

Spisak monogenih stanja koja testira VERAgene

Stanje	Sažetak	Simptomi
Deficit 3-metilcrotonil CoA karboksilaze 1	<p>Deficit 3-metilcrotonil Coa karboksilaze (deficit 3-MCC1) je nasledno stanje u kome organizam nije u mogućnosti da razgradi aminokiselinu leucin (gradivni element proteina). Pojedina obolela deca će početi da razvijaju znake i simptome deficita 3-MCC1 u ranom detinjstvu. Novije studije pokazuju da mnoge bebe kod kojih se ovo stanje otkrije skriningom posle porođaja nikada neće razviti njegove simptome. Deficit 3-MCC1 može biti povezan sa epizodama "metaboličkih kriza" u kojima oboleli imaju loš apetit, manjak energije, iritabilnost, slabost, mučninu i/ili povraćanje. Ukoliko se te metaboličke krize ne leče, ovo stanje može dovesti do poremećaja u razvoju, kriza svesti, kome, pa i smrti. Deficit 3-MCC1 izaziva mutacija na genu MCCC1. Lečenje može da uključuje dijetu sa niskim unosom leucina i odgovarajuće dodatke ishrani.</p>	<p>Akutna steatoza jetre, generalizovana hipotonija, neadekvatno napredovanje u težini, ketonurija, koma, hiperrefleksija, varijabilnost fenotipa, hipoglikemija, povremena metabolička acidoza, mentalna retardacija, heterogena akutna hiperamonemija, letargija, povraćanje, opistotonus, epileptični napadi, zaostajanje u opštem razvoju.</p>
Deficit 3-metilcrotonil CoA karboksilaze 2	<p>Deficit 3 --metilcrotonil Coa karboksilaze 2 (deficit 3-MCC2) predstavlja nasledno stanje u kome organizam nije u mogućnosti da razloži aminokiselinu leucin (gradivni element proteina). Pojedina obolela deca će početi da razvijaju znake i simptome deficita 3-MCC2 u ranom detinjstvu. Novije studije pokazuju da mnoge bebe kod kojih se ovo stanje otkrije skriningom posle porođaja nikada neće razviti njegove simptome. Deficit 3-MCC2 može biti povezan sa epizodama "metaboličkih kriza" u kojima oboleli imaju loš apetit, manjak energije, iritabilnost, slabost, mučninu i/ili povraćanje.</p>	<p>Generalizovana hipotonija, seboroični dermatitis, neadekvatno napredovanje u težini, koma, hiperrefleksija, hiperglicinurija, mentalna retardacija, metabolička acidoza, akutna hiperamonemija, alopecija, organska acidurija, letargija, povraćanje, ketoacidoza, opistotonus, atrofija skeletnih mišića, deficit propionil CoA karboksilaze, epileptični napadi, opšte zaostajnje u razvoju.</p>

Ukoliko se metaboličke krize ne leče ovo stanje može dovesti do poremećaja u razvoju, kriza svesti, kome, pa i smrti. Deficit 3-MCC-2 izaziva mutacija na genu MCCC2. Lečenje može da uključuje dijetu sa niskim unosom leucina i odgovarajuće dodatke ishrani.

Abetalipoproteinemija

Abetalipoproteinemija je stanje koje karakteriše nemogućnost potpune apsorpcije masti i vitamina rastvorljivih u mastima unetih hranom. Znaci i simptomi se javljaju u prvih nekoliko meseci života i mogu da uključuju neadekvatno napredovanje u telesnoj težini, dijareju, akantocitozu i probleme sa varenjem. Druge karakteristike se razvijaju kasnije u detinjstvu i često remete razvoj nervnog sistema, što potencijalno dovodi do sporijeg intelektualnog razvoja, loše koordinacije mišića, progresivne ataksije i poremećaja oka koji se naziva pigmentni retinitis. Većina ovih simptoma nastaje usled defekta u apsorpciji i transportu vitamina E. Abetalipoproteinemiju izazivaju mutacije u MTTP genu. Rana dijagnoza, terapija visokim dozama vitamina E i dodacima u ishrani sa masnim kiselinama srednjeg lanca mogu da uspore razvoj anomalija nervnog sistema. Dugoročna prognoza je prilično dobra za većinu obolelih kod kojih se bolest rano dijagnostikuje. Ukoliko se ne leči može da dovede do rane smrti.

Artrogripozna mentalna retardacija Oboljenje iz spektra autizma – sindrom epilepsije i artrogripoze je oblik kongenitalnog poremećaja N-glikolizacije koji karakteriše artrogripoza (blaga fleksiona kontraktura prstiju, devijacija distalnih falangi, deformitet tipa Anomalije skeleta, multipla kongenitalna artrogripoza, dislokacija kukova, mikroretrognacija, maljičasti prsti na nogama, dislokacija kolena, kampodaktilija, skolioza, displazija kuka, mikrocefalija, anomalije

„labudovog vrata“), retromikrognacija, opšta hipotonija mišića, kasni psihomotorni razvoj, poremećaji iz spektra autizma (kašnjenje u govoru, neadekvatna upotreba govora, problemi u uspostavljanju, razumevanju i održavanju socijalne interakcije, ograničena neverbalna komunikacija i ponavljani oblici ponašanja), epileptični napadi, mikrocefalija i blaga do srednja mentalna retardacija koja postaje uočljiva s vremenom. Ovu bolest uzrokuje mutacija na genu SLC35A3.

nervnog sistema, mentalna retardacija, epileptični napadi, autistično ponašanje, opšte zaostajanje u razvoju, anomalije udova, anomalije muskulature, generalizovana hipotonija, anomalije vezivnog tkiva, anomalije glave i vrata.

Autozomno recesivna policistična bolest bubrega

Autozomno recesivna policistična bolest bubrega (ARPKD) je oboljenje koje karakteriše stvaranje cista na bubrežima koje dovode do bubrežne insuficijencije, formiranje cista na jetri, kao i problemi na drugim organima, npr. krvnim sudovima u mozgu i srcu. Težina bolesti varira od osobe do osobe. Znaci ARPKD se često javljaju pre rođenja, pa se bolest nekad naziva „infantilna policistična bolest bubrega“. Kod nekih pacijenata se simptomi javljaju tek kasnije u detinjstvu ili čak u odraslom dobu. Deca rođena sa ARPKD često, ali ne uvek, razviju bubrežnu isuficijenciju već u detinjstvu. Bebe u najgorem slučaju umiru nekoliko sati nakon porođaja zbog problema sa disanjem ili zbog respiratorne insuficijencije. Ožiljno tkivo na jetri se javlja kod svih pacijenata. Ovo stanje izazivaju mutacije PKHD1 gena. Neki od ovih simptoma ove bolesti mogu da se kontrolišu lekovima, zdravom ishranom i terapijom hormonom rasta.

Variksi jednjaka, bubrežna insuficijencija, portna hipertenzija, ciste na bubrežima, periportalna fibroza, dehidracija, ciste na jetri, ciste na pankreasu, specifičan izgled lica (Potter facies), uvećan bubreg, splenomegalija, neonatalna smrt, oligohidroamnion, policistična displazija bubrega, tubulointersticijalna fibroza, hipoplazija pluća, odsustvo kortikomedularne diferencijacije bubrega, hepatomegalija.

Sindrom Bardet-Biedl 12

Sindrom Bardet-Biedl (BBS) je nasledno oboljenje koje zahvata mnoge sisteme organa. Osobe sa

Distrofija čepića i štapića retine, kognitivni poremećaji, gojaznost,

ovim sindromom imaju progresivni anomalije bubrega, hipogonadizam, gubitak vida zbog distrofije čepića i polidaktilija. štapića retine, dodatne prste na šakama i stopalima (polidaktilija), gojaznost trupa, smanjenu funkciju muških gonada (hipogonadizam), anomalije bubrega i teškoće sa učenjem. Zna se da mutacije barem 14 različitih gena izazivaju sindrom Bardet-Biedl. Sindrom Bardet Biedl 12 izazivaju mutacije na BBS12 genu. Terapija zavisi od simptoma koji se javljaju kod određenog pacijenta.

Beta talasemija

Beta talasemija je poremećaj krvi kod koga se smanjuje proizvodnja hemoglobina. Nizak nivo hemoglobina dovodi do smanjenog broja eritrocita i nedostatka kiseonika. Oboleli imaju anemiju koja može da izazove bledilo, slabost, zamaranje i teže komplikacije. Teški oblik beta talasemije se naziva „*talasemia major*“ ili Kulijeva anemija. *Talasemija intermedia* predstavlja manje tešku formu. Beta talasemiju izazivaju mutacije u HBB genu. Za osobe koje imaju samo jednu mutaciju na HBB genu, nemaju simptome ili razviju samo blage simptome, kaže se da imaju „*talasemiu minor*“. Terapija zavisi od težine bolesti i može da uključuje transfuzije krvi, dodatke ishrani sa folnom kiselinom, helaciju gvožđa i/ili transplantaciju koštane srži (jedini trajni lek).

Smanjen odnos beta/alfa sinteze, hipohromna mikrocitna anemija, snižen hemoglobin.

Deficit butirilholin esteraze

Deficit pseudoholinesteraze je stanje koje izaziva povećanu osetljivost na određene miorelaksanse koji se koriste u opštoj anesteziji (estri holina). Ovi lekovi opuštaju mišiće, uključujući i one za disanje. U normalnim okolnostima, mišići ponovo mogu da rade nekoliko minuta nakon

Apnea, poremećaji metabolizma.

davanja leka. Kod ljudi sa deficitom pseudoholinesteraze se može desiti da ne mogu da se pomeraju niti dišu nekoliko sati nakon davanja ovih lekova. Stoga im može biti potrebna veštačka ventilacija dok se lek ne ukloni iz organizma. Ljudi sa ovim stanjem mogu da imaju povećanu osetljivost na druge vrste lekova kao i na neke pesticide. Deficit pseudoholinesteraze može biti nasledan ili stečen. Kada je nasledan, nastaje usled mutacija na BCHE genu. Stečeni deficit pseudoholinesteraze može imati različite uzroke, kao što su hronične infekcije, bolesti jetre i bubrega, malnutricija, veće opekotine, karcinom ili različiti lekovi.

Kanavanova bolest

Kanavanova bolest je nasledni poremećaj koji izaziva progresivno oštećenja nervnih ćelija u mozgu. Ovo je jedna od bolesti iz grupe leukodistrofija. Leukodistrofije remete rast ili održavanje mijelinskog omotača koji predstavlja ovojnicu i izoluje nervna vlakna. Kanavanovu bolest izazivaju mutacije na ASPA genu. Iako se javlja kod ljudi u svim etničkim grupama, najčešća je kod Jevreja Aškenaza (istočna i centralna Evropa) i među žiteljima Saudijske Arabije.

Demijelinizacija CNS-a, atrofija mozga, slepilo, nistagmus, atrofija očnog živca, aplazija/hipoplazija koja zahvata i CNS, makrocefalija, usporeni razvoj, poremećaji sluha, kasno zatvaranje prednje fontanele, opistotonus, hipotonija mišića, generalizovani epileptični napadi.

Horeoakantocitoza

Horeoakantocitoza je oboljenje iz grupe stanja po imenu neuroakantocitoze, koja uključuju neurološke probleme i izmenjena crvena krvna zrnca. Ovo stanje karakterišu nevoljni spazmični pokreti (horea), izmenjena, zvezdasta crvena krvna zrnca (akantocitoza) i nevoljne kontrakcije mišića (distonija) kao npr. mišića udova, lica, usta, jezika

Slabost mišića udova, oštećenja jezika i usana usled nevoljnih pokreta, anksioznost, akantocitoza, agresivno ponašanje, demencija, tikovi, senzorna neuropatija, distonija, povišen nivo kreatin fosfokinaze u serumu, progresivne promene raspoloženja, epileptični napadi, kaudalna atrofija, dizartrija, progresivna horeoatetoza, psihoza, dezinhibicija, levkaste grudi,

	<p>i grla. Horeoakantocitozu izazivaju mutacije na VPS13A genu. Još uvek ne postoji terapija koja bi sprečila ili usporila razvoj horeoakantocitoze, već se primenjuje samo simptomatska i suportivna terapija.</p>	<p>disfagija, hiporefleksija, promene ponašanja, orofacijalna diskinezija, parkinsonizam, skeletna mišićna atrofija, arefleksija.</p>
<p>Krigler-Najarov sindrom, tip 1</p>	<p>Krigler-Najarov sindrom tip 1 je nasledni poremećaj kod koga bilirubin, supstanca koja se stvara u jetri, ne može da se razloži. Ovo stanje se javlja kada postoji poremećaj enzima koji u normalnim okolnostima pretvara bilirubin u oblik koji se lako uklanja iz organizma. U nedostatku tog enzima, bilirubin se nakuplja i dovodi do žutice i oštećenja mozga, mišića i nerava. Krigler-Najarov sindrom tip 1 izazivaju mutacije na UGT1A1 genu. Terapija se zasniva na redovnoj fototerapiji tokom celog života. Koriste se i transfuzije krvi i jedinjenja kalcijuma. Kod nekih pacijenata se može razmatrati i transplantacija jetre.</p>	<p>Žutica, kernikterus, nekonjugovana hiperbilirubinemija, encefalopatija.</p>
<p>Cistična fibroza</p>	<p>Cistična fibroza (CF) je genetički poremećaj koji izaziva nagomilavanje mukusa koji se taloži u organima, naročito u plućima i pankreasu. Simptomi mogu da budu: slana koža, uporni kašalj, česte infekcije pluća uključujući i pneumoniju ili bronhitis, vizing ili kratak dah, slab rast, gubitak na težini, česte masne, obilne stolice ili problemi sa pneumonije. praznjenjem i, kod muškaraca, neplodnost. Vremenom, nagomilavanje mukusa i infekcije mogu da dovedu do trajnog oštećenja pluća, uključujući i formiranje ožiljaka (fibroza) i cista na plućima. CF izazivaju mutacije na CFTR genu. Terapija zavisi od simptoma, a obično uključuje</p>	<p>Hiperkalciurija, muška neplodnost, povećan nivo hlorida u znoju, neadekvatno napredovanje u težini, Cor pulmonale, dehidracija, insuficijencija egzokrinog pankreasa, bilijarna ciroza, hronična bolest pluća, rekurentne bronhopulmonalne infekcije, prolaps rektuma, mekonijalni ileus, astma, bronhiektazije, rekurentne</p>

respiratorne terapije, inhalacione medikamente, suplemente pankreasnih enzima, nutritivne dodatke ishrani i drugo. Noviji lekovi, kao što su CFTR modulatori, odobreni su za upotrebu u SAD. U toku su dalja istraživanja sa ciljem pronalaženja leka za ovu bolest.

Faktor V Lajden trombofilija

Faktor V Lajden trombofilija je genetički poremećaj koji povećava mogućnost da osoba razvije krvni ugrušak - tromb u nekom trenutku svog života. Procenjuje se da čak 95% ljudi sa ovim poremećajem nikada ne stvori krvni ugrušak. Kada se ugrušak formira, najčešće se javlja u nozi (duboka venska tromboza) ili plućima (plućna embolija). Faktor V Lajden je naziv specifične mutacije na F5 genu. Ovaj gen igra ulogu u procesu zgrušavanja krvi nakon povrede. Mogu se naslediti jedna ili dve kopije faktor V Lajden mutacije od roditelja.

Krvni ugrušci (duboka venska tromboza i plućna embolija) sa posledičnim bolom u nozi, osetljivošću na dodir, oticanjem, povećanom toplotom ili crvenilom jedne noge, kašljem, gušenjem ili ubrzanim radom srca i disanjem.

Deficit faktora XI

Deficit faktora XI je poremećaj zgrušavanja krvi koji utiče na normalan proces zgrušavanja krvi. Zbog toga, ljudi kod kojih je prisutan mogu da imaju problema sa zaustavljanjem krvarenja nakon vađenja zuba, povreda ili hirurških intervencija. Žene sa deficitom faktora XI mogu imati i obilne menstruacije ili masivno krvarenje posle porođaja. Među ljudima koji imaju ovaj poremećaj postoje veoma različiti oblici krvarenja i rizik od krvarenja se ne može predvideti na osnovu količine faktora XI u krvi. Iako ovo stanje može pogoditi ljude iz svih etničkih grupa, najčešće je kod Jevreja Aškenaza. U većini slučajeva, deficit faktora XI je nasledan i izazvan mutacijama na genu F11.

Produženo parcijalno tromboplastinsko vreme, smanjena aktivnost faktora XII, produženo vreme zgrušavanja pune krvi.

Lečenje se obično preporučuje u situacijama kada postoji rizik od krvarenja (npr. operacije) i može uključivati svežu smrznutu plazmu i/ili antifibrinolitike (lekove koji pospešuju zgrušavanje krvi). U nekim zemljama su dostupni koncentraciji faktora XI koji se koriste za njegovu zamenu.

Porodična disautonomija

Porodična disautonomija, poznata i kao nasledna senzorna i autonomna neuropatija tip III je genetički poremećaj koji utiče na razvoj i preživljavanje određenih nervnih ćelija. Poremećaj utiče na ćelije autonomnog nervnog sistema koje kontrolišu nevoljne radnje kao što su varenje, disanje, stvaranje suza, regulacija krvnog pritiska i temperature tela. On utiče i na senzorni nervni sistem koji kontrolišu aktivnosti vezane za čula, kao što je ukus i osećaj bola, toplote ili hladnoće. Porodičnu disautonomiju izazivaju mutacije na IKBKAP genu.

Aseptična nekroza, bubrežna insuficijencija, zamućenja rožnjače, hipohidroza, hipertenzija, atrofija očnog živca, hiponatremija, „suvo oko“, miopija, rekurentne respiratorne infekcije, anomalije pleure, patološki nalaz elektromiografije, zaostajanje u rastu, anomalije peritoneuma, ortostatska hipotenzija, maligna hipertermija, ataksija, epileptični napadi, gastroezofagealni refluks, hipotonija mišića, neadekvatan osećaj bola, erozije rožnjače, promene u ponašanju, promene u morfologiji zenice, tahikardija, patološke frakture, hiperhidroza, poremećaji u hodu, heterohromija dužice, hiporefleksija, osteoliza, glomerulopatija, akrocijanoza, skolioza, otežano hranjenje odojčeta.

Familijarna mediteranska groznica

Familijarna mediteranska groznica (FMF) je nasledni poremećaj koji karakterišu epizode bolne inflamacije trbušne maramice (peritonitis), plućne maramice (pleuritis) i zglobova (artralgija i povremeno artritis). Ove epizode su često praćene groznicom, a ponekad i karakterističnim osipom na gležnjevima. Prva epizoda se obično javlja u detinjstvu ili u pubertetu. U nekim slučajevima, prva epizoda se javlja mnogo kasnije u životu. Između epizoda, oboleli obično nemaju nikakve simptome. FMF izazivaju mutacije

Bubrežna insuficijencija, bubrežna amiloidoza, artralgija, artritis, leukocitoza, perikarditis, povremene groznice, splenomegalija, nefrotski sindrom, meningitis, bol u stomaku, pleuritis, peritonitis, ubrzana sedimentacija eritrocita, hepatomegalija.

na MEFV genu. Terapija za FMF pokušava da kontroliše simptome i često podrazumeva korišćenje leka zvanog kolhicin. Bez terapije, FMF može da dovede do bubrežne insuficijencije zbog nagomilavanja određenih proteina (amiloidoza).

Fankonijeva anemija (vezana za FANCG)

Fankonijeva anemija je nasledni poremećaj koji zahvata koštanu srž, dovodeći do smanjene proizvodnje svih vrsta ćelija krvi. Osobe sa ovim stanjem imaju manji broj belih krvnih zrnaca, crvenih krvnih zrnaca i krvnih pločica (ćelija koje pomažu zgrušavanje krvi). Nedovoljan broj belih krvnih zrnaca može dovesti do infekcije, nedostatak crvenih krvnih zrnaca može dovesti do anemije a smanjen broj krvnih pločica može dovesti do povećanog krvarenja. Fankonijeva anemija, grupe komplemenata G, može biti izazvana mutacijama na FANCG. Transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija predstavlja jedinu terapiju.

Mrlje boje „bele kafe“, anomalije palca, anemija, neutropenija, mikroftalmija, leukemija, mijelodisplazija, zaostajanje u rastu, mijelotrombocitopenija, mikrocefalija, poremećaji stabilnosti hromozoma.

Glicinska encefalopatija (vezana za GLDC gen)

Glicinska encefalopatija predstavlja naslednu metaboličku bolest koju karakteriše abnormalno visok nivo aminokiseline glicina. Glicin je hemijski transmiter koji prenosi signale u mozgu. U odnosu na simptome i uzrast u kome se bolest pojavljuje, glicinska encefalopatija se može podeliti na:

Generalizovana hipotonija, agresivno ponašanje, iritabilnost, mioklonus, hiperrefleksija, hiperglicinurija, hiperaktivnost, uznemirenost, mentalna retardacija, letargija, encefalopatija, rekurentno štućanje, hiperglicinemija, epileptični napadi, agenezija korpusa kalozuma.

- Klasični neonatalni oblik (najčešći): simptomi se javljaju u prvih nekoliko dana života i mogu da uključuju teškoće prilikom dojenja, manjak energije (letargiju), slab tonus mišića (hipotoniju), štućanje, probleme sa disanjem i komu.
- Infantilni oblik: Simptomi počinju posle 6. meseca

života sa mentalnom retardacijom, abnormalnim pokretima i problemima u ponašanju

- Kasni oblik: Simptomi uključuju zategnutost ili ukočenost nogu i ruku (spastična diplegija) i gubitak vida usled oštećenja očnog živca (optička atrofija).
- Prolazni oblik: Simptomi su isti kao kod klasičnog oblika, ali nivoi glicina se smanjuju i simptomi se mogu popravljati s vremenom.

GLDC glicinsku encefalopatiju izazivaju mutacije u GLDC genima koje dovode do deficita enzima koji razlaže glicin. Dijagnoza se zasniva na simptomima, visokom nivou glicina i deficitu enzima, kao i na genetičkom testiranju. Terapija može da uključuje natrijum benzoate koji smanjuje nivo glicina, N-metil D-aspartat (NMDA) koji je antagonist receptora, lekove protiv epilepsije i ketogenu dijetu. Oko polovine beba sa klasičnom formom bolesti umire u prvim nedeljama životam, a one koje prežive mogu da imaju poremećaje u motornom razvoju, vrlo malu glavu, epileptične napade i kočenje. Kod prolaznog oblika bolesti simptomi se mogu popravljati s vremenom.

Glikogenoza tip 3

Glikogenoza tip 3 je nasledna bolest izazvana nagomilavanjem glikogena u ćelijama. Ovo nagomilavanje utiče na funkciju određenih tkiva i organa, naročito na jetru i mišiće. Simptomi obično počinju u najranijem uzrastu i mogu da uključuju hipoglikemiju, hiperlipidemiju (povećan nivo masnoća u krvi) i povišen nivo enzima jetre. Kasni simptomi mogu da uključuju hepatomegaliju,

Duboko postavljene oči, ulegnuće nosnog grebena, retruzija srednjeg dela lica, ventrikularna hipertrofija, tanki vermilion gornje usne, kardiomiopatija, visok nivo jetrih transaminaza, širok vrh nosa, slabost mišića, hipoglikemija, povišen nivo kreatin fosfokinaze u serumu, zaravnjenje zigomatičnih kostiju, nizak rast, hepatomegalija,

hroničnu bolest jetre (cirozu) i fibroza jetre, hiperlipidemija, insuficijenciju jetre kasnije u životu. miopatija, distalna amiotrofija. Neki oboleli su niskog rasta i imaju tendenciju ka stvaranju benignih tumora - adenoma u jetri. Glikogenozu tip 3 izaziva mutacija na AGL genu. Lečenje obično uključuje visoko proteinsku ishranu sa dodavanjem kukuruznog skroba da bi se održao normalan nivo šećera u krvi. Glikogenoza tip 3 se deli na tipove 3A, 3B, 3C i 3D; tipovi 3A i 3C primarno zahvataju jetru i miši dok tipovi 3B i 3D obično zahvataju samo jetru. .

Glikogenoza tip 7

Glikogenoza tip 7 je nasledno stanje u kome telo nije u mogućnosti da razloži glikogen (kompleksni šećer) u mišićnim ćelijama. Pošto je glikogen važan izvor energije, ovakvo stanje može da ugrozi normalno funkcionisanje mišićnih ćelija. Težina ovog stanja i njegovi znaci i simptomi su raznoliki, ali mogu da uključuju slabost i grčenje mišića, bolne grčeve, mučninu i povraćanje i/ili mioglobinuriju (prisustvo mioglobina u urinu) nakon vežbanja srednjeg ili višeg intenziteta. Simptomi obično prolaze nakon odmora. Glikogenoza tip 7 se uglavnom dijagnostikuje u detinjstvu, ali poneki oboleli mogu da razviju simptome u najranijem uzrastu ili kasnije u odraslom dobu. Oni koji obole rano, mogu da imaju i dodatne simptome kao što je hipotonija (slab tonus mišića), kardiomiopatija i teškoće sa disanjem koje često vode do skraćenja životnog veka (manje od godinu dana). Ovo stanje izazivaju mutacije na PFKM genu. Nema specifičnog lečenja za glikogenozu tip 7, ali se obolelima savetuje da

Holelitijaza, mioglobinurija izazvana vežbanjem, smanjena koncentracija eritrocit 2,3-difosfoglicerata, retikulocitoza, hemolitička anemija, slabost mišića, intolerancija na fizičko opterećenje, povišen sadržaj glikogena u mišićima, žutica, giht, grčevi mišića izazvani vežbanjem, povišen nivo ukupnog bilirubina.

izbegavaju intenzivno vežbanje i ishranu bogatu ugljenim hidratima.

Sindrom GRACILE

Sindrom GRACILE je nasledna metabolička bolest. Kod ovog sindroma se javlja zaostajanje u rastu, aminoacidurija, holestaza, opterećenje gvožđem, laktacidoza i rana smrt. Novorođenčad su vrlo mala na rođenju i brzo razvijaju komplikacije koje su opasne po život. Tokom prvih dana života razvija se nagomilavanje mlečne kiseline u krvotoku (laktatna acidoza) i amniokiselina u urinu (aminoacidurija). Takođe, razvijaju se problemi sa oticanjem žuči iz jetre (holestaza) i viškom gvožđa u krvi. Oboleli se ne rađaju sa tipičnim fizičkim karakteristikama. Iako se alkalna terapija koristi u lečenju, oko polovine obolele dece ne preživi više od nekoliko dana nakon rođenja. Oni koji prežive ovaj period, uglavnom ne žive duže od 4 meseca bez obzira na terapiju koju primaju. Sindrom GRACILE izaziva mutacija BCS1L gena. Gen BCS1L pruža informacije koje su neophodne mitohondrijama u ćelijama da bi pomogle u proizvodnji energije.

Povišen feritin u serumu, neonatalna hipotonija, hronična laktatna acidoza, intrauterino zaostajanje u rastu, aminoacidurija, povišen nivo piruvata u serumu, povišen nivo gvožđa u serumu, holestaza.

Miopatija inkluzionih telašaca tip 2

Miopatija inkluzionih telašaca tip 2, poznata i kao nasledna miopatija inkluzionih telašaca, miopatija vezana za GNE gen, distalna miopatija sa nazubljenim vakuolama i Nonaka miopatija, predstavlja nasledni poremećaj koji primarno zahvata skeletne mišiće (mišiće koje telo koristi za kretanje). Ovaj poremećaj karakteriše slabost mišića koja se javlja u kasnoj adolescenciji ili ranom odraslom dobu i s vremenom se pogoršava. Rani simptomi se obično razvijaju tokom treće i četvrte decenije života i

Nazubljene vakuole, kasni početak bolesti, miopatske anomalije na elektromiogramu, slabost proksimalnih mišića, teškoće pri hodu, povišen nivo kreatin fosfokinaze u serumu, udno-pojasna mišićna atrofija, udno-pojasna slabost mišića, imunoreaktivni depoziti beta amiloidnih proteina, distalna amiotrofija.

možu da obuhvataju teškoće pri hodu i trčanju, slabost kažiprsta, čest gubitak ravnoteže. Miopatija inkluzionih telašaca 2 je izazvana mutacijama na GNE genu. Terapija je usmerena na rešavanje individualnih simptoma kod određenog pacijenta.

Izovalerična acidemija (IVA)

Izovalerična acidemija je vrsta poremećaja metabolizma organskih kiselina kod koga obolele osobe imaju poteškoća sa razlaganjem aminokiseline leucin koja se unosi hranom. Znaci i simptomi mogu da variraju od vrlo blagih do fatalnih, teškim slučajevima simptomi počinju da se javljaju nekoliko dana nakon rođenja i obuhvataju teškoće pri hranjenju, povraćanje, epileptične napade i gubitak energije (letargiju). Sve navedeno dovodi do pogoršanja stanja (teški epileptični napadi, koma i moguća smrt). U drugim slučajevima, znaci i simptomi se javljaju u detinjstvu i mogu se pojavljivati i nestajati s vremenom. Karakterističan znak za IVA je specifičan miris znojavih nogu tokom akutne faze bolesti. Druge karakteristike obuhvataju neadekvatno dobijanje na težini ili usporen razvoj. IVA izazivaju mutacije na IVD genu. Terapija uključuje umerenu restrikciju unosa proteina i oralno uzimanje glicina i L-karnitina koji pomažu da se oslobodi viška izovalerične kiseline.

Cerebelarno krvarenje, hipocelularnost koštane srži, pancitopenija, metabolička acidoza, leukopenija, letargija, trombocitopenija, povraćanje, ketoacidoza, epileptični napadi, zaostajanje opštem u razvoju.

Žuberov (Joubert) sindrom tip 2

Žuberov sindrom je poremećaj u razvoju mozga koji može da utiče na mnoge sisteme organa. Karakteriše ga nedovoljna razvijenost cerebelarnog vermisa (dela mozga koji kontroliše ravnotežu i koordinaciju) i malformacija moždanog stabla (spoja između mozga i kičmene moždine). Ove promene zajedno

Encefalocela, generalizovana hipotonija, izdužen gornji cerebelarni pedunkul, nistagmus, neadekvatno dobijanje na težini, ciste bubrega, displazija moždanog stabla, poremećaj vida, kolobom optičkog živca, zadebljan gornji cerebelarni pedunkul, varijabilnost fenotipa, dolichocefalija, ezotropija, mikroftalmija, nisko postavljene uši,

dovode do pojave karakterističnog znaka „kutnjaka“ na MR pregledu. Znaci i simptomi mogu da variraju, ali obično uključuju slabost mišića (hipotonija), poremećeno disanje, patološke pokrete oka, ataksiju, specifične crte lica i mentalnu retardaciju. Razne druge anomalije mogu biti prisutne. Žuberov sindrom tip 2 izazivaju mutacije na TMEM216 genu. Terapija je suportivna i zavisi od simptoma.

kolobom horioretine, ispučenje čela, hipoplazija moždanog stabla, uvećana interpendunkularna jama, ataksija, anomalije korpus kalozuma, poremećaj finog praćenja očima, disgenezija cerebelarnog vermisa, hipoplazija spoljnih muških genitalija, nefronoftiza, spljošten nosni greben, fiziološke anomalije bubrega, visoko nepce, znak kutnjaka na MR pregledu, hipertelorizam (razdvojene oči), okulomotorna apraksija, hidrocefalus, distrofija retine, heterogeni intelektualni deficit, epizode tahipneje, anomalije stopala, agenezija cerebelarnog vermisa, makrocefalija, centralna apnea, postaksijalna polidaktilija šaka, neonatalni poremećaj disanja, poremećaj grubog praćenja očima, opšte zaostajanje u razvoju.

Junkciona bulozna epidermoliza: Herlic tip

Junkciona bulozna epidermoliza je tip bulozne epidermolize, grupe genetičkih poremećaja kod kojih je koža veoma nežna i lako se stvaraju plikovi. Oboljenje se deli u dve kategorije: Herlicov tip i Non-Herlicov tip. Herlicov tip je veoma težak i osobe sa ovim poremećajem retko prežive prvu godinu života. Non-Herlicov tip uključuje nekoliko podtipova kod kojih stvaranje plikova može biti od blagog do teškog, a javlja se na rođenju ili neposredno nakon toga. Herlicov tip izazivaju mutacije LAMC2 gena. Za ovo oboljenje ne postoji lek. Terapija se svodi na brigu o plikovima i prevenciju sekundarnih infekcija.

Hipoplazija zubne gleđi, distrofija noktiju, neadekvatno dobijanje na težini, smrt u najranijem uzrastu, kongenitalni početak bolesti, milia, kongenitalni lokalizovani defekti kože, atrofični ožiljci, zubni karijes, pilorostenozna, displazija noktiju, raslojavanje lamine lucide.

Leberova kongenitalna amauroza (vezana za LCA5)

Leberova kongenitalna amauroza predstavlja poremećaj oka koji primarno zahvata mrežnjaču. Osobe sa ovim poremećajem obično imaju težak poremećaj vida koji počinje da se razvija odmah po

Poremećaj vida, hipermetropija, nemiroljiv elektretinogram, nistagmus.

rođenju. Druge karakteristike uključuju fotofobiju, nevoljne pokrete oka (nistagmus) i izraženu dalekovidost. Zenice ne reaguju normalno na svetlost, a rožnjača može biti konusnog oblika i izuzetno tanka (keratokonus). Okulodigitalni znak je karakterističan za Leberovu kongenitalnu amaurozu. Ovaj znak se sastoji od dodirivanja, pritiskanja i trljanja očiju prstima ili pesnicom. Opisani su razni podtipovi koji se razlikuju po genima čije mutacije do njih dovode kao i po tipu gubitka vida i drugih anomalija oka. LCA5 izazivaju mutacije na genu LCA5. Terapija uključuje korekciju dalekovidosti i korišćenje pomagala za slabovidost kada je to moguće.

Hipoplazija Lajdigovih ćelija (rezistencija na luteinizirajući hormon)

Hipoplazija Lajdigovih ćelija je stanje koje dovodi do poremećaja polnog razvoja kod muškaraca. Karakteriše ga nedovoljna razvijenost Lajdigovih ćelija, ćelija testisa koje luče muške polne hormone (androgene) i važne su za muški razvoj muškarca. Osobe sa ovim oboljenjem imaju tipičan muški kariotip (46, XY), ali zbog niskog nivoa androgena mogu da imaju razne poremećaje genitalnih (reproduktivnih) organa. Mogu imati mali penis (mikropenis), otvor uretre im može biti postavljen na donjoj strani penisa (hipospadija) ili im skrotum može biti podeljen na dve polovine (bifidni skrotum). Obzirom na ove poremećaje u razvoju može se desiti da spoljne genitalije ne budu jasno muškog ili ženskog tipa (nejasne genitalije). Neke osobe mogu imati ženske spoljne genitalije i male, nespuštene testise koji se nalaze u karlici, abdomenu ili preponama. Ovo se naziva tipom 1, dok se manje izraženi oblici nazivaju tipom

Hipoplazija Lajdigovih ćelija, izmenjena morfologija vas deferensa, hipergonadotropni hipogonadizam, povišen nivo gonadotropina u krvi, sekundarna amenoreja, primarna amenoreja, zamuški hipogonadizam, muški pseudohermafroditizam, snižen nivo testosterona u serumu, kriptorhizam, primarna insuficijencija gonada, aplazija dojki, hipospadija, zakasnelo sazrevanje skeleta, ženski hipogonadizam, gonadoblastom testisa, aplazija uterusa, izostanak sekundarnih polnih karakteristika, nejasne genitalije, mikropenis.

2. Ovo oboljenje izazivaju mutacije na LHCGR genu. Iako nema specifične terapije niti leka, postoje načini za tretiranje simptoma.

Udno-pojasna mišićna distrofija tip 2E

Udno-pojasna mišićna distrofija predstavlja grupu poremećaja koji zahvataju voljne mišiće oko kukova i ramena. Ova stanja su progresivna, vode do gubitka snage i mase mišića tokom godina. Početak bolesti je u ranom detinjstvu, adolescenciji, mladom odraslom dobu ili kasnije. Jednako su zahvaćeni muški i ženski pol. Udno-pojasna mišićna distrofija 2E je uzrokovana mutacijama SGCB gena. Iako nema terapije koja bi direktno mogla da leči slabost mišića, kod ovog stanja suportivna terapija može da smanji komplikacije.

Krilate lopatice, pseudohipertrofija mišića lista, proksimalna amiotrofija, dilataciona kardiomiopatija, atrofija mišića ramenog pojasa, atrofija mišića karličnog pojasa, povišen nivo kreatin fosfokinaze u serumu, juvenilni početak bolesti, slabost udno-pojasnih mišića, mišićna distrofija.

Deficit lipoproteinske lipaze

Deficit lipoproteinske lipaze je redak genetički poremećaj kod koga nedostaje enzim lipoproteinska lipaza koji je potreban za razlaganje masti. Deficit ovog enzima onemogućava varenje određenih masti. To dovodi do sakupljanja masnih kapljica, zvanih hilomikroni, u krvi i povećanja koncentracije triglicerida u krvi. Simptomi uključuju epizode bolova u stomaku, ponavljane upale pankreasa (pankreatitis), izraženo uvećanje jetre i/ili slezine (hepatosplenomegalija) i razvoj lezija na koži poznatih kao eruptivni ksantomi. Porodični deficit lipoproteinske lipaze izazivaju mutacije LPL gena. Terapija pokušava da kontroliše simptome i nivo triglicerida u krvi putem dijeta sa vrlo niskim unosom masti.

Povećan nivo hilomikrona u krvi, žutica, pankreatitis, splenomegalija, mučnina, eruptivni ksantomi, lipemija retine, hepatosplenomegalija, povraćanje, povremeni bol u stomaku, hiperholesterolemija.

Deficit lipoamid dehidrogenaze (Bolest urina mirisa javorovog sirupa tip 3)

Deficit dihidrolipoamid dehidrogenaze (DLD) je vrlo retko stanje koje se javlja u različitim

Generalizovana hipotonija, teškoće sa hranjenjem, hipertrofična kardiomiopatija, povišen nivo

uzrastima i varira u simptomima i težini. Ovo stanje može karakterisati rano javljanje laktatne acidoze sa zaostatkom u razvoju (najčešće), kasnije javljanje neurološke disfunkcije ili izolovana bolest jetre u odraslom dobu. Znaci i simptomi mogu da uključuju laktatnu acidozu ubrzo nakon rođenja, hipotoniju i letargiju kod odojčeta, teškoće pri hranjenju, epileptične napade i razne druge zdravstvene probleme. Problemi sa jetrom se kreću u rasponu od hepatomegalije do teške insuficijencije jetre. Simptomi se često javljaju u epizodama koje može da pokrene bolest ili drugi stresogeni činioci. Mnoga obolela deca ne prežive više od prvih nekoliko godina života, a oni koji prežive rano detinjstvo često imaju zaostajanje u rastu i mentalnu retardaciju. Pacijenti kod kojih je bolest počela kasnije u detinjstvu mogu imati neurološku disfunkciju sa normalnim kognitivnim razvojem. Deficit DLD je izazvan mutacijama na DLD genu.

Deficit 3-hidroksiacil CoA dehidrogenaze dugog lanca

Deficit LCHAD ili 3-hidroksiacil CoA dehidrogenaze dugog lanca je mitohondrijalno stanje koje onemogućava telo da određene masti pretvara u energiju, naročito tokom perioda gladovanja. Znaci i simptomi tipično se javljaju kod odojčadi ili u ranom detinjstvu i mogu uključivati teškoće pri hranjenju, manjak energije, nizak nivo šećera u krvi (hipoglikemija), nizak tonus mišića (hipotonija), probleme sa jetrom i anomalije retine. Kasnije u detinjstvu, osobe sa ovim stanjem mogu da imaju bolove u mišićima, razlaganje mišićnog tkiva i perifernu neuropatiju. Osobe sa deficitom LCHAD imaju rizik za razvoj teških kardiomiopatija, iznenadna smrt, smanjena aktivnost 3-hidroksiacil CoA dehidrogenaze, hipoglikemija, pigmentna retinopatija, hepatomegalija, mišićna hipotonija.

srčanih bolesti, smetnji pri disanju, kome i iznenadne smrti. Ovo stanje izazivaju mutacije na HADHA genu. Terapija uključuje dijetu i dodatke ishrani sa niskom dozom karnitina, kao i izbegavanje gladovanja.

Bolest urina mirisa javorovog sirupa tip 1B

Bolest urina mirisa javorovog sirupa je nasledni poremećaj kod koga organizam nije u stanju da obradi određene gradivne elemente proteina (aminokiseline) na odgovarajući način. Ovo oboljenje počinje u najranijem uzrastu, a karakteriše ga poteškoće pri hranjenju, povraćanje, manjak energije (letargija), epileptični napadi i zaostajanje u razvoju. Urin osoba sa ovim poremećajem ima karakterističan, slatkast miris koji podseća na zapaljeni karamel, te otuda potiče i naziv bolesti. Bolest urina mirisa javorovog sirupa može biti fatalna ukoliko se ne leči. Ovo oboljenje izazivaju mutacije na BCKDHB genu.

Generalizovana hipotonija, edem mozga, halucinacije, poremećaji rasta, ketoza, koma, hipoglikemija, laktatna acidoza, mentalna retardacija, pankreatitis, letargija, hipertoniya, povraćanje, ataksija, epileptični napadi, povišen nivo aminokiselina razgranatog lanca, problemi sa hranjenjem u periodu odojčeta.

Metilmalonička acidemija (vezana za MMAA)

Metilmalonička acidemija je nasledni poremećaj kod koga organizam nije u stanju da adekvatno obradi određene proteine i masti. Znaci i simptomi se obično javljaju u najranijem detinjstvu i kreću se od blagih do fatalnih. Obolela odojčad mogu da imaju povraćanje, dehidraciju, nizak mišićni tonus (hipotonija), zaostajanje u razvoju, letargiju, hepatomegaliju i neadekvatno napredovanje u težini. Dugoročne komplikacije mogu uključivati probleme sa hranjenjem, mentalnu retardaciju, hroničnu bolest bubrega i pankreatitis. Bez terapije ovo stanje može da dovede do kome i smrti u nekim slučajevima. Mutacije na MMAA genu izazivaju metilmaloničku acidemiju vezanu za MMAA. Metilmalonička

Generalizovana hipotonija, neadekvatno napredovanje u težini, ketonurija, metilmalonička acidurija, koma, neutropenija, tremor, pancitopenija, letargija, trombocitopenija, smanjena aktivnost metilmalnoil CoA mutaze, epileptični napadi, hepatomegalija, dehidracija, anemija, metilmalonička acidemija, ketoza, hiperamonemija, metabolička acidoza, povraćanje, hiperglicinemija, smanjen nivo adenzilkobalamina, opšte zaostajanje u razvoju, respiratorni distres, teškoće sa hranjenjem u periodu odojčeta.

acidemija se leči visoko kalorijskom dijetom sa niskim unosom proteina, određenim lekovima, antibioticima, a u nekim slučajevima i transplantacijom organa.

Multipli deficit sulfataze

Multipli deficit sulfataze je poremećaj skladištenja u lizozomima koji uglavnom zahvata mozak, kožu i skelet. Znaci i simptomi ovog stanja značajno variraju pa su ga istraživači podelili u tri tipa: neonatalni, kasni infantilni i juvenilni. Neonatalni tip predstavlja najteži oblik bolesti sa simptomima koji se javljaju ubrzo nakon rođenja. Kasni infantilni tip je najčešći oblik i obično se ispoljava kao progresivni gubitak mentalnih sposobnosti i pokretljivosti nakon perioda normalnog razvoja. Juvenilni tip je redak, sa sporom regresijom psihomotornog razvoja u srednjem ili kasnom detinjstvu. Očekivano trajanje života je skraćeno kod svih tipova. Multipli deficit sulfataze izazivaju mutacije na SUMF1 genu. Nasleđuje se autozomno recesivno. Ne postoji lek za multipli deficit sulfataze. Terapija uključuje fizikalni tretman i suportivne aktivnosti.

Grube crte lica, pljosnato lice, zamućenje rožnjače, periferna demijelinizacija, nepravilno formiranje kostiju, neonatalna hipotonija, povišen nivo proteina u likvoru, degeneracija mrežnjače, anteverzija nosnica, grčevi, „riblja koža“ (ihtioza), poremećaj sluha, visoko čelo, ataksija, nizak rast, periorbitalni edem, cerebelarna atrofija, hepatomegalija, široki palac, hipoplastična tela kičmenih pršljenova, demijelinizacija CNS-a, progresivni neurološki poremećaji, široki palac na nozi, istaknuto čelo, anomalije periventrikularne bele mase, ventrikulomegalija, hidrocefalus, mentalna retardacija, splenomegalija, cerebralna atrofija, mukopolisaharidurija, opšte zaostajanje u razvoju, hiperrefleksija donjih ekstremiteta.

Navaho neurohepatopatija (sindrom deplecije hepatocerebralne mitohondrijalne DNK vezan za MPV17)

Sindrom deplecije hepatocerebralne mitohondrijalne DNK vezan za MPV17 je nasledni poremećaj koji izaziva oboljenje jetre i neurološke tegobe. Znaci i simptomi ovog stanja počinju u ranom detinjstvu. Mnoga odojčad sa ovim oboljenjem pokazuju nagomilavanje mlečne kiseline u organizmu (laktatna acidoza) i nizak nivo šećera u krvi (hipoglikemija). Tokom prvih nedelja života razvija se oboljenje jetre koje brzo progredira u insuficijenciju jetre. Jetra je često uvećana (hepatomegalija), a ćelije

Generalizovana hipotonija, osteomijelitis zbog koga je neophodna amputacija zbog sporo zarastajućih fraktura, epizode nalik Rejevom sindromu, nistagmus, neadekvatno napredovanje u težini, fenotipska varijabilnost, mikrovezikularna hepatična steatoza, distonija, progresivna ataksija, ciroza, nizak rast, bezbolne frakture nakon povrede, hepatomegalija, distalna slabost mišića, pojava bolesti u odojaštvu, smanjenje broja perifernih mijelinskih nerava, povećana sklonost ka frakturama, oslabljene

jetre često imaju smanjenu sposobnost da oslobađaju tečni sadržaj bitan za varenje – žuč (holestaza). Retko, kod obolele dece se razvija karcinom jetre. Nakon razvoja bolesti jetre, mnoga obolela deca razvijaju neurološke probleme koji mogu da uključuju zaostajanje u razvoju, nizak tonus mišića (hipotonija) i oslabljen osećaj u udovima (periferna neuropatija). Osobe sa sindromom deplecije hepatocerebralne mitohondrijalne DNK vezanim za MPV17 obično žive do najviše do perioda ranog detinjstva.

Sindrom deplecije hepatocerebralne mitohondrijalne DNK vezan za MPV17 se najčešće viđa kod Navaho populacije na jugozapadu Sjedinjenih Američkih Država. U ovoj populaciji je stanje poznato kao Navaho neurohepatopatija. Ljudi sa Navaho neurohepatopatijom imaju tendenciju da žive duže nego oni sa sindromom deplecije hepatocerebralne mitohondrijalne DNK vezanim za MPV17. Uz gore opisane znake i simptome osobe sa Navaho neurohepatopatijom mogu da imaju neprilagođen osećaj za bol što može dovesti do bezbolnih fraktura kostiju i mutilacije prstiju šaka i stopala. Osobama sa Navaho neurohepatopatijom nekada nedostaje osećaj u prednjem omotaču oka (anestezija rožnjače) što može uzrokovati otvorene rane i ožiljke na rožnjači koji dovode do gubitka vida. Uzrok pojavljivanja ovih dodatnih znakova bolesti je nepoznat.

Neuronalna ceroidna lipofuscinoza (vezana za MFSD8) 7 (CLN7-NCL) je retko oboljenje koje zahvata nervni sistem. Znaci i Poremećaji spavanja, neurodegeneracija, slepilo, atrofija očnog živca, retinopatija, rapidno

simptomi ovog stanja se obično razvijaju u ranom detinjstvu (prosečan uzrast do 5 godina) i mogu da uključuju gubitak mišićne koordinacije (ataksija), epileptične napade koji ne reaguju na lekove, grčevnja mišića (mioklonus), poremećaj vida i regresiju u razvoju (gubitak ranije stečenih veština). CLN7-NCL uzrokuju mutacije na MFSD8 genu. Mogućnosti lečenja se svode na terapije koje mogu da pomognu kod nekih od simptoma.

progresivna, cerebelarna atrofija, juvenilni početak bolesti, gubitak vida, mentalno propadanje, generalizovani mioklonički napadi, kasni razvoj govora i jezika, pigmentna retinopatija, ataksija, cerebelarna atrofija, EEG anomalije, opšte zaostajanje u razvoju.

Nijmegenov sindrom nestabilnosti Nijmegenov sindrom nestabilnosti Prominentne jagodice, gliomi, je retko genetičko oboljenje koje se neurodegeneracija, prerana javlja na rođenju sa mikrocefalijom i ovarijalna insuficijencija, dismorfičnim crtama lica, a kasnije hidronefroza, sinuzitis, velike ušne postaje izraženije sa zaostajanjem šklojke, intrauterino zaostajanje u u rastu i kasnim komplikacijama, rastu, rascep gornje usne, kao što su maligniteti i infekcije. mikrognatija, mastoiditis, Kliničke manifestacije nisu disgamaglobulinemija, limfom, specifične i mogu biti različite meduloblastom, otitis media, težine. Do 20-te godine preko 40% trombocitopenija, analna stenoza, pacijenata razvija maligne bolesti. nizak rast, analna atrezija, koso Bolest izazivaju mutacije na NBN čelo, uzdignute palpebralne fisure, genu (8q21-q24) koje dovode do autoimuna hemolitička anemija, B stvaranja delimično funkcionalnih limfocitopenija, rekurentni bronhitis, fragmenata nibrina, proteina koji je rabdomiosarkom, mrlje boje bele uključen u popravku defekata na kafe, hiperaktivnost, mentalna dvostrukom lancu DNK. Ne postoji retardacija, progresivni vitiligo, specifična terapija za ovo oboljenje. rekurentne infekcije Zbog specifičnog defekta koji je u gastrointestinalnog trakta, osnovi deficijencije imunog sistema smanjenje broja T ćelija, hoanalna i senzitivnosti na infracrveno atrezija, dijareja, bronhiektazije, zračenje, potreban je dugačak nos, rekurentna multidisciplinarni pristup lečenju i pneumonija, rekurentne infekcije dugotrajno praćenje (maligniteti, urinarnog trakta, rascep nepca, imunodeficijencija, rast, mikrocefalija. hipergonadni hipogonadizam kod žena).

Deficit ornitin translokaze (Sindrom hiperornitinemija – hiperamonemija – homocitrulinurija)

Sindrom hiperornitinemija – hiperamonemija – homocitrulinurija(HHH), poznat i kao deficit ornitin translokaze je poremećaj ciklusa metabolizma uree koji karakteriše ili neonatalni početak bolesti koja se manifestuje

Morfološke anomalije piramidarnih puteva, patološki piramidarni znaci, hipopigmentacija fundusa, generalizovana hipotonija, hiperornitinemija, neadekvatno dobijanje na težini, akutni hepatitis, koma, varijabilnost fenotipa, akutna

letargijom, otežanim hranjenjem, povraćanjem, tahipneom ili, nešto češće, početak bolesti u periodu odojčeta, detinjstvu ili odrasloj dobi sa hroničnim neurokognitivnim deficitima, akutnom encefalopatijom i/ili hroničnom disfunkcijom jetre.

Početak bolesti može da varira od neonatalnog perioda do odraslog doba i uočava se širok fenotipski spektar bolesti. Neonatalno ispoljavanje bolesti obično počinje nekoliko dana nakon rođenja.

Pojava simptoma (od blagih do izraženih) kod većine pacijenata počinje u periodu odojčeta, detinjstvu ili odrasloj dobi. Pre postavljanja dijagnoze se često javlja netolerancija na hranu bogatu proteinima. HHH izazivaju mutacije na SLC25A15 genu. Terapija uključuje primenu niskoproteinske dijeta uz dodatak citrulina ili arginina. Kod rezistentnih slučajeva mogu biti neophodni natrijum benzoat i fenilbutirat radi kontrole nivoa amonijaka u plazmi.

Pacijente treba pratiti tokom stresnih perioda (npr. trudnoće, operacije, interkurentne infekcije) i pri uzimanju određenih lekova (npr. kortikosteroida), jer to može uzrokovati hiperamonemiju.

Hiperamonemična koma se tretira u tercijarnim zdravstvenim ustanovama gde se nivoi amonijaka u plazmi moraju sniziti (hemodijalizom ili hemofiltracijom), primeniti terapija čišćenja amonijaka, reverzija katabolizma (putem infuzija glukoze i lipida).

Posebne mere moraju biti preduzete da se smanji rizik od neurološkog oštećenja.

encefalopatija, klonus, letargija, smanjena brzina provodljivosti nerava, generalizovani mioklonički napadi, smanjena funkcija jetre, hepatomegalija, cerebralna kortikalna atrofija, loša koordinacija, zaostajanja u učenju, horioretinalna atrofija, hiperamonemija, mentalna retardacija, netolerancija proteina, spastična parapareza, poremećen osećaj vibracija, epizode povraćanja, opšte zaostajanje u razvoju.

Poremećaji biogeneze peroksizoma – spektar Zellweger sindroma (vezan za PEX1)

Zellweger sindrom predstavlja najtežu varijantu koja se viđa u poremećajima biogeneze peroksizoma, spektru Zellweger sindroma, a karakterišu je defekti neuronalne migracije u mozgu, dismorfične kraniofacijalne karakteristike, izražena hipotonija, neonatalni epileptični napadi i disfunkcija jetre. Početak bolesti je u neonatalnom periodu i pokazuje, kako malformacije organa nastale intrauterino, tako i progresivnu bolest usled tekuće disfunkcije peroksizoma. Stanja u Zellwegerovom spektru su izazvana mutacijama na bilo kom od barem 12 gena. Sindrom vezan za PEX1 je izazvan mutacijom na PEX1 genu. Ne postoji lek za ovaj sindrom. Za kontrolu napada se koriste standardni antiepileptici. Hepatična koagulopatija se leči dodavanjem vitamina K, dok holestaza može da zahteva suplementaciju svih vitamina koji se rastvaraju u mastima. Gastrostoma može biti neophodna da bi se obezbedio adekvatan unos kalorija. Treba ograničiti unos hrane bogate fitinskom kiselinom (npr. kravljeg mleka). Dodavanje žučnih kiselina, holinske i henodeoksiholinske kiseline može pomoći u lečenju bolesti jetre kod dece sa izraženom hepatopatijom. Kako pacijenti sa ovim sindromom ne mogu da vrše biosintezu DHA, nju takođe treba obezbediti.

Generalizovana hipotonija, zamućenje strome rožnjače, katarakta, nistagmus, visoko usko nepce, senzorneuralni gubitak sluha, hidronefroza, epikantus, hipospadija, aminoacidurija, brahituricefalija, epileptični napadi, tačkaste epifize, široko otvorene fontanele i suture, albuminurija, višak kože na vratu, heterogena, karlična prezentacija, renalne kortikalne mikrociste, hiporefleksija, pljosnata okcipitalna kost, makrocefalija, zakasnelo sazrevanje skeleta, protruzija jezika, heterotopija, teška mentalna retardacija, hipertrofija klitoris, anomalije heliksa, pljosnato lice, neadekvatno napredovanje u težini, ventrikularni septalni defekt, valgus laktova, bledilo optičkog diska, visoko čelo, kriptorhizam, mikorgnacija, glaukom, nosnice u anteverziji, polimikrogirija, aplazija/hipoplazija korpus kalozuma, progresivna mentalna retardacija, visok nivo masnih kiselina dugog lanca, pigmentna retinopatija, zvonasti grudni koš, hipoplazija pluća, uzdignuta palpebralna fisura, hepatomegalija, vertikalni talus, hipertelorizam, samo jedan poprečni nabor na dlanu, adrenalna hipoplazija, makroglosija, intrahepatična bilijarna disgenezija, perzistentni duktus arteriozus, subependimalna cista, posteriorno rotirane ušne školjke, abnormalni elektroretinogram, ovalno lice, Metatarsus adductus, produžena neonatalna žutica, ekvinovarus stopala, pljosnate jagodice, arefleksija, Brushfield mrlje, hipoplastični olfaktorni lobusi, ulnarna devijacija šaka.

Poremećaji biogeneze peroksizoma – spektar Zellweger sindroma (vezan za PEX2)

Zellweger sindrom predstavlja najtežu varijantu koja se viđa u poremećajima biogeneze peroksizoma, spektru Zellweger sindroma, a karakterišu je defekti neuronalne migracije u mozgu, dismorfične kraniofacijalne karakteristike, izražena hipotonija, neonatalni epileptični napadi i disfunkcija jetre. Početak bolesti je u neonatalnom periodu i pokazuje, kako malformacije organa nastale intrauterino, tako i progresivnu bolest usled tekuće disfunkcije peroksizoma. Stanja u Zellwegerovom spektru su izazvana mutacijama na bilo kom od barem 12 gena. Sindrom vezan za PEX2 je izazvan mutacijom na PEX2 genu. Ne postoji lek za ovaj sindrom. Za kontrolu napada se koriste standardni antiepileptici. Hepatična koagulopatija se leči dodavanjem vitamina K dok holestaza može da zahteva suplementaciju svih vitamina koji se rastvaraju u mastima. Gastrostoma može biti neophodna da bi se obezbedio adekvatan unos kalorija. Treba ograničiti unos hrane bogate fitinskom kiselinom (npr. kravljeg mleka). Dodavanje žučnih kiselina, holinske i henodeoksiholinske kiseline može pomoći u lečenju bolesti jetre kod dece sa izraženom hepatopatijom. Kako pacijenti sa ovim sindromom ne mogu da vrše biosintezu DHA, nju takođe treba obezbediti.

Generalizovana hipotonija, zamućenje strome rožnjače, katarakta, nistagmus, visoko usko nepce, senzorneuralni gubitak sluha, hidronefroza, epikantus, hipospadija, aminoacidurija, brahituricefalija, epileptični napadi, tačkaste epifize, široko otvorene fontanele i suture, albuminurija, višak kože na vratu, heterogena, karlična prezentacija, renalne kortikalne mikrociste, hiporefleksija, pljosnata okcipitalna kost, makrocefalija, zakasnelo sazrevanje skeleta, protruzija jezika, heterotopija, teška mentalna retardacija, hipertrofija klitoris, anomalije heliksa, pljosnato lice, neadekvatno napredovanje u težini, ventrikularni septalni defekt, valgus laktova, bledilo optičkog diska, visoko čelo, kriptorhizam, mikoragnacija, glaukom, nosnice u antevvertziji, polimikrogirija, aplazija/hipoplazija korpus kalozuma, progresivna mentalna retardacija, visok nivo masnih kiselina dugog lanca, pigmentna retinopatija, zvonasti grudni koš, hipoplazija pluća, uzdignuta palpebralna fisura, hepatomegalija, vertikalni talus, hipertelorizam, samo jedan poprečni nabor na dlanu, adrenalna hipoplazija, makroglosija, intrahepatična bilijarna disgenezija, perzistentni duktus arteriozus, subependimalna cista, posteriorno rotirane ušne školjke, abnormalni elektroretinogram, ovalno lice, Metatarsus adductus, produžena neonatalna žutica, ekvinovarus stopala, pljosnate jagodice, arefleksija, Brushfield mrlje, hipoplastični olfaktorni lobusi, ulnarna devijacija šaka.

Fenilketonurija

Fenilketonurija je nasledni poremećaj koji povećava količinu

Sindrom poremećaja pažnje i hiperaktivnosti, generalizovana

fenilalanina u krvi. Fenilalanin je aminokiselina, gradivni element proteina, a koja se unosi hranom. Ukoliko se bolest ne leči, fenilalanin se može nakupiti do opasnih razmera u organizmu. Znaci i simptomi variraju od blagih do izraženih. Najteži oblik ovog poremećaja je poznat kao klasična fenilketonurija. Bez terapije, obolelaca razvijaju trajni intelektualni deficit. Svetla koža i kosa, epileptični napadi, zaostajanje u razvoju, problemi sa ponašanjem i psihijatrijski poremećaji su takođe česti. Manje teški oblici ove bolesti koji se ponekad nazivaju varijanta PKU ili non-PKU hiperfenilalaninemija nose manji rizik od oštećenja mozga. Bebe koje rađaju majke sa fenilketonurijom, a koje više ne prate dijetu sa niskim unosom fenilalanina, imaju rizik da razviju intelektualni deficit jer su bile izložene velikoj količini fenilalanina pre rođenja. Bolest izazivaju mutacije na PAH genu. Najbolja terapija za PKU je dijeta sa niskoproteinskom ishranom.

hipopigmentacija, anksioznost, katarakta, depresivnost, suva koža, agresivno ponašanje, automutilacija, hiperfenilalaninemija, opsesivno kompulsivno ponašanje, ekcem, hiperfenilalaninemija, svetla kosa, epileptični napadi, psihoza, plave dužice, iritabilnost, hiperrefleksija, cerebralne kalcifikacije, mentalna retardacija, skleroderma, smanjena aktivnost fenilalanin hidrosilaze, mikrocefalija.

Pontocerebelarna hipoplazija tip 2E

Pontocerebelarna hipoplazija tip 2 je redak poremećaj koji utiče na razvoj mozga. Znaci i simptomi mogu varirati, a uključuju mikrocefaliju, zaostanak u razvoju sa deficitom u motornom razvoju, mentalnu retardaciju i poremećene pokrete (kao što su horea, distonija i spastičnost). Pacijenti mogu imati disfagiju (teškoće sa gutanjem), poremećaj vida, epileptične napade i nemogućnost da komuniciraju. Deca sa ovim stanjem često umiru pre 10-te godine, iako ima osoba koje su živele više od 20 godina. PCH2E izazivaju mutacije na genu VPS53 i nasleđuju se autozomno recesivno. Terapija je suportivna i

Osteoporoza, iritabilnost, neonatalna hipotonija, mentalna retardacija, cerebralna atrofija, spastična tetraplegija, progresivna mikrocefalija, hipoplazija korpus kalozuma, opistotonus, izražena mentalna retardacija, nizak rast, epileptični napadi, cerebelarna atrofija, fleksione kontrakture, skolioza, mikrocefalija, početak bolesti u najranijem uzrastu, opšte zaostajanje u razvoju.

bazira se na znacima i simptomima svakog pojedinačnog pacijenta.

Piknodizostoza

Piknodizostoza je genetska bolest lizozoma koju karakterišu nizak rast, povećana gustina kostiju (osteoskleroza / osteopetroza), i krte kosti. Druge karakteristike mogu da uključuju nerazvijenost vrhova prstiju sa malim ili odsutnim noktima, anomalije ključne kosti (klavikule), karakteristične crte lica koje uključuju veliku glavu sa malim licem i bradom, nerazvijene kosti lica, visoko čelo i zubne poremećaje. Piknodizostozu izazivaju mutacije na genu koji kodira enzim kapepsin K (CTSK) na hromozomu 1q21. Dijagnoza piknodizostoze se bazira na fizičkim karakteristikama i rendgenskim nalazima. Postoji i molekularno genetsko testiranje. Terapija treba da bude usmerena prema simptomima kod svakog pojedinačnog pacijenta i može uključivati ortopedsko praćenje, lečenje fraktura, odgovarajuću negu zuba i kraniofacijalne hirurške intervencije.

Osteolitički defekti distalnih falangi šaka, povećana gustina kostiju, grebenasti nokti, prominentni nos, hipodoncija, prominentna okcipitalna kost, poremećaj morfologije kostiju karličnog pojasa, odsustvo frontalnih sinusa, spondiloliza, mikrognatija, anomalije grudnog koša, prominentno čelo, suturne kosti, brahidaktilija, spondilolisteza, kasno izbijanje stalnih zuba, usko nepce, nizak rast, perzistencija mlečnih zuba, skolioza, zubni karijes, otvorene fontanele, kasno izbijanje mlečnih zuba.

Deficit piruvat dehidrogenaze (vezan za PDHB)

Deficit piruvat dehidrogenaze je metabolički poremećaj povezan sa defektima u funkciji mitohondrija u ćelijama, čime se smanjuje produkcija energije u organizmu. Progresivni neurološki simptomi obično počinju kod odojčadi, mada mogu biti vidljivi na rođenju ili se javiti kasnije u detinjstvu. Simptomi mogu da uključuju zaostajanje u razvoju, intermitentnu ataksiju, slab tonus mišića (hipotonija), poremećaje pokreta očiju ili epileptične napade. Teška letargija, poteškoće pri hranjenju i tahipneja (ubrzano disanje) se često javljaju, naročito u situacijama kada je oslabljen imunološki sistem i kada

Generalizovana hipotonija, laktatna acidioza.

je povećan unos ugljenih hidrata. Teško je predvideti prognozu, ali u većini slučajeva sa početkom bolesti u neonatalnom periodu ili periodu odojčeta prognoza je loša. Mutacije na PDHB genu su vrlo redak uzrok deficita piruvat dehidrogenaze. Uz lečenje acidoze i pružanje dodatne energije organizmu, terapija obično uključuje dodatke ishrani sa tiaminom, karnitinom i masnim kiselinama, iako se odgovor na ovu terapiju ne javlja kod svih pacijenata.

Distrofija mrežnjače: vezana za RLBP1 (distrofija retine Bothnia)

Bothnia distrofija retine je redak oblik distrofije mrežnjače koji se najčešće javlja u severnoj Švedskoj, a počinje u ranom detinjstvu noćnim slepilom i progresivnom makulopatijom sa pomećajem oštine vida, koja dovodi do slepila u odraslom dobu. Degeneracija retine, bez vidljivog formiranja koštanih spikula, praćena poremećajem vidnog polja i tipičnim prisustvom retinitis punctata albescens na zadnjem polu je takođe uočena. Ovo stanje izazivaju mutacije na genu RLBP1. Za sada nema dostupnih terapija za ovu bolest.

Abnormalni elektoretinogram, distrofija retine, niktalopija, degeneracija makule.

Pigmentni retinitis (vezan za DHDDS)

Pigmentni retinitis predstavlja grupu naslednih bolesti oka koje zahvataju deo oka osetljiv na svetlost (retinu – mrežnjaču). Ovo oboljenje dovodi do odumiranja ćelija mrežnjače, što izaziva progresivni gubitak vida. Prvi znak bolesti obično je noćno slepilo. Kako se bolest razvija oboleli razvijaju tunelski vid (gubitak perifernog vida), a na kraju i gubitak centralnog vida. Oboljenje mogu da izazovu mutacije bilo kog od barem 50 gena. Nasleđivanje može biti autozomno dominantno,

Distrofija štapića i čepića retine, cistoidni edem makule.

autozomno recesivno ili vezano za X hromozom. Bolest vezana za DHDDS je izazvana mutacijama gena DHDDS. Opcije lečenja za usporavanje progresije gubitka vida uključuju izbegavanje svetla, korišćenje pomagala za slabovidost i dodatak vitamina A. Istraživači rade na razvoju novih opcija lečenja kao što je genska terapija, transplantacija matičnih ćelija i prostetski implantati.

Sanfilipo sindrom tip D
(mukopolisaharidoza IIID)

Mukopolisaharidoza tip IIID (MPS IIID) je genetički poremećaj koji onemogućava telo da razloži velike molekule šećera koji se nazivaju glikozaminoglikani (GAG, ranije zvani mukopolisaharidi). Ljudi sa ovim oboljenjem ne mogu da razlože GAG zvani heparan-sulfat. Pacijenti mogu imati teške neurološke simptome koji uključuju progresivnu demenciju, agresivno ponašanje, hiperaktivnost, epileptične napade, gluvoću, gubitak vida i nemogućnost da spavaju više od nekoliko sati odjednom. MPS IIID izaziva izostanak ili nedovoljna količina enzima N-acetilglukozamin-6-sulfataze koja nastaje zbog mutacija na genu GNS. Ne postoji specifična terapija za ovo stanje. Većina ljudi sa MPS IIID dožive adolescenciju, a neki žive i duže.

Poremećaji spavanja, grube crte lica, zadebljala rebra, multipla dizostoza, gruba kosa, sinofris, nisko postavljene uši, prominentno čelo, rekurentne infekcije respiratornog trakta, nosnice u anteverziji, progresivni gubitak sluha, ćelijska metahromazija, epileptični napadi, fleksione kontrakture, hepatomegalija, asimetrična septalna hipertrofija, dizartrija, spljošten nosni greben, prominentno čelo, anomalije u rastu, ovoidna torakolumbalna pršljenska tela, hiperaktivnost, hirutizam, mentalna retardacija, splenomegalija, ukočenost zglobova, disfagija, široka usta, ekskrecija heparan-sulfata urinom, zadebljan vermilion donje usne, široke obrve, izostanak govora, dijareja, kratak vrat.

Srpasta anemija

Srpasta anemija je nasledni poremećaj koji utiče na hemoglobin, protein u crvenim krvnim zrnima koji prenosi kiseonik do različitih delova tela. Oboleli imaju mutacije u svakoj kopiji svojih HBB gena, jednog koji dovodi do toga da crvena krvna zrnca dobiju oblik „srpa“ ili „polumeseca“ i drugog koji je povezan sa beta talasemijom, poremećajem krvi koji smanjuje

Holelitijaza, povećana tendencija stvaranja srpastih crvenih krvnih zrnaca, bubrežna insuficijencija, hipoksemija, priapizam, rekurentne bakterijske infekcije, hemolitička anemija, leukocitoza, retinopatija, žutica, splenomegalija, uvećano srce, bol u stomaku, moždani udar, hepatomegalija, hematurija.

proizvodnju hemoglobina. Zavisno od mutacije za beta talasemiju, oboleli mogu da uopšte nemaju normalan hemoglobin („nulta beta talasemija“) ili da imaju smanjenu količinu normalnog hemoglobina („beta plus talasemija“). Prisustvo srpastih crvenih krvnih zrnaca, koja se često preuranjeno razlažu i mogu se zaglaviti u krvnim sudovima, u kombinaciji sa smanjenjem ili odsustvom zrelih crvenih krvnih zrnaca vodi do mnogih znakova i simptoma srpaste anemije. Karakteristike, koje mogu da uključuju anemiju (nizak broj crvenih krvnih zrnaca), ponavljane infekcije i česte epizode bolova, se uglavnom razvijaju u ranom detinjstvu i variraju u intenzitetu zavisno od količine normalnog hemoglobina koja se proizvodi. Terapija je suportivna i zavisi od znakova i simptoma kod svakog pojedinačnog pacijenta.

Sindrom Sjogren-Larson

Sindrom Sjogren-Larson (SLS) predstavlja naslednu grešku u metabolizmu lipida koju karakteriše kongenitalna ihtioza (suva, ljuuspasta koža), mentalna retardacija i spastičnost (krutost mišića i njihovi nevoljni grčevi). Ovaj sindrom izazivaju mutacije na genu zvanom FADH. Terapija je simptomatska.

Fotofobija, hipoplazija zubne gleđi, demijelinizacija CNS-a, mentalna retardacija, torakalna kifoza, opacifikacija epitela rožnjače, spastičnost, ihtioza, nizak rast, epileptični napadi, makularna degeneracija.

Tej-Saksova bolest

Tej-Saksova bolest je redak nasledni poremećaj koji izaziva progresivnu destrukciju nervnih ćelija u mozgu i kičmenoj moždini. Tej-Saks oboljenje izaziva odsustvo vitalnog enzima zvanog heksozaminidaza-A (HexA). Bez HexA, masne lipidne supstance, zvane GM2 gangliozidi, se abnormalno nakupljaju u ćelijama, naročito u nervnim ćelijama mozga.

Generalizovana hipotonija, slepilo, demencija, aspiracija, apatija, crvena tačka na makuli, epileptični napadi, psihomotorna retardacija, početak bolesti u periodu odojčeta, mišićna hipotonija, akumulacija GM2-gangliozida.

Njihovo dalje nagomilavanje
progresivno oštećuje ćelije.

Ašerov sindrom tip 1F

Ašerov sindrom je genetički poremećaj koga karakteriše senzorneuralni gubitak sluha ili gluvoća i progresivan gubitak vida usled pigmentnog retinitisa. Senzorneuralni gubitak sluha podrazumeva da je izazvan anomalijama unutrašnjeg uha. Pigmentni retinitis je bolest oka koja zahvata tkiva zadnje strane oka osetljiva na svetlost (mrežnjaču – retinu). Gubitak vida se javlja jer ćelije retine osetljive na svetlost polako propadaju. Počinje sa gubitkom noćnog vida, zatim se slepe tačke javljaju sa strane (periferno), a sa vremenom se uvećavaju i spajaju pa dovode do tunelskog vida (gubitak perifernog vida). U nekim slučajevima, vid se dalje remeti zamućenjem očnog sočiva (katarakta). Tri glavna tipa Ašerovog sindroma su opisana kao tip I, II i III. Različite tipove razlikuju njihova težina i uzrast u kome se javljaju znaci i simptomi. Ašerov sindrom tip 1F nastaje usled mutacija na genu PCDH15. Terapija za gubitak sluha može uključiti slušni aparat ili operaciju za ugradnju kohlearnog implanta.

Motorni zaostatak u razvoju.
Distrofija štapića i čepića retine,
kongenitalni senzorneuralni
poremećaj sluha.