

Коровина Н.Ю.
Полякова С.И.

АУТИЗМ и РАС
Мир ушел вперед...
Россия осталась?

- Существующие клинические рекомендации по диагностике и лечению РАС включают главным образом опросники для родителей, для диагностики РАС по критериям DSM-5(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 ed)
- <http://autismguidelines.dmh.mo.gov>)

Несиндромальные формы РАС обусловленные нарушениями на уровне синаптической передачи, нейротрофических и нейротоксических влияний описаны в ряде работ.

Перспективы для дальнейших исследований , при этом наследственные болезни обмена могут быть потенциально курабельными:

- такие как синдромы недостаточности креатина,
- болезни цикла образования мочевины,
- аминокислотопатии (с повышением концентраций нейроактивных аминокислот (глутамат, глутамин, таурин, гамма-аминомасляная кислота, глицин, триптофан, d-серин),
- болезни гликозилирования,
- и другие, направленные на изучение нейротрансмиттеров, факторов роста и синаптической передачи

(Kayser MA. 2008, Gropman AL 2004, Schulze A 2013, García-Cazorla A 2009, Lee B.2016, Zheng HF 2016, Naaijen, 2015, Harris AD 2016, Cochran DM, 2015, Corrigan NM 2013).

устарело?

AUTISM, ASD

Тип наследования отдельные случаи ; мультифакториальные

Неврологические ментальная недостаточность 75%;
судороги 15-30%;
изменения на ЭЭГ 20-50%;

Лабораторные отклонения :

повышение серотонина 25%

Разное : устанавливается в возрасте 3 лет;

мальчики : девочки 4:1;

2-5 на 10,000;

Генетическая гетерогенность (see 209850);

Ассоциация с туберозным склерозом(191100);

нелеченной фенилкетонурией (261600);

Ломкой Fragile X хромосомой (300624)

Table 28-3 MEDICAL AND GENETIC EVALUATION OF CHILDREN WITH PERVERSIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS

REQUIRED EVALUATIONS

Careful physical examination to identify dysmorphic physical features
Macrocephaly
Wood's lamp examination for tuberous sclerosis
Formal audiologic evaluation
Lead test; repeat periodically in children with pica
High-resolution karyotype
Molecular DNA testing for fragile X syndrome

CONSIDER IF RESULTS OF ABOVE EVALUATIONS ARE NORMAL, AND IN CHILDREN WITH COMORBID MENTAL RETARDATION

FISH test for region 15q11q13 to rule out duplications in Prader-Willi / Angelman's syndrome region
FISH test for telomeric abnormalities
Test for mutations in *MECP2* gene (Bett's syndrome)
DNA testing for fragile X syndrome

METABOLIC TESTING TO CONSIDER BASED ON OTHER CLINICAL FEATURES

Fasting blood glucose
Plasma amino acids
Ammonia and lactate
Fatty acid profile, paroxysmal
Carnitine
Acylcarnitine, quantitative
Homocysteine
Plasma 7-dehydrocholesterol (Smith-Lemli-Opitz disease screening)
Urine amino acids
Urine organic acids
Urine testing for purines and pyrimidines
Urine acylglycine, random

OTHER TESTING TO CONSIDER BASED ON CLINICAL FEATURES

Liver enzymes
Thyroxine, thyroid-stimulating hormone
Biotinidase
Complete blood cell count
Ceruloplasmin and serum copper

ELECTROENCEPHALOGRAPHY IF THE FOLLOWING CLINICAL FEATURES ARE NOTED

Clinically observable seizures
History of significant regression in social or communication functioning
FISH, fluorescence in situ hybridization.

- «metabolomics if autism spectrum disorders»
- We found 43 diseases and 787 genes matching your search



FindZebra

Help diagnose rare diseases

- Retrieved: 27-07-2015
- Source: GARD ([Original article](#))
- Associated genes: [htt](#), [pten](#), [cntnap2](#), [fmr1](#), [nlgn3](#), [syngap1](#), [nrxn1](#), [cacna1c](#), [shank3](#), [shank2](#), [en2](#), [gabrb3](#), [cadps2](#), [pax6](#), [nbea](#), [syn1](#), [met](#), [mecp2](#), [nlgn4x](#), [reln](#), [oxtr](#), [oxt](#), [htr2a](#), [grik2](#), [slc25a12](#), [maoa](#), [avpr1a](#), [tph2](#), [itgb3](#), [ube3a](#), [mthfr](#), [bdnf](#), [hoxa1](#), [asmt](#), [nos2](#), [comt](#), [foxp2](#), [atp10a](#), [drd3](#), [tsc1](#), [nlgn1](#), [tsc2](#), [wnt2](#), [glo1](#), [ar](#), [cadm1](#), [sema5a](#), [tdo2](#), [mark1](#), [dlx2](#), [apc](#), [drd1](#), [pon1](#), [cacna1h](#), [gad1](#), [il1rapl1](#), [ahi1](#), [prl](#), [ptchd1](#), [rbfox1](#), [cntn4](#), [sez6l2](#), [htr3c](#), [macrod2](#), [mif](#), [dao](#), [htr1b](#), [dpyd](#), [avp](#), [shank1](#), [pcdh10](#), [jakmip1](#), [rab11fip5](#), [gpr155](#), [ankrd11](#), [dlg4](#), [tbx1](#), [arsd](#), [aff2](#), [fraxa](#), [sltm](#), [rnmt](#), [nanos1](#), [tph1](#), [slc6a3](#), [cd38](#), [drd2](#), [slc1a1](#), [htr2c](#), [arx](#), [drd4](#), [htc2](#), [pcdh19](#), [mbd5](#), [pafah1b1](#), [grpr](#), [grik5](#), [adora2a](#), [gabrg1](#), [cacna1g](#), [cyp2d6](#), [foxp1](#), [hoxb1](#), [mtnr1a](#), [taok2](#), [cnr1](#), [dao](#), [aanat](#), [fa2h](#), [ptls](#), [nrxn2](#), [grin2b](#), [cdkl5](#), [csf2](#), [lamc2](#), [ncs1](#), [dlg3](#), [atp2b2](#), [atp2b4](#), [il1rapl2](#), [lbx1](#), [ank3](#), [acan](#), [slc2a3](#), [slc2a14](#), [grm5](#), [mpp3](#), [gnb1l](#), [pisd](#), [hmg1](#), [mcph1](#), [prickle2](#), [ndufs1](#), [psd](#), [rnase12](#), [mir137](#), [fbxl15](#), [wt1](#), [rpp25](#), [del11p13](#), [dxo](#), [mef2a](#), [cux1](#), [nrxn3](#), [rail](#), [znf804a](#), [xpo1](#), [otx1](#), [prrt2](#), [pc](#), [zbtb20](#), [gli3](#), [tmem189](#), [pcdha4](#), [foxf1](#), [neurod1](#), [pou3f2](#), [srrm4](#), [csn3](#), [ehmt1](#), [gphn](#), [prickle1](#), [aoc1](#), [tmem189-ube2v1](#), [rps6ka6](#), [znf629](#), [cask](#), [gpr37](#), [cmip](#), [drd5](#), [gpr50](#), [rreb1](#), [cdh2](#), [slc35a3](#), [snap25](#), [cep41](#), [kcnj10](#), [znf436](#), [herc2](#), [znf253](#), [kiaa2022](#), [del22q11.2](#), [gan](#), [znf569](#), [znf763](#), [sub1](#), [ncoa6](#), [llgl1](#), [fndc3a](#), [ube2v1](#), [arhgap24](#), [cbln2](#), [impact](#), [tubb4b](#), [cntn5](#), [lin7b](#), [slc16a7](#)

**Autism spectrum disorders –
ассоциация с генами!!!**

- у пяти из двенадцати больных пропионовой ацидурией диагностировано PAC (Witters P. 2016, A.El-Ansary 2012),
- Аденилсукцинатлиазная недостаточность описана у 24 пациентов с PAC (Jurecka A 2012, в книге Blau N. 2005),
- порфирия установленная у 15 летней девочки страдающей PAC с 4-х летнего
- возраста (Luder AS, 2009),
- сочетание PAC с ганглиозидозом GM2 (Barone R 2016),
- нелеченная фенилкетонурия, классическая гомоцистинурия, болезнь Sanfilippo, болезни пуринового обмена и другие (Schif M. 2014, Wang L 2010 , Hattatsu 2015)
- В клинической картине недостаточность гуанидинацетат метилтрансферазы описывается PAC (S. Stockler-Ipsiroglu, 2013)
- Недостаточность креатинина и транспортера креатина, последний является X-сцепленный дефект, нейрометаболические заболевания ассоциированное с интеллектуальной недостаточностью и мышечной гипотонией, и ряд публикаций показал наличие PAC у носителей соответствующих мутаций, дефицит креатина при PAC подтвержден в работах Thurm A, 2016, Frye RE и A Schulze, 2016.

- **Gamt**
- **Synonyms:** pig2 , tp53i2
- **Associated diseases (among search results):**
- X-linked creatine transporter deficiency
- Guanidinoacetate methyltransferase deficiency
- Creatine transporter defect
- X-linked creatine deficiency
- Cerebral creatine deficiency syndrome 1

- **Slc6a8**
- **Synonyms:** crtr , ct1 , creatine transporter

- **Htr2a**
- **Synonyms:** htr2, formerly , htr2a , serotonin 5-ht-2a receptor , serotonin 5-ht-2 receptor, formerly , htr2a gene , 5-hydroxytryptamine receptor 2a , 5-ht2a , 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2a, g protein-coupled , 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2a gene

- **Avpr1a**
- **Synonyms:** avpr1a , arginine vasopressin receptor 1a , arginine vasopressin receptor 1a gene , avpr1a gene

Adenylosuccinase deficiency

- Retrieved: 27-07-2015
- Source: GARD ([Original article](#))
- Associated genes: [adsl](#), [gabpa](#), [nfe2l2](#), [atic](#), [gabpb1](#)
- **Adenylosuccinase deficiency**
- **с 2004 г в мире диагностировано 60 больных**
- сочетание неврологических симптомов, двигательных нарушений, РАС, эпилепсия epilepsy, проблемы вскармливания.
- Дефицит роста, маленькая голова, severe growth failure, small head, форма головы, страбизм, маленький нос, маленький нос с приподнятыми ноздрями, тонкая верхняя губа, и низко посаженные уши.
- вызывается мутациями в гене ADSL и наследуется по аутосомно-рецессивному типу

- **Autism**

Cohen et al. (2003) (see 209850) Дети с низким уровнем активности MAOA аллеля имели более низкие IQs и более тяжелое аутистическое поведение

- Среди 119 мальчиков, страдающих аутизмом, те с низкой активностью MAOA имели более серьезные проявления

Cohen et al. (2011) важность метринского генотипа MAOA на поведение и выраженность проявлений у мальчиков , страхи тревожность

- Субстратами для MAO-A являются адреналин, норадреналин, серотонин, гистамин, дофамин а также многие фенилэтиламиновые и триптаминовые ПАВ.

309850 MONOAMINE OXIDASE A; MAOA
Alternative titles; symbols AMINE OXIDASE (FLAVIN-CONTAINING) A

Хр11.3

- Schulze A.
- Handb Clin Neurol. 2013;113:1837-43. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00053-8. Review.

Clinical Features of GAMT, AGAT, and CRTR Deficiency

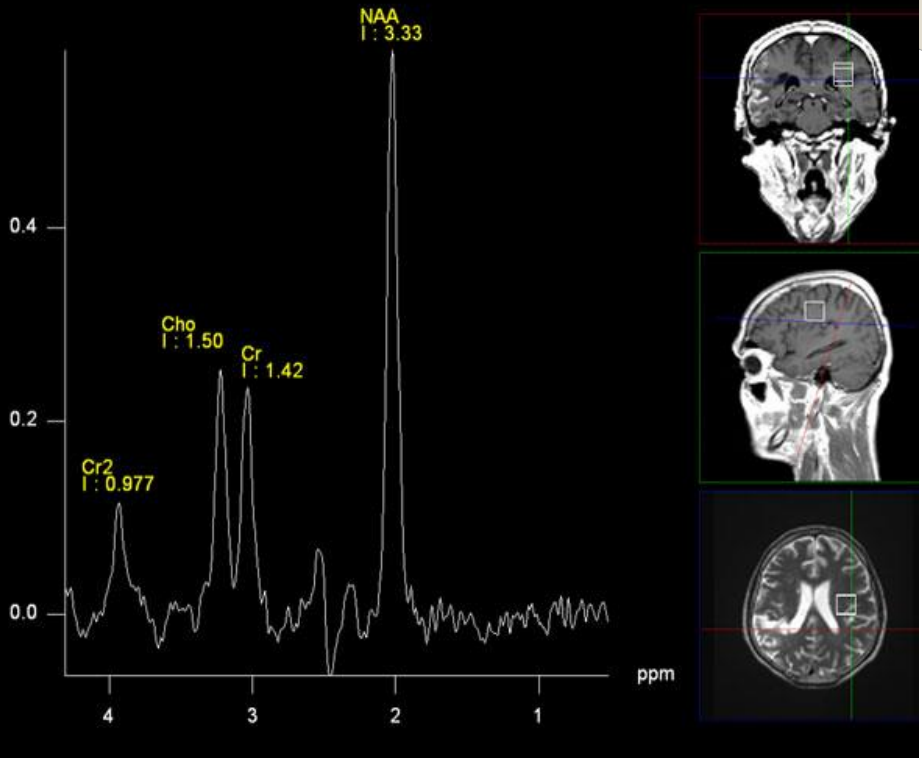
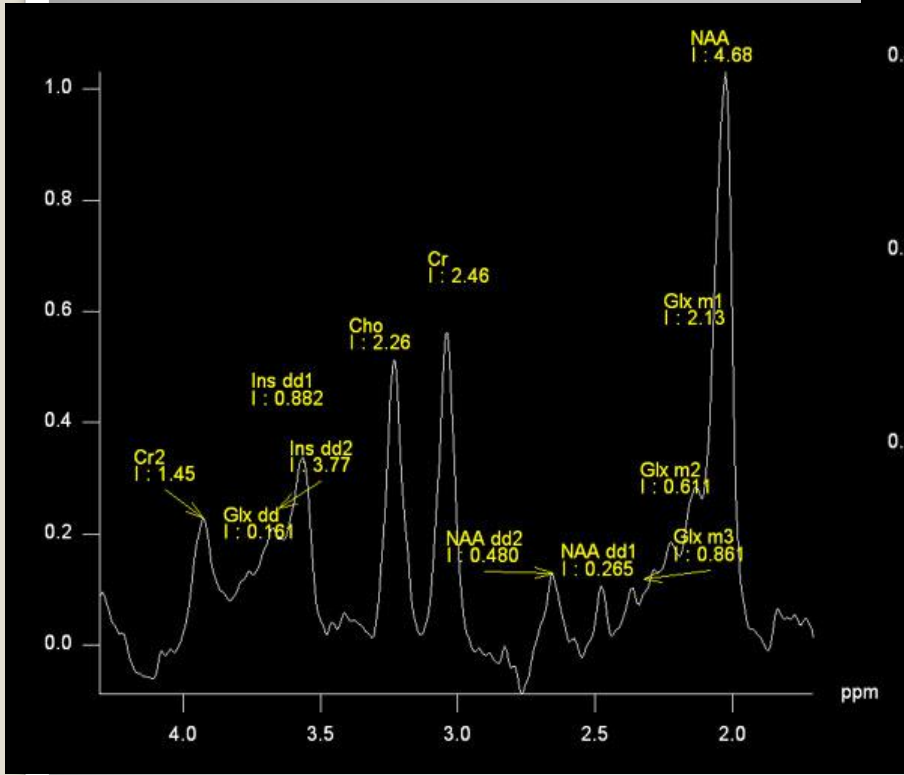
Deficiency	# of Affected Persons	ID	Epilepsy		Movement Disorder ¹		Behavior Problems
			Frequency	Drug Resistance	Frequency	Severity	
GAMT	110	Mild to severe	69/80 (86%) ²	46% ²	30/80 (37.5%) ²	Mild to severe ²	Hyperactivity, autism spectrum disorder, aggressive behavior, self-injurious behavior
AGAT	14	Mild to moderate	2/14 (14%)	None	None		None
CRTR	>160 ³	Mild to severe	59/101 (60%) males ³	3/59 (5%) ³	41/101 (40%) ³	Mild to severe ⁴	86/101 (85%) attention deficit hyperactivity, autism spectrum disorder ³

Синдромы дефицита Креатина

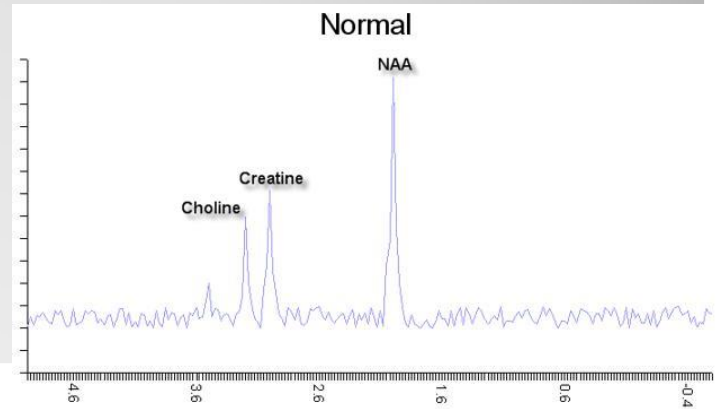
S Mercimek-Mahmutoglu, G Salomons, PhD 2015

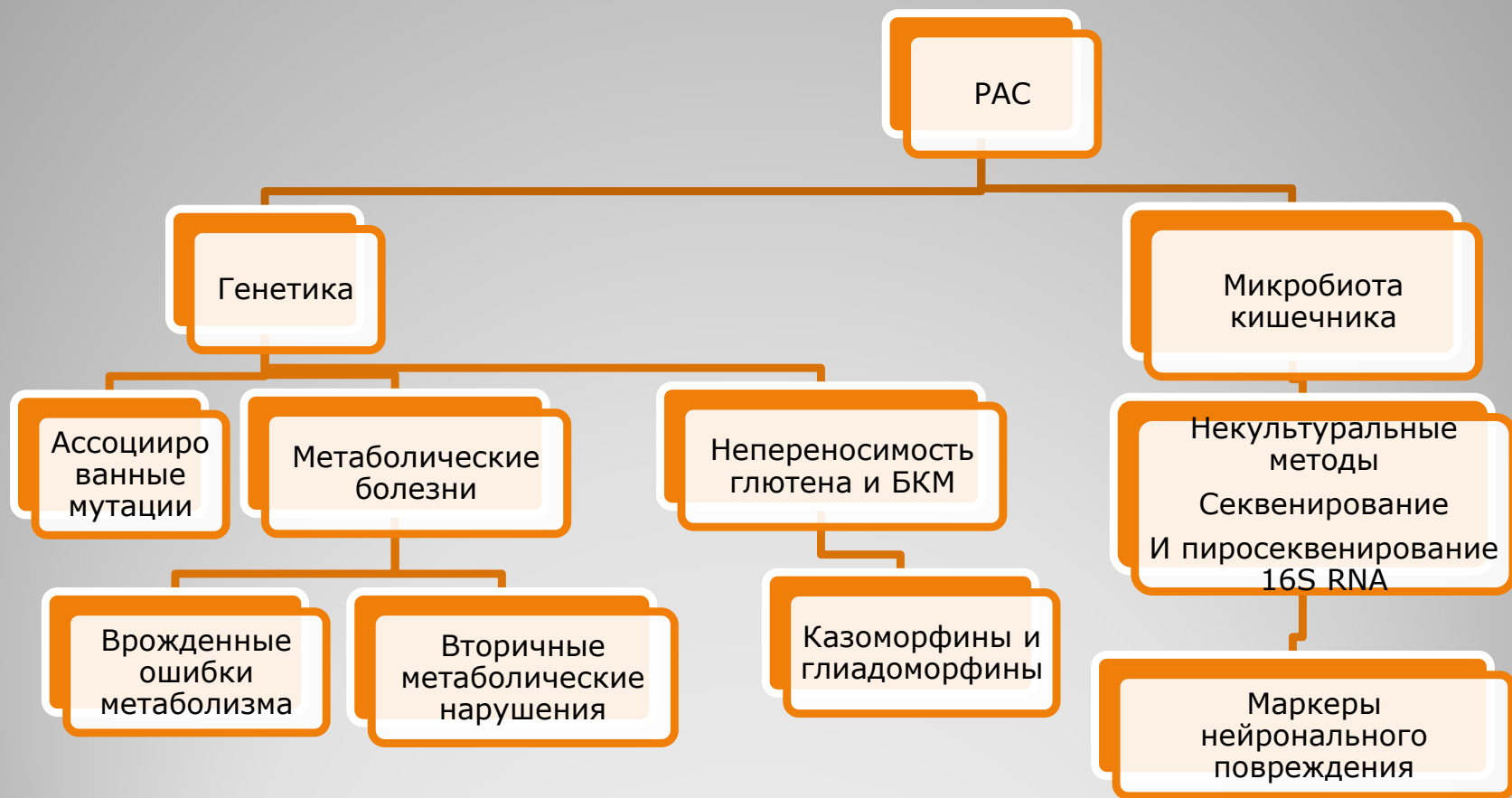
α -Kasein (bovin)	α S1-Kasein-Exorphin	Arg-Tyr-Leu-Gyl-Tyr-Leu-Glu
β -Kasein (bovin)	β -Casomorphin 4	Tyr-Pro-Phe-Pro
	β -Casomorphin 5	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly
	β -Casomorphin 7	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile
	β -Casomorphin 8	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro/His
κ -Kasein (bovin)	Casoxin A	Tyr-Pro-Ser-Tyr-Gly-Leu-Asn-Tyr
	Casoxin B	Tyr-Pro-Tyr-Tysr
	Casoxin C	Tyr-Ile-Pro-Ile-Gln-Tyr-Val-Leu-Ser-Arg
α -Lactalbumin (bovin)	α -Lactorphin	Tyr-Gly-Leu-Phe
β -Lactoglobulin (bovin)	β -Lactorphin	Tyr-Leu-Leu-Phe
Lactoferrin (human)	Lactoferroxin A	Tyr-Leu-Gly-Ser-Gly-Tyr
	Lactoferroxin B	Arg-Tyr-Tyr-Gly-Tyr
	Lactoferroxin C	Lys-Tyr-Leu-Gly-Pro-Gln-Tyr
Gliadin + Glutenin	Gluten Exorphin A4	Gly-Tyr-Tyr-Pro
	Gluten Exorphin A5	Gly-Tyr-Tyr-Pro-Thr
	Gluten Exorphin B4	Tyr-Gly-Gly-Trp
	Gluten Exorphin B5	Tyr-Gly-Gly-Trp-Leu
	Gluten Exorphin C	Tyr-Pro-Ile-Ser-Leu
Gliadin	Gliadorphin-7	Tyr-Pro-Gln-Pro-Gln-Pro-Phe

Опиоидные эффекты БКМ и клейковины

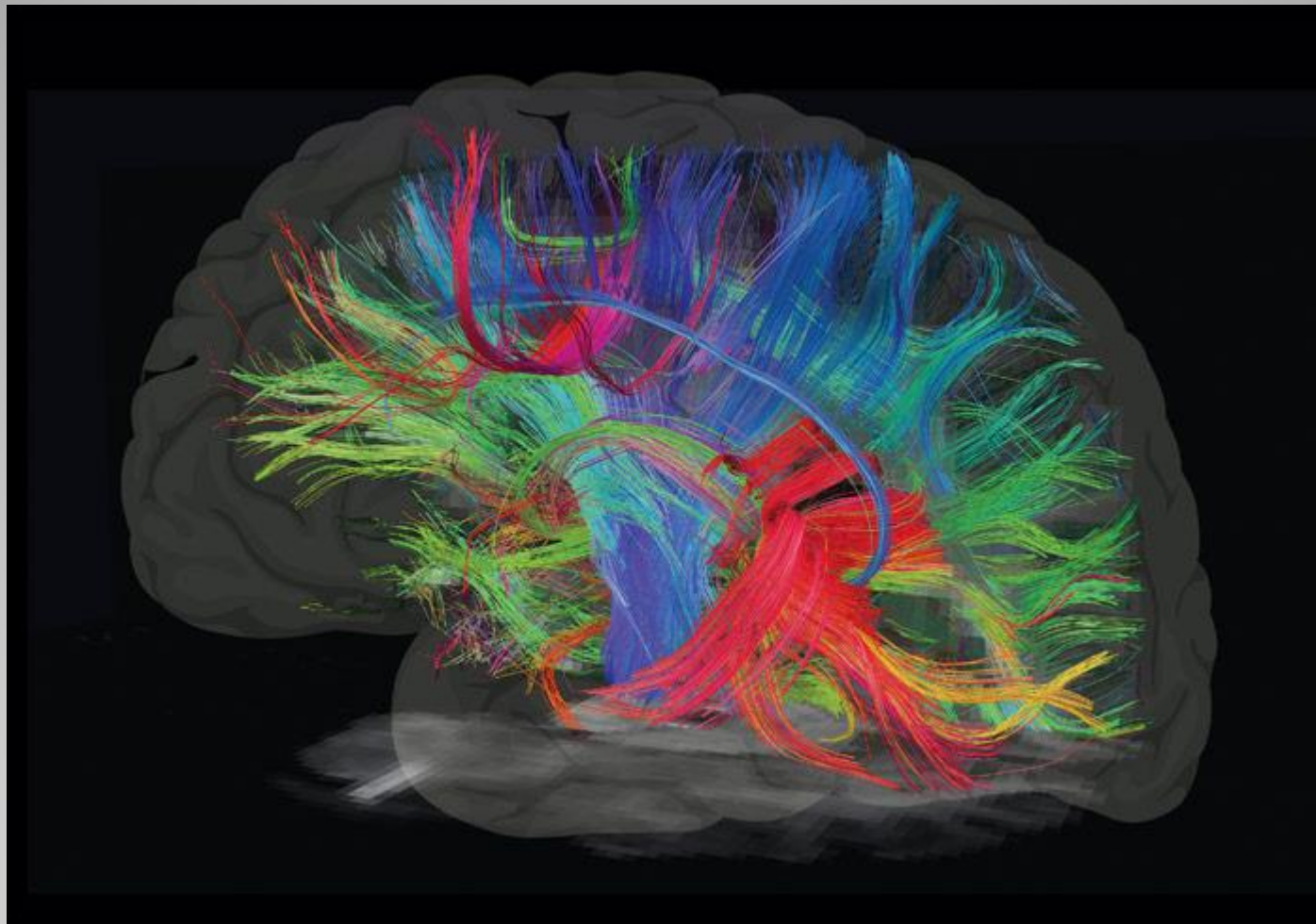


МР спектроскопия





**Наиболее распространенные
поисковые исследования в мире**



МР трактоскопия