевания после различного по продолжительности относительно нормального развития
- Начало болезни связано с изменениями в питании (введение прикорма, увеличение интервала между кормлениями)
- Необъяснимое внезапное ухудшение состояния (сонливость, кома, судороги, срыгивания/рвота, отказ от еды)
- Сходные симптомы заболевания, синдром Рейе или внезапная смерть детей в семье

Неонатальный период (0-1 месяц)

- Дебют заболевания от 24 часов до нескольких недель
- Острое начало болезни и быстро прогрессирующий характер течения
- Нарушения вскармливания (срыгивания, рвоты, диарея, дегидратация и другие)
- Гепатомегалия, нарушения функции печени, желтуха
- Нарушения ритма дыхания (брадипноэ, тахипноэ, дыхания по типу Кулссмауля или Чейн-Стокса)
- Нарушения сердечного ритма (брадикардия, тахикардия и другие)
- Судороги, резистентные к антиэпилептическим препаратам
- Нарушения мышечного тонуса (гипотония/гипертония)
- Гиперкинезы
- Лихорадка не ясного генеза
- Сепсис новорожденных

Неонатальный период. неврологические расстройства

- Органические ацидурии
(Метилмалоновая, пропионовая)
- Дефекты цикла мочевины
- Болезнь с запахом кленового сиропа мочи
- Некетотическая гиперглицинемия
- Недостаточность молибденового кофактора
- Митохондриальные болезни

Неонатальный период. Ведущие симптомы –поражение печени

- Галактоземия
- Тирозинемия
- Недостаточность α 1-антитрипсина
- Синдром Цельвейгера
- Болезнь Ниманна-Пика тип С
- Гликогеноз тип IV

Детский возраст (6 месяцев - 5 лет)

- Дебют заболевания после различного по продолжительности относительно нормального развития
- Прогрессирующий характер течения болезни
- Немотивированные повторяющиеся эпизоды тошноты, рвоты, летаргии, комы
- Дизморфические черты лица, скелетные нарушения, аномалии волос и кожи
- Задержка психомоторного и физического развития, утрата приобретенных навыков
- Судороги, резистентные к антиэпилептическим препаратам
- Различные гиперкинезы (миоклонии, хореоатетоз и другие)
- Атаксия
- Нарушения мышечного тонуса
- Снижения зрения и слуха
- Дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия
- Гепато/спленомегалия, желтуха, нарушения функции печени

Детский возраст

- Лизосомные болезни накопления
- Митохондриальные болезни
- Некоторые органические ацидурии
- Нарушения углеводного обмена (гликогенозы, фруктоземия)
- Дефекты обмена пуринов и пиримидинов

Юношеский возраст

- Прогрессирующий характер течения болезни
- Задержка психического развития, снижение школьной успеваемости
- Аутистическое поведение и/или эпизоды агрессивности, шизофреноподобный синдром, галлюцинации и другие
- Судороги, резистентные к антиэпилептическим препаратам
- Снижения зрения и слуха
- Атаксия, интенционный тремор, мозжечковая дизартрия
- Непереносимость физических нагрузок, мышечная слабость
- Спастический пара/тетрапарез
- Гиперкинезы (миоклонии, гемибаллизм, тремор покоя)
- Боли в животе
- Мигренозные головные боли, инсультоподобные эпизоды

Юношеский возраст

Митохондриальные болезни

Лизосомные болезни

Пероксисомные болезни

Лабораторные исследования

- **Клинический анализ крови** (тромбоцитопения, лейкопения, анемия , ретикулоцитоз)
- **Клинический анализ мочи** (изменение цвета, необычный запах, кристаллурия, кетоновые тела)
- **Биохимический анализ крови** (изменения уровня: триглицеридов, креатинфосфокиназы, железа, меди, мочевой кислоты, холестерина, креатинина, аммония, глюкозы, церулоплазмина, альфа-фетопротейна, щелочной фосфотазы)
- **Изменение кислотно-основного состояния** (ацидоз, алкалоз, дефицит оснований)

Специфический запах мочи и тела

- «Сладкий» (запах карамели, кленового сиропа) –
Лейциноз
- «Вареной капусты» –
Тирозинемия
- «Потных ног», «сыра» –
Изовалериановая ацидурия
- «Кошачей мочи» –
3- гидроксизовалериановая ацидурия
- «Мышиный» –
Фенилкетонурия

Фенотип

- Большинство больных с НБО имеют обычный фенотип
- Специфические особенности фенотипа могут служить важным ключом для диагностики некоторых из НБО

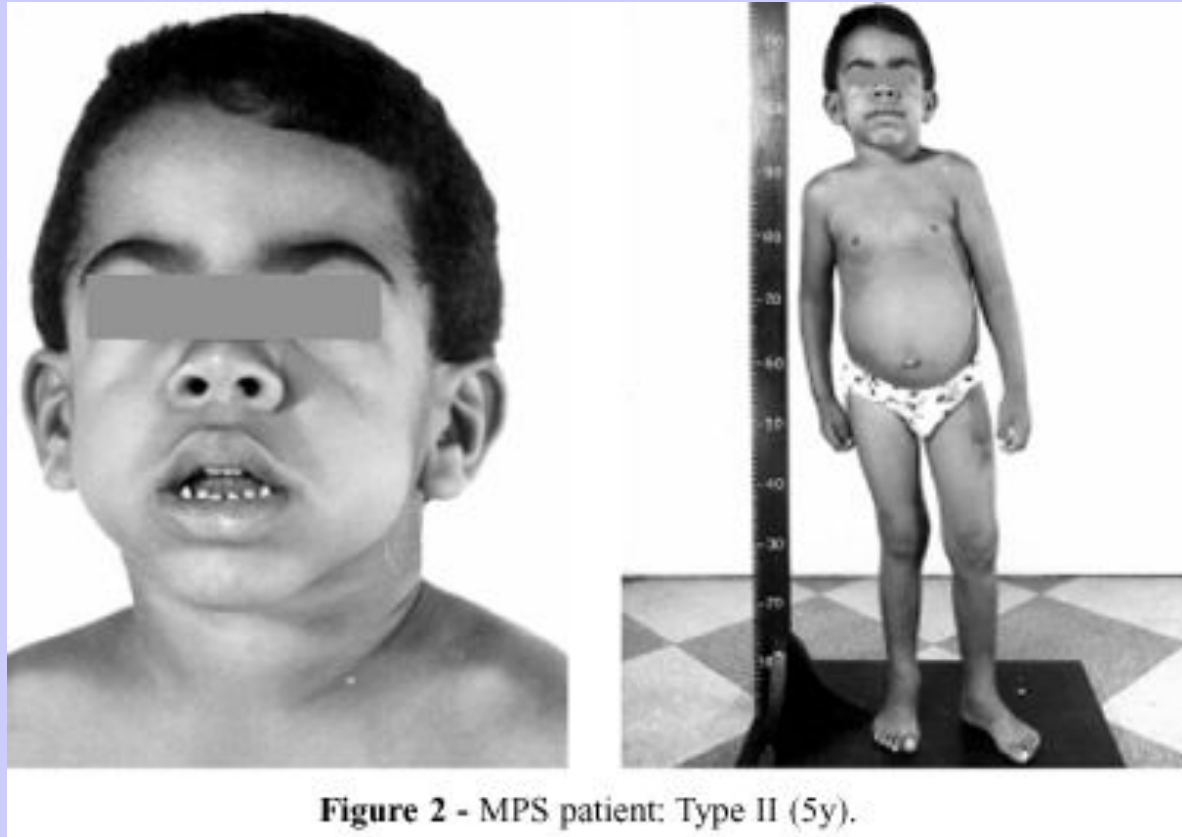
Особенности фенотипа

Лизосомные болезни накопления

- Мукополисахаридозы
- Муколипидозы
- α -маннозидоз
- GM1-ганглиозидоз
- Галактосиалидоз

Синдром Гурлер (МПС тип I)





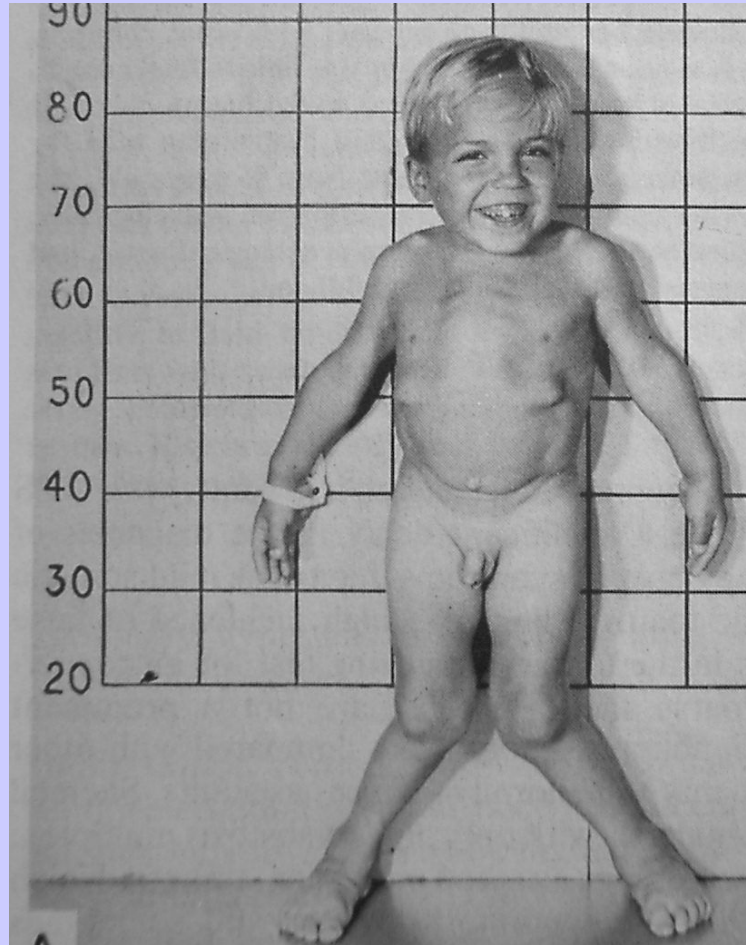
from Metabolic Basis of Inherited Disease 7th ed

GM1-ганглиозидоз



Собственные наблюдения

Мукополисахаридоз тип IV



from Metabolic Basis of Inherited Disease 7th ed

Пероксисомные болезни

- Синдром Цельвейгера
- Инфантильная болезнь Рефсума
- Неонатальная
адренолейкодистрофия
- Ризомелическая точечная
хондродисплазия

Синдром Цельвейгера



Гепато- и/или спленомегалия

- 1. Лизосомные болезни накопления**
Болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика A/B/C, болезнь Вольмана, ганглиозидозы, α -маннозидоз, галактосиалидоз, сиалидоз, мукополисахаридозы
- 2. Пероксисомные заболевания**
Синдром Цельвейгера
- 3. Нарушения обмена углеводов**
Гликогенозы, галактоземия, фруктоземия
- 5. Нарушения обмена аминокислот**
Тирозинемия
- 6. Другие классы НБО**
Недостаточность α 1-антитрипсина, болезнь Вильсона- Коновалова

Изменения кожи и придатков кожи

- Алопеция
- Жесткие волосы
- Курчавые волосы

- Ангиокератома
- Дерматит
- Ихтиоз

Недостаточность биотинидазы



Собственные наблюдения

Болезнь Менкенса



Ангиокератома

Болезнь Фабри

Фукозидоз

Сиалидоз

Ганглиозидозы



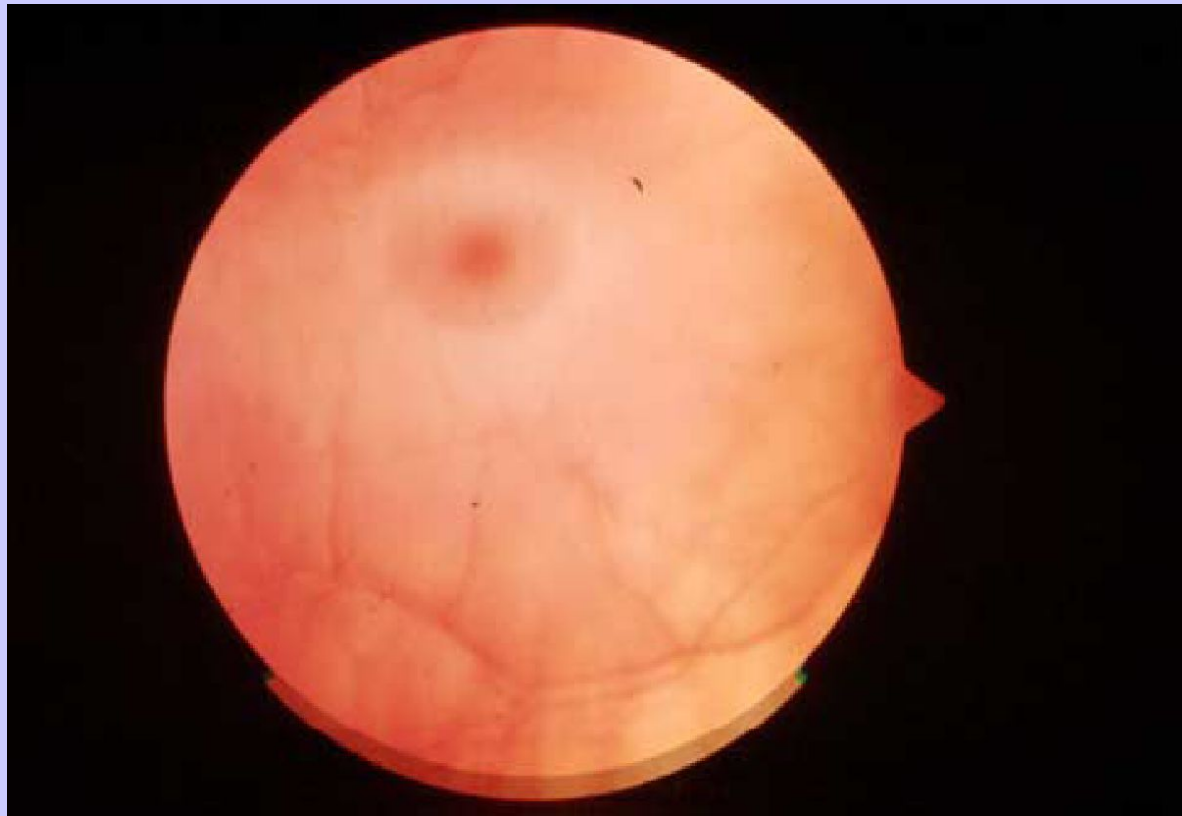
Ихтиоз

- Болезнь Сьергена-Ларсона
- Болезнь Рефсума (поздняя форма)
- Множественная сульфатазная недостаточность

Нарушения органа зрения

- Катаракта
- Глаукома
- Подвывих/вывих хрусталика
- Пигментная дегенерация сетчатки
- Атрофия зрительных нервов
- Дегенерация макулы
- Кольцо Кайзера-Флейшнера

Дегенерация макулы по типу «вишневой косточки»



Дегенерация макулы по типу «ВИШНЕВОЙ КОСТОЧКИ»

Заболевания	Встречаемость
1. Сиалидоз	Почти всегда
2. GM-2 ганглиозидозы	Почти всегда
3. Нимана-Пика тип А	Часто
4. GM-1 ганглиозидозы	Часто
5. Галактосиалидоз	Иногда
6. Болезнь Фарбера	Иногда
7. Метакроматическая лейкодистрофия	Иногда
8. Болезнь Гоше 2 тип	Иногда

Кольцо Кайзера-Флейшера



Катаракта

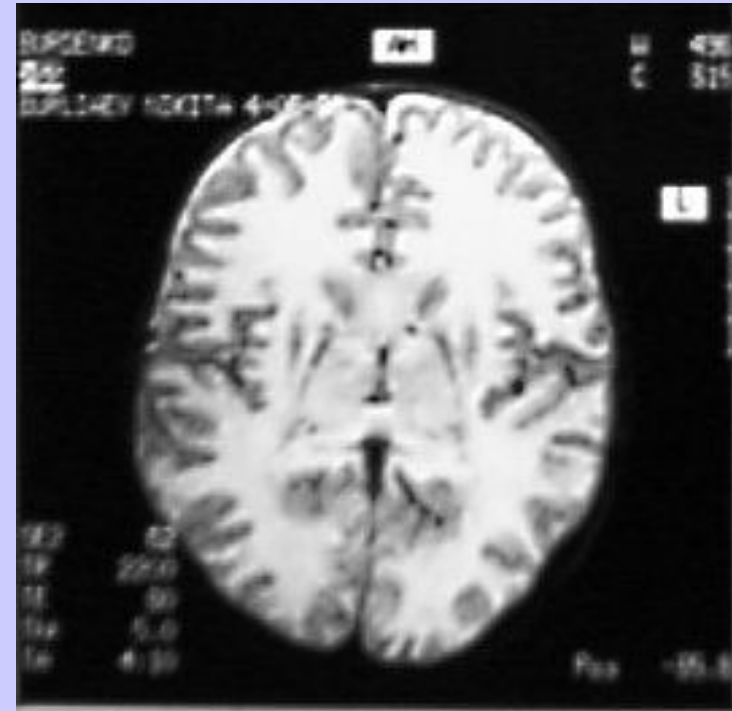
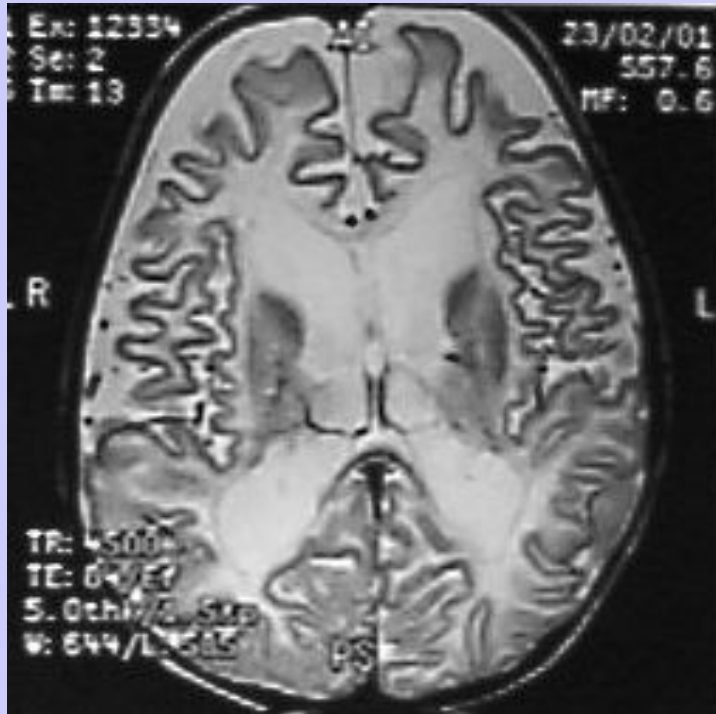
- 1. Лизосомные болезни накопления**
Альфа маннозидоз, галактосиалидоз, сиалидоз
- 2. Пероксисомные заболевания**
Синдром Цельвейгера, болезнь Рефсума
- 3. Митохондриальные болезни**
- 4. Нарушения обмена углеводов**
Галактоземия тип1-3
- 5. Нарушения обмена аминокислот**
Синдром Лоу

МРТ/КТ головного мозга

- Высокоспецифичны для лейкодистрофий, болезни Лея, болезни Вильсона-Коновалова, болезни Галлервордена-Шпатца
- Для большинства НБО – неспецифичные изменения (токсическое поражение головного мозга, отек, корковая и подкорковая атрофия)

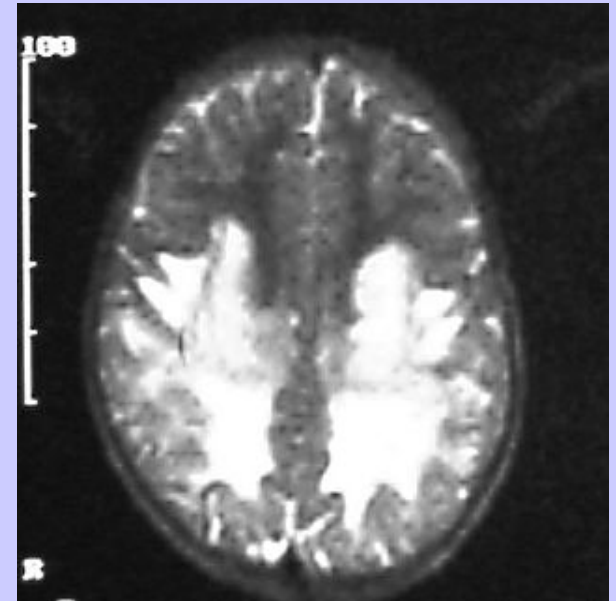
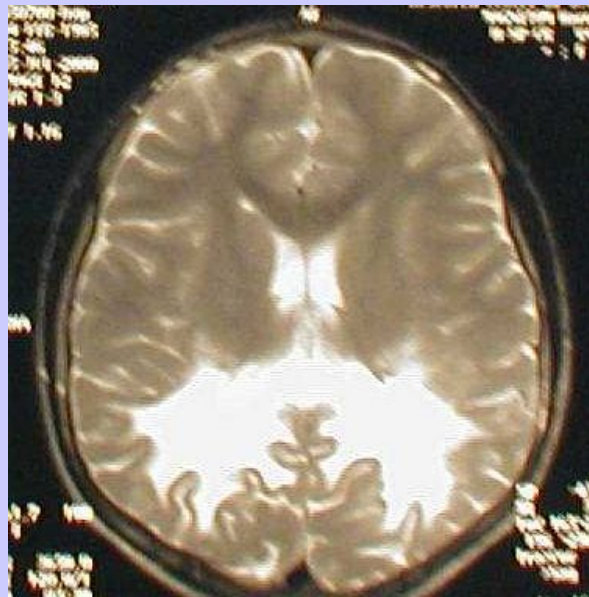
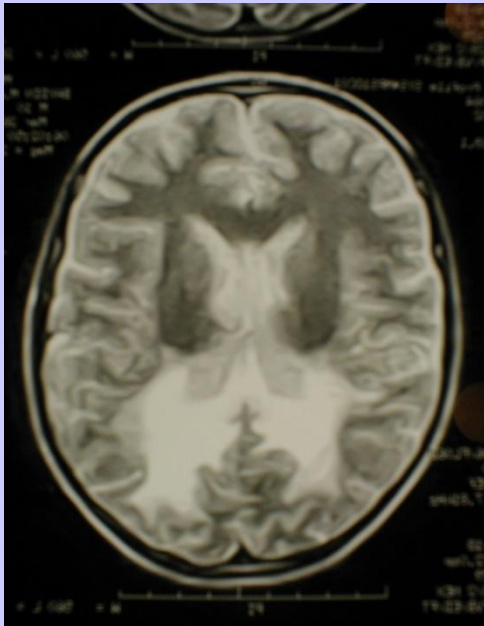
Лейкодистрофии

Болезнь Канавана



Собственные наблюдения

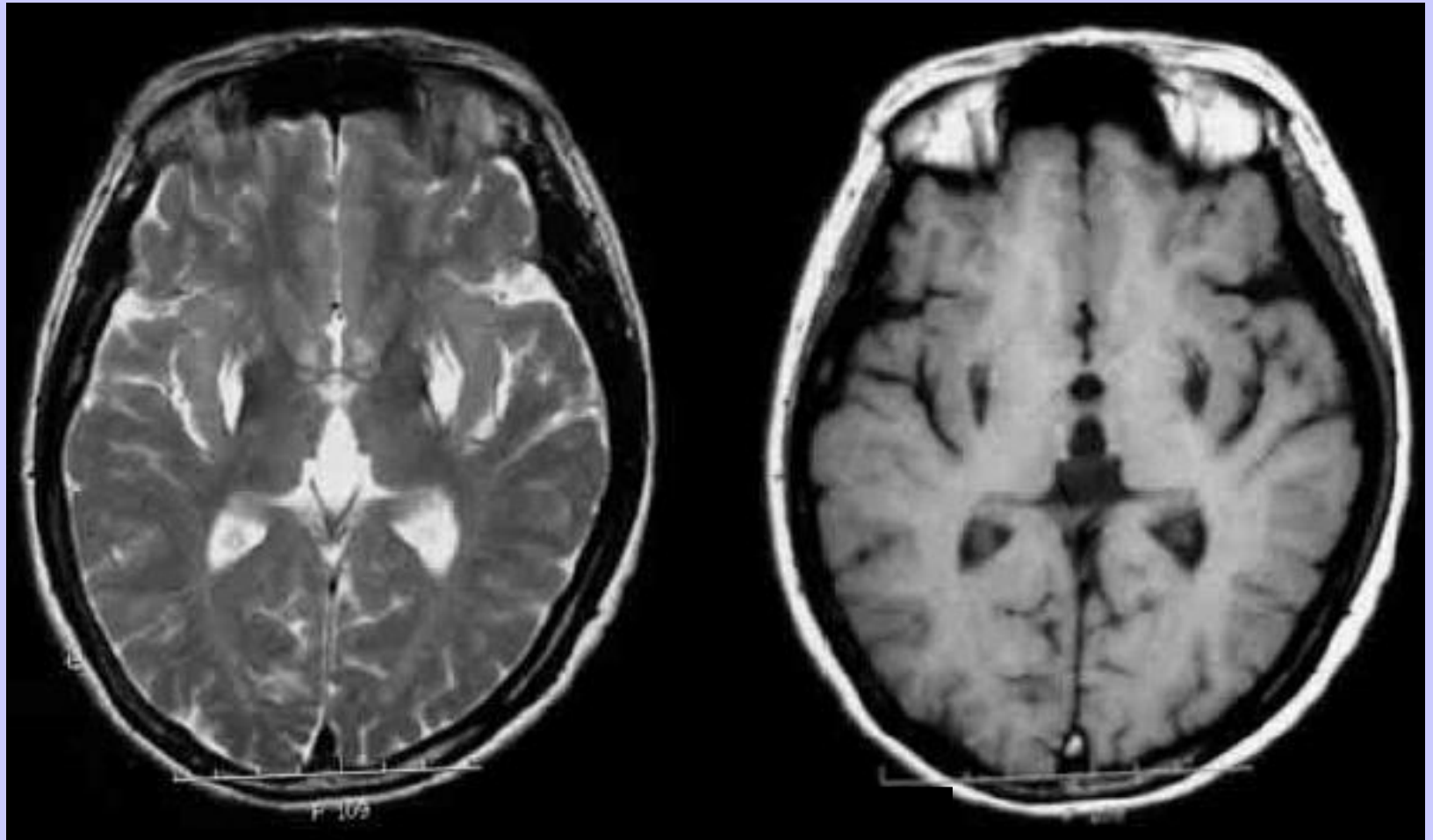
Х-сцепленная адренолейкодистрофия



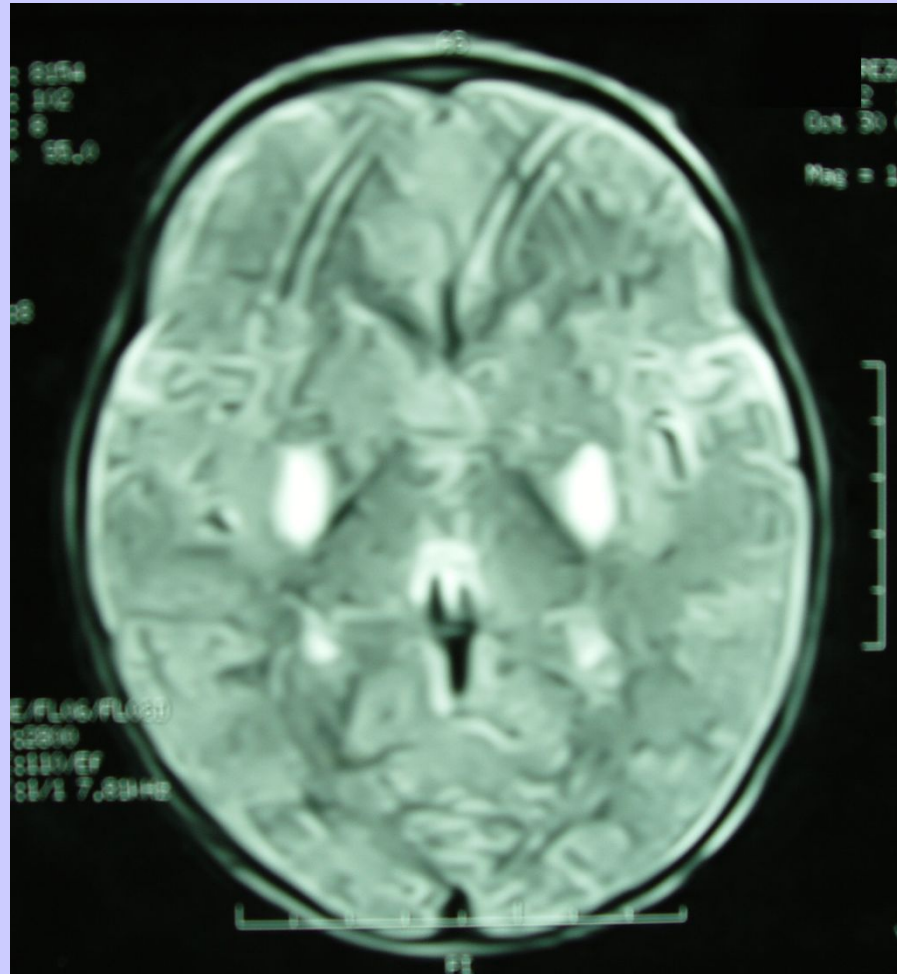
Собственные наблюдения

Поражение подкорковых структур

Болезнь Вильсона-Коновалова

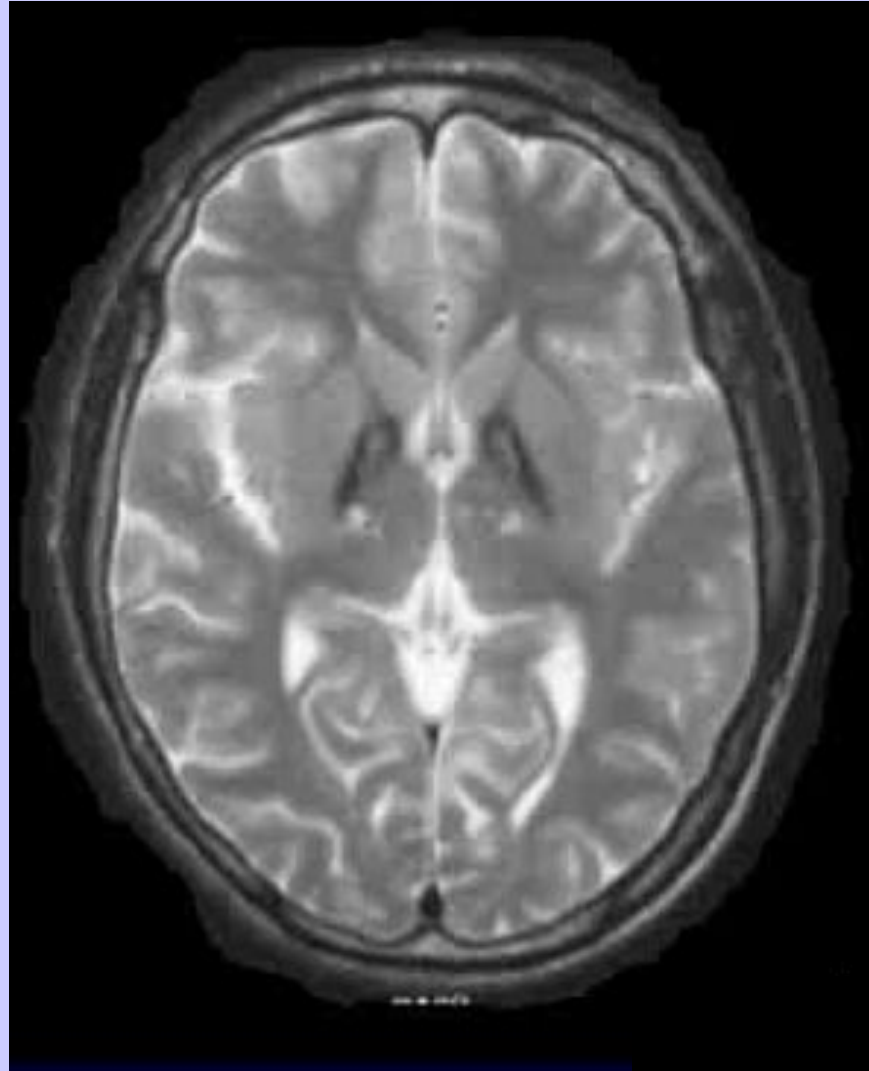


Синдром Лея



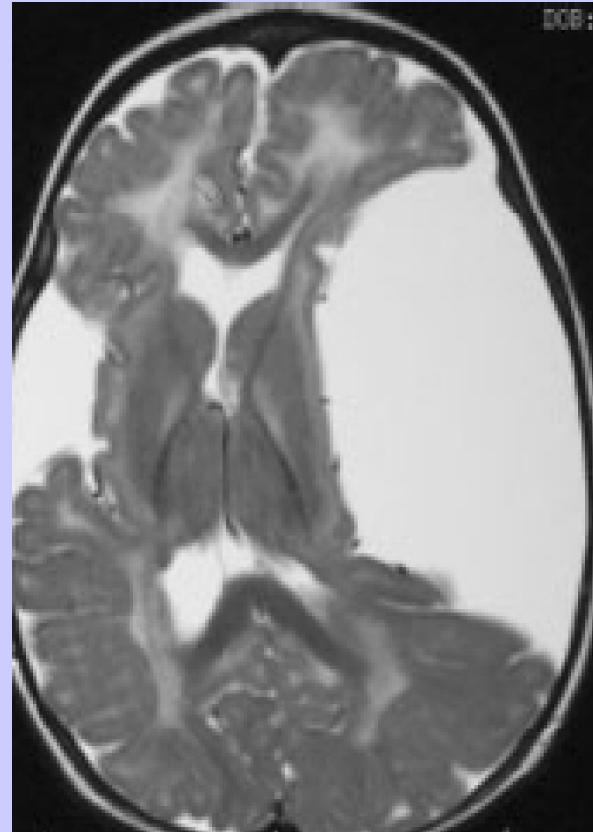
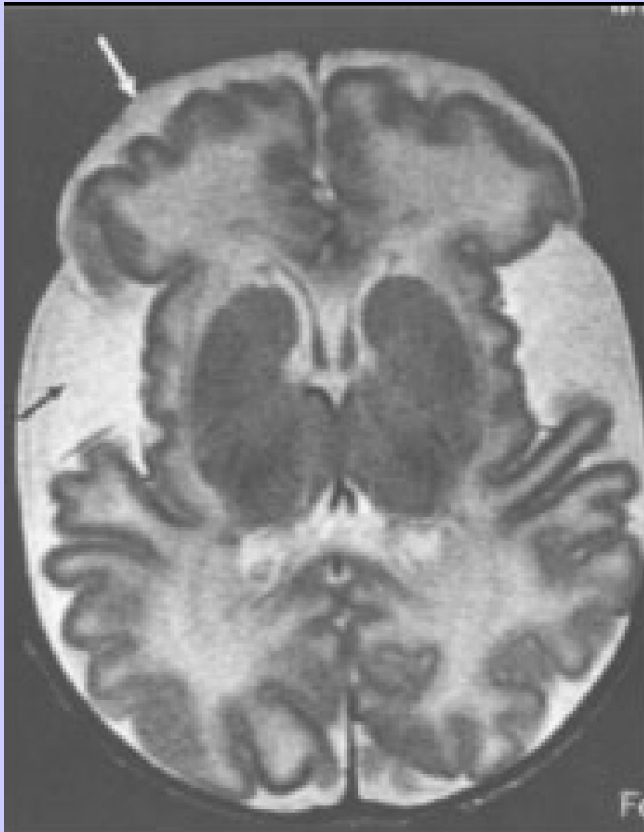
Собственные наблюдения

Болезнь Галлервордена-Шпатца



Другие изменения

Глутаровая ацидурия тип 1

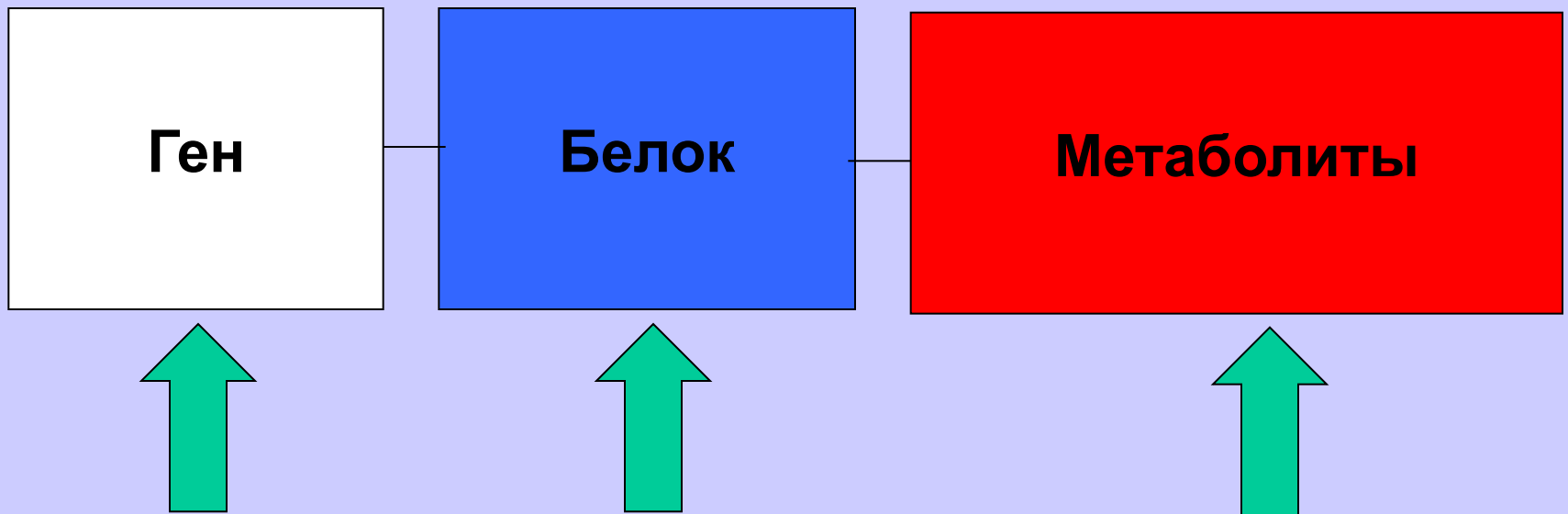


American J. Med Genetics 121C:38–52
(2003)

Основные методы точной диагностики НБО

- Биохимические
- Молекулярно- генетические

Методические подходы к диагностике



ДНК-диагностика

Энзимодиагностика
и другие методы
анализа белков

Хроматографические или
другие количественные
методы

Диагностика на уровне метаболитов

- Плазма крови
- Цереброспинальная жидкость
- Моча
- Пятна высушенной крови

Иногда необходимо проведение нагрузочных тестов!

Диагностика на уровне метаболитов

- Органические ацидурии
- Аминоацидопатии
- Мукополисахаридозы
- Дефекты митохондриального β -окисления
- Пероксисомные болезни

Определение активности ферментов

- Биологический материал: лейкоциты периферической крови, плазма крови, культура кожных фибробластов, пренатальная диагностика – ворсины хориона
- Субстраты – флуорогенные , хромогенные и радиоактивные

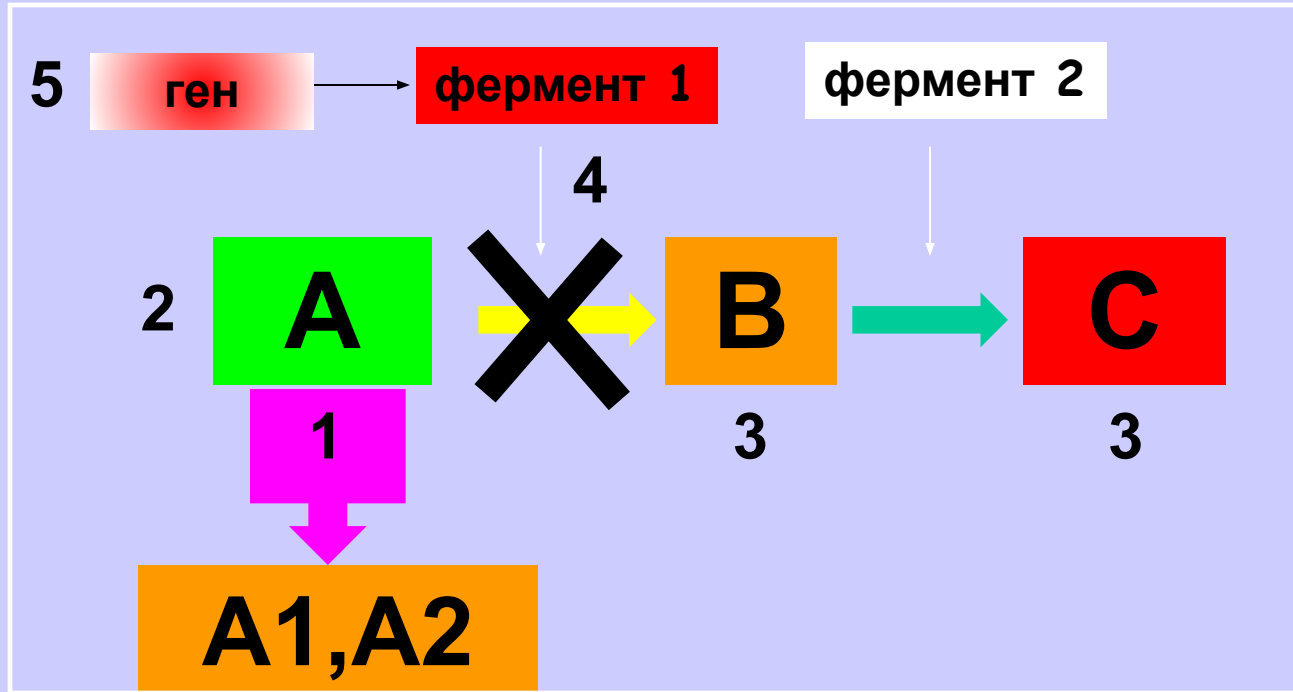
Определение активности ферментов

- Лизосомные болезни накопления
- Митохондриальные болезни
- Гликогенозы
- Некоторые органические ацидурии и аминокислотопатии

ДНК-диагностика

- Диагностика носительства заболеваний
- Диагностика заболеваний с неизвестным первичным биохимическим дефектом
- Диагностика заболеваний при которых биохимические методы сложные и требуют проведения инвазивных процедур

Лечение



1. Выведение токсичных метаболитов
2. Ограничение поступления субстрата
3. Восполнение недостающего продукта
4. Фермент-заместительная и фермент-индуцирующая терапия
5. Генотерапия

Лаборатория наследственных болезней обмена веществ ГУ МГНЦ РАМН

Москва, ул.
Москворечье д.1,
101,103
Тел. (495) 324 2004

labnbo@yandex.ru



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

ВОПРОСЫ ???????