24. **ВГО са наследствени молекулярни болести, дължащи се на генни мутации, водещи до нарушен синтез на ензимите в обмяната на веществата в организма.**

“**Вродена грешка на обмяната” Sir Archibald Garrod (1908)**

**алкаптонурия,**

**доброкачествена пентозурия**

**албинизъм**

**цистинурия,**

**болести “apperently result from failure of some step or other in the series of chemical changes which constitute metabolism’**

* + **Налично при раждането и присъства през целия живот**
  + **Относително доброкачествено**
  + **Незначително влияемо от лечение**

**Предава се в с-вото по АР ход - предсказуем начин**

**ВРОДЕНИ ГРЕШКИ   
НА ОБМЯНАТА-ВЪЗНИКВАТ ПОРАДИ:**

**Характерната многоетапност, многостъпалност и многопосочност на метаболитния процес с много възможности за неговото блокиране.**

* **Не се знае точния брой на ензимите ( ≈10000?). За ≈ 500 ензима дефектите са известни (≈ 5%), а при 95% гените не са клонирани или картирани.**
* **По отделно редки, но сумарно чести**
* **Симптомите на заболяване са резултат от обменни нарушения поради дефицит на някои каталитични или транспортни протеини.**
* **Основно катаболитните процеси на АК, липиди въглехидрати и др и някои транспортни протеини.**
* **Редки са на анаболитни ензими**
* **Единични са дефекти в ензимите на репарацията на ДНК и енергетичния обмен**
* **Няма данни за дефекти в ензими на биосинтетични процеси на клетката (репродукция, деление, и др.)**
* **Вариациите в ензимната активност между индивидите са чести като само малка част от тях причиняват заболяване. Болшинството мутации са безвредни.**
* **Метаболизмът има забележителни възможности да противостои на отклоненията: достатъчна е 50% активност на ензима за запазване на нормална функция.**
* **Болестният фенотип силно варира дори вътрефамилно.**
* **Вариабилността в клиничната изява зависи от:**
  + - * **вида на мутацията (генетична хетерогенност);**
      * **вида смутена обмяна;**
      * **стъпалото на метаболитния блок**
      * **физико-химични свойства на даден ензим**

**ВРОДЕНИТЕ ГРЕШКИ НА МЕТАБОЛИЗМА СЕ УНАСЛЕДЯВАТ**

**1) Автозомно - рецесивно**

* **Лицето е хомозигот за значими, макар и не непременно еднакви мутации в един и същи ген - родителите са хетерозиготи за дефекта.**
* **Болшинството индивиди са спорадични случаи в семейството.**
* **Кръвното родство увеличава вероятността, по правило в много редките болести.**

**2) Х - свързано рецесивно**

**Около 1/3 от момчетата са засегнати от нововъзникнала мутация т.е. майките не са носителки на мутацията – важно е да се изясни за целите на ГК.**

**3) Автозомно доминантно**

**Много малка част от ВГО (засягат скорост лимитиращи ензими, клетъчни рецептори или мултимерни ензими, проявяващи се в хетерозиготи.**

**4) Митохондриално унаследяване**

**Фенотипният ефект може да варира значително и зависи от:**

* + - **Тежестта на мтДНК мутация,**
    - **Дела на засегнатите митохондрии т.е. хомо- или хетеро-плазмия**
    - **Податливостта на тъканите към нарушена енергийна обмяна**

**Разпознаването е голямо предизвикателство. Клинична изява в родственик (липса, различен фенотип от пробанда) може да бъде погрешно преценена. Делът на de novo мтДНК мутации, ( делеции !) е много по-голям от този на ядрената ДНК.**

**ВГО МОГАТ ДА ПРИСЪСТВАТ ВЪВ ВСЯКА ВЪЗРАСТ**

* **Исторически и традиционно, ВГО се смятат за предимно педиатричен проблем.**
* **Диагностичните технологии, (особено при лизозомни и митохондриални болести), значително повиши броят на разпознаваеми в зряла възраст ВГО**
* **Много, ако не повечето ВГО при деца се изявяват като варианти с начало в зряла възраст, със значимо различни клиничен ход и изява.**
* **Известни са и ВГО, които изглежда не се срещат никога при деца. Някои са фамилни (наследствените хиперлипидемии); други са разгадани скоро (наследствена оптична невропатия на Leber и атрофия на мозъчните гири ) – и двете с прогресиращо ослепява**

**ИЗТОЧНИЦИ НА ДИАГНОСТИЧНО ОБЪРКВАНЕ**

**Три източника на подвеждане поради което диагнозата е закъсняла или пограшна:**

**1) С често срещани придобити нарушения**

**(инфекции, интоксикации, хранителен дефицит)**

**2) Асоциация с интеркурентни заболявания**

**При гранично компенсирани ВГО често настъпва физиологичен стрес към интеркурентно заболяване и декомпенсация от относително банални инфекции.**

**Деца с интермитентен ход на:**

**болест на кленовия сироп**

**дефект в окислението на мастни киселини**

**дефицит в транскарбамилазата се срещат спорадично в семействата и са описвани като „болнави”, особено към банални вирусни инфекции.**

**ВГО значително да повишат риска от интеркурентни болести - МПЗ - рекурентна инфекция на средното ухо**

**- гликогеноза тип 1в**

**- органични ацидопатии**

**- Галактоземия - неонатален сепсис от Esch.coli**

**3) Трудности произтичащи**

**от Генетична хетерогенност**

**Клинично сходни болести могат да бъдат причинени от мутации в напълно различни гени (нетният резултат на дефект в кое да е стъпало на сложен метабол. процес функционално е един и същ).**

**При МПЗ III (болест на Sanfilippo A,B,C,D)**

***клинично неразличими* болести**

***различни ензими-*глюкозаминогликана хепаран сулфат**

***конкретен* лабораторен тест в пренаталната диагностк**

**ВРОДЕНИ МАЛФОРМАЦИИ И ВГО**

**Големите вродени малформации не се смятат за белези на подлежаща ВГО.**

**Специфичен дефект в холестероловата биосинтеза в пациенти със Smith - Lemli -Opitz синдром насочват към ревизия на това становище.**

**Има ВГО при които дисморфизмът е толкова характерен, че само от физикалното изследване може да се постави убедителна диагноза.**

**КЛАСИФИКАЦИЯ**

**ВГО от “**интоксикационен тип”

# Аминоацидопатии Органични ацидурии

**Фенилкетонурия Метилмалонова**

**Левциноза Пропионова**

**Хомоцистинурия Изовалерианова**

# Дефекти на урейния цикъл

**Галактоземия, фруктоземия**

**ВГО от** “енергетичен дефицит”

Гликогенози

Дефекти на гликонеогенезата

Наследствена лактатна ацидемия

Дефекти на окислението на мастните киселини

Заболявания на респираторната верига

Пероксизомни болести

**КЛИНИЧНИ СИМПТОМИ В ПЕРИОДА НА НОВОРОДЕНОТО ПРИ ВГО ОТ “ИНТОКСИКАЦИОНЕН ТИП”**

* + **Свободен от симптоми период (светъл период)**
  + **“Мистериозно влошаване” състоянието на детето**
  + **Лошо сукане / не наддаване на тегло**
  + **Отказ от храна и течности**
  + **Повръщане / дехидратация**
  + **Жълтеница / хепатомегалия**
  + **Сънливост, Кома**
  + **Специфична миризма на урината**
  + **Неврологични симптоми: гърчове, тремор, конвулсии, миоклонични потрепвания, хипотония / хипертония**

**! Нормални: Рьо графия на бял дроб**

**Ликвор**

**Бактериологични изследвания**

**Ехография на мозъка**

**КЛИНИЧНИ СИМПТОМИ В ПЕРИОДА НА НОВОРОДЕНОТО ПРИ ВГО ОТ “ЕНЕРГЕТИЧЕН ДЕФИЦИТ”**

* + **Липсва светъл период (без симптоми)**
  + **Тежка генерализирана хипотония**
  + **Бързо прогресивно влошаване**
  + **Дисморфизъм**
  + **Хипертрофична кардиомиопатия**
  + **Хиперлактатемия**
  + **Със / без метаболитна ацидоза**
* **ДАННИ ОТ ФАМИЛНАТА АНАМНЕЗА НАСОЧВАЩИ КЪМ ВГО:**

**Нормална бременност на майката**

***Нормално раждане***

**Починали деца в периода на новороденото от:**

**Сепсис, интравентрикуларна хеморагия**

**Сърдечна недостатъчност, внезапна смърт**

**Умствено изостанали деца с ДЦП**

**Катаракта, цироза**

**НЕВРОЛОГИЧЕН СИНДРОМ**

**МЕТАБОЛИТНА АЦИДОЗА**

**ЧЕРНОДРОБЕН СИНДРОМ**

**СЪРДЕЧЕН СИНДРОМ**

**СИНДРОМ НА НАТРУПВАНЕТО И ДИСМОРФИЗЪМ**

**ОСТРО МЕТАБОЛИТНО ЗАБОЛЯВАНЕ В НОВОРОДЕНОТО**

**НЕВРОЛОГИЧЕН СИНДРОМ-**

Сред ВГО най-често изпъкват неврологични симптоми,

от които 6 са особено чести

* **Хронична енцефалопатия**

Нарушения в сивото мозъчно вещество (полиодистрофия)

*Психомоторно забавяне / деменция (най-често от невр.проблеми)*

Припадъци

Нарушения на бялото мозъчно вещество (левкидистрофия)

* **Остра енцефалопатия**

Хиперамониемия

Левцинова енцефалопатия (болест на кленовия сироп)

Reye-подобна енцефалопатия (окисляването на мастните киселини)

Остра енцефалопатия с метаболитна ацидоза

Хипогликемия

* **Инсулт**
* **Двигателни нарушения**

Атаксия

Хореоатетоза и дистония

Паркинсонизъм

* **Миопатия**

Остра интермитентна мускулна слабост

Прогресивна мускулна слабост

Миоглобинурия

Миопатия -изява на мултисистемно нарушение (митохондриално)

Автономна дисфункция

* **Психиатрични проблеми**