



Dismorfija i razvojne anomalije zbog nasljednih metaboličkih bolesti

Dysmorphia and developmental anomalies in the inborn errors of metabolism

Sanda Huljev Frković^{1,2}

¹Zavod za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

DISMORFIJA, NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI, PRIROĐENE ANOMALIJE, GENETIKA

Keywords

DYSMORPHIA, INBORN METABOLISM ERRORS, CONGENITAL ABNORMALITIES, GENETICS

SAŽETAK. Dismorfologija je dio kliničke genetike koji proučava odstupanje od uobičajene morfologije u populaciji koristeći specifična obilježja u dijagnostici i otkrivanju sindromskih poremećaja. Dismorfične crte lica i prirodne razvojne anomalije drugih organa mogu biti vidljive pri rođenju ili se uočavaju u kasnijem životnom periodu. Iako pri razmatranju dismorfije kod nekog bolesnika obično prvo ne razmišljamo o nasljednim metaboličkim bolestima, prepoznavanje specifičnog fenotipa vezanog uz ovu skupinu bolesti može biti važan dijagnostički trag, osobito kada su prisutni i drugi simptomi kao što su različita neurološka odstupanja, abnormalnosti skeleta, bolesti jetre, zastoj u razvoju, kardiomiopatije ili abnormalnosti oka. Spoznaja o prisutnosti fizičkih odstupanja kod nasljednih metaboličkih bolesti i primjeri bolesti prikazani u tekstu važni su jer premošćuju tradicionalne podjele te povezuju dismorfologiju i metabolizam.

SUMMARY. Dysmorphology is a part of genetics that studies the deviation from normal morphology in a population using dysmorphic features in the diagnostic workup and delineation of syndromic disorders. Dysmorphic features of the face and congenital anomalies of other organs can be recognized at birth or later in life. Although considering dysmorphia in a patient, we usually do not first think of inherited metabolic diseases, identification of specific phenotypic features can be an important diagnostic clue for many inherited metabolic diseases, especially when they are associated with other symptoms, including neurological problems, skeletal abnormalities, liver disease, developmental delay, cardiomyopathy, or ocular abnormalities. Knowledge about the physical deviations in inherited metabolic diseases and the examples presented in the text are important because they bridge traditional divisions and connect dysmorphology and metabolism.

Premda su nasljedne metaboličke bolesti (NMB) pojedinačno rijetke, zajedno predstavljaju skupinu bolesti koje se javljaju u 1 od 2.500 živorođenih.¹ Ove bolesti obično ne povezujemo s višestrukim prirođenim anomalijama i dismorfijom, ali treba znati da neke od njih karakterizira specifičan obrazac fenotipskih obilježja i prirodnih razvojnih anomalija. Stoga pri evaluaciji djeteta koje je upućeno na obradu radi dismorfije ili neke prirodne anomalije treba razmišljati i o NMB-u.² Također treba imati na umu da se ove bolesti mogu prezentirati u bilo kojoj životnoj dobi. Najčešće se nasljeđuju po obrascu autosomno recesivnog nasljeđivanja, rjeđe su u pitanju X-vezane ili autosomno dominantne bolesti.¹ Tekstom su obuhvaćene različite grupe poremećaja iz ove velike skupine nasljednih bolesti kod kojih postoje specifične fizičke osobine temeljem kojih je moguće postaviti dijagnozu NMB-a.

Lizosomske bolesti uzrokuje poremećaj razgradnje makromolekula u lizosomima, bilo zbog disfunkcije enzima ili mehanizma prijenosa iz lizosoma u citosol, uz posljedično taloženje nerazgrađenih makromolekula u lizosomima različitih organa, zbog čega se ove bolesti nazivaju bolesti nakupljanja ili bolest taloženja (*teaurizmoze*).³ Iz ove skupine NMB-a specifične fenotipske karakteristike imaju mukopolisaharidoze i oligosaharidoze.

Mukopolisaharidoze (MPS) su skupina bolesti nakupljanja s multiorganskom simptomatologijom koje nastaju zbog manjka ili smanjene funkcije nekog od lizosomskih enzima uključenih u razgradnju glikozaminoglikana u različitim tkivima.³ Incidencija svih tipova je oko 1 na 20.000 živorođenih, a klinički se razlikuju ovisno o specifičnom nedostatku enzima i glikozaminoglikanu koji se taloži, temeljem čega se dijele na tipove I II, III, IV (A ili B), VI, VII i IX.^{3,4} Važno je naglasiti da je riječ je o progresivnim poremećajima, kod kojih pacijenti izgledaju zdravo pri rođenju. Klinička slika se počinje očitovati obično krajem prve godine života, a prepoznatljiva postaje u drugoj ili trećoj godini. Glavni simptomi MPS-a su makrokranija, grube crte lica, čvrsta i gusta kosa, zadebljana, neelastična koža, povećanje jetre i slezene, bolest srca, pojava hernija, kifoskolioza, zamućenje rožnice, hirzutizam, intelektualno zaostajanje i poremećaj rasta i razvoja kostiju poznat kao *dysostosis multiplex*.^{4,5} Ovaj izraz koristi se za skup radioloških karakteristika kod

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Sanda Huljev Frković, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-1513-2965>
Zavod za genetiku i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb,
Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: sanda.huljev@gmail.com

MPS-a koje čine hipoplazija kralježaka, povećana lubanja, hipoplastične epifize, distalno široke metakarpalne kosti, zadebljanje rebra uz specifičnu torakolumbalnu kifoza i gibus kralježnice.⁶ Klinički se najranije prezentira MPS I (Hurlerov sindrom) s ingvinalnim hernijama, učestalim respiratornim infekcijama, otitisom i organomegalijom koji se javljaju u prvih šest mjeseci života. Od šestog do dvanaestog mjeseca života kod ove se dojenčadi vrlo često javlja gibus (torakolumbalna kifoza), šum na srcu, umbikalna kila, blaga hipotonija i zastoj u rastu te grubi izgled lica. Bolesnici s MPS IV imaju rani skeletni fenotip s pojavom displazije kukova u prvim mjesecima života i anomalijom prsnog koša (*pectus carinatum*) u prvih 12 – 18 mjeseci.⁴ Tipične grube crte lica predstavljaju simptom MPS-a koji se obično javlja kasnije, a čine ga naglašene čeonke kosti i supraorbitalni lukovi, širok korijen nosa, široke nosnice, puna usta i obrazi, velik jezik uz otvorena usta i hipertrofija gingive. Različiti tipovi MPS-a imaju sličnu kliničku sliku, ali neki tipovi imaju specifične značajke kao što su teška neurološka slika uz blaži somatski fenotip u MPS-u III, spomenuti izraženo koštani fenotip i očuvan intelekt u MPS-u IV ili neimuni fetalni hidrops u MPS-u VII koji se opisuje u oko 40% pacijenata s ovim tipom bolesti.⁴ Svi tipovi MPS-a nasljeđuju se autosomno recesivno, osim tipa II koji se nasljeđuje X-vezano.³

Oligosaharidoze su nasljedni metabolički poremećaji koji nastaju zbog odsutnosti ili gubitka funkcije jednog od enzima uključenih u razgradnju oligosaharidnih komponenti glikoproteina. Rezultat je abnormalno nakupljanje intermedijarnih oligosaharida u tkivima i tjelesnim tekućinama te njihovo izlučivanje urinom. Klinički nalikuju MPS-u, s grubim crtama lica, hepatomegalijom, deformitetima skeleta i razvojnim zaostajanjem. Rana prezentacija u vidu fetalnog hidropsa ili neonatalne kardiomiopatije češća je kod oligosaharidoza nego kod MPS-a. Glavni poremećaji iz ove skupine su fukozidoza, α -manozidoza, β -manozidoza, aspartilglukozaminurija (ranije mukolipidoza tipa 1), mukolipidoza tipa 2, mukolipidoza tipa 3 i druge. Sve se oligosaharidoze nasljeđuju autosomno recesivno.^{3,7}

Peroksisomski poremećaji su heterogena skupina NMB-a uzrokovanih oštećenjem biogeneze peroksisoma ili jedne od njihovih metaboličkih funkcija. Stoga se ove bolesti s obzirom na mehanizam nastanka klasificiraju u dvije glavne grupe: defekti u biogenezi peroksisoma i bolesti zbog nedostatka jednog od peroksisomskih enzima.^{3,8}

Grupu poremećaja biogeneze peroksisoma, čiji se simptomi javljaju u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi, najbolje predstavlja Zellwegerov sindrom (ZS) prvi put opisan 1964. godine. Klasična klinička slika ZS-a, koji predstavlja teški klinički oblik bolesti, čini dio tzv. Zellwegerovog spektra poremećaja (ZSD), koji uključuje neonatalnu adrenoleukodistrofiju (NALD),

infantilnu Refsumovu bolest (IRD) i točkastu rizomeličnu hondrodisplaziju.⁸ Svi poremećaji iz spektra nastaju zbog mutacije u jednom od gena ZSD – PEX, a nasljeđuju se autosomno recesivno.^{8,9} Kod teških oblika bolesti, simptomi se javljaju u novorođenačkoj dobi. Oboljela novorođenčad sa ZS-om su hipotonična, teško se hrane i imaju prepoznatljive fenotipske karakteristike: makrocefaliju, široko otvorenu veliku fontanelu, visoko čelo, ravno lice, širi korijen nosa, epikanthus, antevertirane nosnice, displastične uške, višak kože na vratu. U dijela bolesnika prisutne su radiološki vidljive točkaste kalcifikacije oko velikih zglobova i epifiza (*chondrodysplasia punctata*). Na oku se obično otkrije katarakta, na bubrežima mogu biti prisutne ciste. Na mozgu se slikovim pretragama uočavaju poremećaji migracije neurona povezani s cerebralnim napadajima. Često je prisutna i jetrena bolest. Djeca s teškim oblicima ZSD-a obično umiru tijekom prve godine života.^{3,8,9} Rizomeličnu točkastu hondrodisplaziju tipa 1 u težoj formi bolesti karakterizira proksimalno skraćanje nadlaktica i natkoljenica, prenatalni i postnatalni zastoj rasta, *chondrodysplasia punctata* uz rascjeppe tijela kralješaka, katarakta i znatno razvojno odstupanje. Većina pogođene djece umire rano u djetinjstvu. U blagoj formi bolesti prisutna je kongenitalna katarakta ili se katarakta razvija tijekom djetinjstva, hondrodisplazija koja se očituje samo u vidu blagih promjena epifiza, varijabilno prisutna rizomelija i blaže zaostajanje u rastu i razvoju.¹⁰

Drugu skupinu peroksisomskih poremećaja čine bolesti zbog nedostatka jednog od peroksisomskih enzima. Među njima neki mogu imati fenotip sličan ZS-u, kao što je manjak bifunkcionalnog proteina, a drugi različite kliničke slike s početkom u kasnijoj životnoj dobi i pretežno neurološkom simptomatologijom, kao što su Refsumova bolest i X-vezana adrenoleukodistrofija, koja predstavlja najčešću peroksisomsku bolest i jedina se nasljeđuje X-vezano.^{3,5}

Malformacijski sindromi uzrokovani poremećajem biosinteze kolesterola. Kolesterol ima ulogu važnu ulogu u rastu i razvoju. Osim što je glavni membranski lipid, važan u izgradnji mijelina, sintezi žučnih kiselina i steroidnih hormona, kolesterol je neophodan i za normalnu organogenezu kralježnjaka s obzirom na njegovu vezu sa signalnim putem u embriogenezi iznimno važnih *hedgehog* proteina.^{3,11} Tkiva ljudskog fetusa ovisna su o endogenoj sintezi kolesterola, čemu pridonosi i krvno-moždana barijera. Prirodne greške u sintezi dovode do manjka kolesterola i povećanih razina potencijalno bioaktivnih ili toksičnih prekursora. Ovisnost fetalnog razvoja o endogenoj sintezi kolesterola objašnjava povezanost poremećaja biosinteze kolesterola s kliničkom slikom višestrukih anomalija različitih organskih sustava.^{11,12}

Smith-Lemli-Opitzov sindrom (SLOS) najčešći je poremećaj iz ove skupine, a uzrokuje ga nedostatak

enzima 7-dehidrokolesterol reduktaze koji katalizira zadnji korak u sintezi kolesterola. Otkriće uzroka ovog sindroma učinilo ga je prvim metaboličkim sindromom s višestrukim kongenitalnim malformacijama.¹³ Javlja se s učestalošću od oko 1 : 50.000 živorođenih, a nasljeđuje se autosomno recesivno.^{11,14} Karakterizira ga prenatalni i postnatalni zastoj u rastu, mikrocefalija, umjerena do teška intelektualna onesposobljenost te višestruke, veće i manje prirodene anomalije. Klinički spektar je širok. Opisani su pojedinci s normalnim razvojem ili samo blagim smetnjama u učenju i ponašanju te manjim anomalijama. U najtežim slučajevima moguća je intrauterina smrt ili smrt djeteta po rođenju uzrokovana značajnim razvojnim anomalijama.¹¹ Tipična kraniofacijalna obilježja uz mikrocefaliju čine usko čelo, obostrani epikantus, ptoza kapaka, mala mandibula, kratak nos s antevertiranim nosnicama. Facijalni fenotip mijenja se s dobi i manje je izražen kod odraslih.^{5,14} Uz navedena obilježja, fenotip može uključivati rascjep nepca ili uvulu bifidu, prirodene srčane greške, slabije razvijeno spolovilo u muških pacijenata (od hipospadije do dvosmislenog spolovila), postaksijalnu polidaktiliju, sindaktiliju drugog i trećeg prsta na stopalima te razvojne anomalije mozga (holoprocencefalija, ageneza korpusa kalozuma).^{5,11} Sindaktilija drugog i trećeg nožnog prsta prisutna je u gotovo svih pacijenata, te iako se smatra čestom minor anomalijom u populaciji, s obzirom na širok fenotipski spektar bolesti i u kombinaciji s drugim malformacijama, poremećajima ponašanja ili kognitivnim problemima trebala bi usmjeriti kliničara i na promišljanje o ovom sindromu.¹¹ Uz navedene fenotipske karakteristike i razvojno odstupanje kod SLOS-a su česti i fotosjetljivost, razdražljivost (posebno u ranoj dobi), problemi spavanja i poteškoće iz spektra autizma.^{11,14}

Desmosteroloza i latosteroloza su dva vrlo rijetka autosomno recesivna sindroma čija se klinička slika preklapa sa SLOS-om, te se stoga nazivaju i sindromima sličnim SLOS-u.¹¹

Conradi-Hünemannov sindrom (CDPX2), točkasta hondrodisplazija tipa 2 rijedak je, X-vezani poremećaj, povezan s kožnim, skeletnim i oftalmološkim anomalijama. Oko 95% živorođenih osoba s CDPX2 ženskog su spola, dok je bolest često smrtonosna za muške fetuse. Opisani oboljeli muškarci imaju kariotip 47,XXY ili mozaičnu formu bolesti.¹⁵ Bolest karakterizira zaostatak u rastu, naglašeno čelo, uleknut korijen nosa, rijetke i asimetrične obrve i trepavice, *chondrodysplasia punctata*, asimetrično rizomelično skraćivanje udova, skolioza, linearna ili mrljasta ihtioza u novorođenčadi, kasnija pojava linearnih ili vijugavih atrofičnih mrlja koje zahvaćaju folikule dlake (folikularna atrofodermija), gruba dlaka s ožiljnom alopecijom i katarakta. Bolest uzrokuju mutacije u genu EBP koji kodira sterol-delta(8)-delta(7) izomerazu (protein koji veže emopamil).^{11,16,17}

Kongenitalna hemidisplazija s ihtioziformnom eritrodermijom i defektima udova ili sindrom CHILD rijedak je X-vezano dominantni poremećaj koji se javlja u 1 na 100.000 živorođenih. Većina preživjelih pacijenata ženskog su spola, budući da ovaj sindrom često uzrokuje intrauterinu smrt muških fetusa. Obilježje sindroma CHILD prisutnost je jednostranih ihtioziformnih kožnih lezija i ipsilateralnih defekata udova. Kožne lezije obično zahvaćaju jednu stranu tijela, s oštrom demarkacijskom linijom na središnjoj liniji. Sindrom CHILD uzrokovan je mutacijom u genu NSDHL koji kodira 3- β -hidrosteroid dehidrogenazu.¹⁸

Greenbergova displazija ili HEM koštana displazija (engl. *Hydrops-ectopic calcification-moth-eaten*) iznimno je rijetka, autosomno recesivna, prenatalno letalna koštana displazija koja pripada skupini poremećaja biosinteze kolesterola, a uzrokovana je bialelnim patogenim varijantama u genu za lamin B receptor (LBR). Obilježava je neimuni fetalni hidrops, kratki udovi i poremećaj hondro-osalne kalcifikacije.¹⁹

Prirođeni poremećaji glikozilacije ili CDG-sindromi (engl. *congenital disorders of glycosylation*) skupina su nasljednih poremećaja u sintezi i vezanju glikana na glikoproteine i glikolipide. Ovisno o zahvaćenom sintetskom putu, brojni entiteti iz ove skupine dijele se na poremećaje N-glikozilacije proteina, poremećaje O-glikozilacije proteina, poremećaje glikolipida i glikozilfosfatidilinozitola te na miješane poremećaje glikozilacije.^{3,20} Kliničke manifestacije ovih poremećaja vrlo su varijabilne, od letalnih oblika s početkom u novorođenačkoj dobi do gotovo asimptomatskih slučajeva u odraslih. Najčešće manifestacije su kašnjenje u razvoju, hipotonija i druga neurološka odstupanja, hepatopatija, imunološki poremećaji, poremećaj koagulacije, dismorfija. Do danas je oko 160 gena povezano s više od 190 fenotipova ovih poremećaja koji se nasljeđuju uglavnom autosomno recesivno, u 7% slučajeva autosomno dominantno, a u 6% X-vezano.²¹ Ranije klasificirani prema obrascima analize izoformi transferina, od 2009. godine, zahvaljujući molekularnoj dijagnostici, u nomenklaturi ovih poremećaja koristi se naziv zahvaćenog gena nakon čega slijedi polvaka (-) i kratica CDG (primjerice PMM2-CDG).²⁰

Poremećaji N-glikozilacije čine najzastupljeniju CDG podskupinu. To su multisistemske bolesti s predominantno neurološkom simptomatologijom i dobro poznatim fenotipom. Najčešći poremećaj N-glikozilacije i najčešći CDG poremećaj jest CDG sindrom tipa 1A ili PMM2-CDG, uzrokovan manjkom fosfomanomutaze. Fenotipski su prisutne antimongoloidno položene oči, strabizam (u oko 70% zahvaćenih), velike displastične uške, uvučene prsne bradavice, naglašeni masni jastučići na stražnjici i bokovima (vidljivo u 25 – 50% bolesnika), prominentna brada.¹⁹ Uz navedenu dismorfiju, ovi bolesnici u novorođenačkoj i dojenačkoj

koj dobi imaju hipotoniju, zaostajanje u rastu i razvoju, hepatopatiju, kardiomiopatiju, cerebelarnu hipoplaziju, proteinuriju, hipoalbuminemiju, poremećaje koagulacije, izljeve i generalizirane edeme. U djetinjstvu mogu razviti epizode i napadaje slične moždanom udaru, kasnije se javlja pigmentni retinitis, periferne neuropatija, a kod djevojaka izostanak puberteta.^{3,5} Kod CDG-a tipa 1C ili ALG6-CDG, uzrokovanog nedostatkom glukoziltransferaze 1, opisuje se fenotip koji je sličan, ali blaži od PMM2-CDG-a. Pacijenti s ALG6-CDG-om imaju zaostajanje u razvoju, cerebralne napadaje, strabizam, ataksiju, koagulopatiju i dismorfiju lica s nisko položenim ušima, hipertelorizmom i makroglosijom te skeletna odstupanja poput brahidaktilije, anomalija prstiju i skolioze.

Poremećaji O-glikozilacije povezani su i s defektima neuronske migracije, uključujući lisencefaliju, polimikrogiriju, shizencefaliju i neuronsku heterotopiju. Najčešći je poremećaj stvaranja O-manozilglikana koji se očituje kao kongenitalna mišićna distrofija s anomalijama oka i mozga iz skupine distroglikanopatija.³ Dio poremećaja O-glikozilacije ima fenotip skeletnih displazija ili bolesti vezivnog tkiva zbog poremećaja stvaranja glikozaminoglikana. Oboljeli pacijenti uz neurološke simptome imaju različite abnormalnosti mišićno-koštanog sustava, kože i zglobova, npr. labavost zglobova, višestruke egzostoze, hondro/osteosarkome ili oblik Ehlers-Danlosovog sindroma. Prenatalno, CDG sindromi se mogu manifestirati po tipu neimunoga fetalnog hidropsa s lošom prognozom, polihidramnijem ili prenatalno vidljivom cerebelarnom hipoplazijom ili deformitetima kostiju.^{22,23}

Mutacije gena u putu biosinteze glikozilfosfatidilinozitolita (GPI) skupina su poremećaja glikozilacije koji utječu na biosintezu glikolipida i uzrokuju višestruke kongenitalne anomalije, razvojno zaostajanje i epilepsiju. Najbolje opisani defekt biosinteze GPI-ja je X-vezani nedostatak fosfatidilinozitol glikana klase A (PIGA), koji karakterizira epilepsija, hipotonija, razvojne anomalije mozga i dismorfija lica (grube crte lica, hipertelorizam, antevertirane nosnice mikrognatija). Bolesnici također mogu imati različite bolesti kože, jetre, srca i bubrega, a fenotip i klinička slika do sada opisanih pacijenata varira te predstavlja fenotipski spektar.²⁴

Poremećaj membranskog transporta – Menkesova bolest, zajedno sa sindromom okcipitalnog roga (OHS) i distalnom motornom neuropatijom (DMN), predstavlja X-vezano recesivno nasljedne bolesti uzrokovane patogenim varijantama u genu ATP7A. Ovaj gen kodira ATPazu za prijenos bakra, a njegove mutacije rezultiraju poremećajem distribucije bakra u pojedinim organima uz specifične simptome.^{3,25} Klasičnu Menkesovu bolest karakteriziraju simptomi u muškog djeteta u dobi između šestog i dvanaestog tjedna života u smislu zastoja u razvoju, hipotonije i pojave cerebralnih napadaja. Fenotipski, vidljive su tipične promjene

na kosi: dlake na tjemenu i obrvama su kratke, rijetke, grube, uvrnute i često slabo pigmentirane. Kosa je kraća, lomljiva i specifične strukture – podsjeća na pribor za čišćenje od čelične vune. Svjetlosna mikroskopska analiza dlake otkriva dlake uvijene za 180° (tzv. *pili torti*) te poprečno i uzdužno prelomljene vlasi. Lice je opuštenih obraza, pojačana je rastezljivost kože na trupu, u aksilama i na vratu. Čest je deformitet prsnog koša tipa *pectus excavatum*. Kod OHS-a postoje klinički kalcifikati na mjestu hvatišta trapeznog mišića i sternokleidomastoidnog mišića na zatiljnu kost. Ove kalcifikacije mogu biti klinički opipljive ili vidljive na rendgenskim snimkama lubanje. Mogu se, kao i kod Menkesove bolesti, zamijetiti laksitet kože i zglobova te ingvinalne hernije. Muškarci s Menkesovom bolešću i OHS-om imaju značajno snižene koncentracije bakra i ceruloplazmina u krvi. Učestalost Menkesove bolesti je od 1 : 50.000 do 1 : 250.000 živorođene muške djece, a u trećini slučajeva u pitanju je novonastala mutacija.

Uz metaboličke bolesti navedene po skupinama vrijedno je istaknuti i još neke poremećaje koji mogu imati specifična fenotipska obilježja. Klasičnu homocistinuriju, bolest uzrokovanu nedostatkom cistationin β -sintaze (CBS), karakterizira zahvaćenost oka (ektopija leće i/ili teška kratkovidnost), koštanog sustava, tromboembolije i odstupanje u razvoju. Klinički je bolest vrlo varijabilna, ne moraju biti prisutni svi navedeni elementi bolesti, može se otkriti tek u odrasloj dobi nakon tromboembolijskog incidenta. Fenotipski ovi pacijenti mogu imati imaju marfanoidan habitus, vrlo su visoki, imaju dugačke udove, skoliozu i anomaliju prsnog koša tipa *pectus excavatum*. Nije pristna hiperomobilnost zglobova.^{3,26}

Fizičke abnormalnosti mogu biti prisutne i kod nekih mitohondrijskih poremećaja. Primjerice, pacijenti s primarnim nedostatkom kompleksa piruvat dehidrogenaze uz tipična neurološka i metabolička odstupanja mogu imati dismorfiju u vidu dugačkog filtruma, tanke gornje usne i nisko postavljene uši.^{5,27}

Dismorfija lica i prirodne anomalije u djeteta moguće su posljedice i nekontrolirane fenilketonurije majke. Sindrom majčine fenilketonurije primjer je toksične embriopatije koja rezultira intrauterinim i postnatalnim zastojem u rastu, mikrocefalijom, intelektualnim odstupanjem, dismorfijom i mogućim prirođenim srčanim greškama tipa Fallotove tetralogije, VSD-a ili pregrađene desne klijetke (DCRV, *double-chambered right ventricle*). Fenotipske značajke čine sitne oči, ptoza kapaka, epikantalni nabori, širok i ravan korijen nosa, nerazvijen filtrum, visoko nepce, antevertirane nosnice, mikrognatija, displastične uške.^{3,28}

Zaključak

Nasljedne bolesti metabolizma mogu biti uzrok dismorfije i višestrukih prirođenih anomalija. Metabolički poremećaji koje obično povezujemo s dismorfijom

jesu mukopolisaharidoze, ali pri procjeni djeteta sa specifičnim fenotipskim obilježjima ne trebamo smetnuti s uma niti ostale bolesti iz ove velike skupine. Pri tom je uvijek potrebno uzeti detaljne anamnestičke podatke, pregledati pacijenta u cijelosti, provesti antropometrijska mjerenja, procijeniti je li neko zamijećeno obilježje minor anomalija prisutno u obitelji ili je važno u smislu daljnje dijagnostike i evaluacije, osobito ako je udruženo s drugim simptomima uključujući neurološke probleme, skeletne abnormalnosti, bolesti jetre, zastoj u razvoju, kardiomiopatije ili oftalmološke manifestacije.

LITERATURA

- Jeanmonod R, Asuka E, Jeanmonod D. Inborn Errors of Metabolism. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459183/>.
- Coman D, McGill J, Savarirayan R. Dysmorphism and the inborn errors of metabolism: The importance of the paediatrician. *Perinatology*. 2008;10:1–22.
- Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, Barić I, ur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016, str. 127–93.
- Galimberti C, Madeo A, Di Rocco M, Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):133. doi: 10.1186/s13052-018-0550-5.
- Moog U, Zschocke J, Grünewald S. Physical abnormalities in metabolic diseases. U: Hoffmann GE, Zschocke J, Nyhan WL, ur. *Inherited Metabolic Diseases*. Berlin – Heidelberg: Springer Verlag; 2000, str. 219–32.
- White KK. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(Suppl 5):v26–33. doi: 10.1093/rheumatology/ker393.
- Bonesso L, Piraud M, Caruba C, Van Obberghen E, Mengual R, Hinault C. Fast urinary screening of oligosaccharidoses by MALDI-TOF/TOF mass spectrometry. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:19. doi: 10.1186/1750-1172-9-19.
- Steinberg SJ, Raymond GV, Braverman NE i sur. Zellweger Spectrum Disorder. 2003 Dec 12 [Updated 2020 Oct 29]. U: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM i sur, ur. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1448/>.
- Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM i sur. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab*. 2016;117:313–21. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.12.009.
- Braverman N, Chen L, Lin P, Obie C, Steel G, Douglas P i sur. Mutation analysis of PEX7 in 60 probands with rhizomelic chondrodysplasia punctata and functional correlations of genotype with phenotype. *Hum Mutat*. 2002;20:284–97. doi: 10.1002/humu.10124.
- Porter FD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. *J Lipid Res*. 2011;52:6–34. doi: 10.1194/jlr.R009548.
- Tint GS, Yu H, Shang Q, Xu G, Patel SB. The use of the Dhcr7 knockout mouse to accurately determine the origin of fetal sterols. *J Lipid Res*. 2006;47:1535–41. doi: 10.1194/jlr.M601041-JLR200.
- Online Mendelian Inheritance in Man*. MIM #270400 Smith-Lemli-Opitz Syndrome; SLOS. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. <https://omim.org/> [Pristupljeno 18. siječnja 2024.].
- Ryan AK, Bartlett K, Clayton P, Eaton S, Mills L, Donnai D i sur. Smith-Lemli-Opitz syndrome: a variable clinical and biochemical phenotype. *J Med Genet*. 1998;35:558–65.
- Aughton DJ, Kelley RI, Metznerberg A, Pureza V, Pauli RM. X-linked dominant chondrodysplasia punctata (CDPX2) caused by single gene mosaicism in a male. *Am J Med Genet A*. 2003;116A:255–60.
- Herman GE. X-Linked dominant disorders of cholesterol biosynthesis in man and mouse. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1529:357–73.
- Kumble S, Savarirayan R. Chondrodysplasia Punctata 2, X-Linked. 2011 May 31 [Updated 2020 Jan 9]. U: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM i sur., ur. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55062/>.
- Ramphul K, Kota V, Sathe NC i sur. CHILD Syndrome. [Updated 2024 Feb 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507813/>.
- Waterham HR, Koster J, Mooyer P, Noort GV, Kelley RI, Wilcox WR i sur. Autosomal recessive HEM/Greenberg skeletal dysplasia is caused by 3 beta-hydroxysterol delta 14-reductase deficiency due to mutations in the lamin B receptor gene. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1013–7. doi: 10.1086/373938.
- Chang IJ, He M, Lam CT. Congenital disorders of glycosylation. *Ann Transl Med*. 2018;6:477. doi: 10.21037/atm.2018.10.45.
- Francisco R, Brasil S, Poejo J, Jaeken J, Pascoal C, Videira PA i sur. Congenital disorders of glycosylation (CDG): state of the art in 2022. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:329. doi: 10.1186/s13023-023-02879-z.
- Lipiński P, Tylki-Szymańska A. Congenital Disorders of Glycosylation: What Clinicians Need to Know? *Front Pediatr*. 2021;9:715151. doi: 10.3389/fped.2021.715151.
- Monticelli M, D'Onofrio T, Jaeken J, Morava E, Andreotti G, Cubellis MV. Congenital disorders of glycosylation: narration of a story through its patents. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:247. doi: 10.1186/s13023-023-02852-w.
- Cash SJ, McGue BP, Reynolds TS, Crist ER. PIGA related disorder as a range of phenotypes rather than two distinct subtypes. *Brain Dev*. 2020;42:205–10. doi: 10.1016/j.braindev.2019.10.002.
- Ramani PK, Parayil Sankaran B. Menkes Disease. [Updated 2023 Nov 14]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560917/>.
- Morris AA, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB i sur. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2017;40:49–74. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0.
- Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, Shuster J, Stacpoole PW. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab*. 2012;106:385–94. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.03.017.
- Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:374–82. doi: 10.3945/ajcn.110.009456.