

Lesch–Nyhani sündroom

OMIM # 300322

Sünonüümid:

- HGPRT defitsiit
- hüpoksaantiin-guaaniin fosforibosüül transferaasi defitsiit
- Lesch-Nyhan disease

Lesch-Nyhani sündroom on harvaesinev kaasasündinud puriinide ainevahetushaigus, mille puhul on organismis ensüümi hüpoksaantiin-guaaniinfosforibosüültransferaasi (HPRT) aktiivsus langenud või puudub ensüüm täielikult. Puriinid on lämmastikku sisaldavad ühendid, mida leidub paljudes toiduainetes (nt liha, kaunviljad). Kui HPRT ensüümi on madal või see puudub, on häiritud puriinide ainevahetus ning organism ei lagunda teatud aineid. Lesch-Nyhani sündroomiga inimestel on kusihappe tase ebanormaalselt kõrge, naatriumuraadi kristallid ladestuvad nii liigestesse kui neerudesse.

Teadmata põhjustel seostatakse hüpoksaantiinfosforibosüültransferaasi 1 puudulikkust dopamiini-vähese tasemega ajus. Dopamiin edastab sõnumeid, mis aitavad ajul kontrollida füüsilist liikumist ja emotsionaalset käitumist ning selle puudus võib mängida rolli liikumisprobleemides.

Lesch-Nyhani sündroom on X-liitelise retsessiivse pärilikkusega, seega haigestuvad mehed.

Haiguse esinemissagedus on USA-s umbes 1:380 000 sünni kohta.

Lesch-Nyhani sündroomiga patsientidel tekib neerude kahjustus, äge podagra artriit, iseloomulik on ennast kahjustav käitumine nagu huulte ja sõrmede hammustamine ja/või peaga löömine. Lisaks esinevad sageli tahtmatud liigutused.

Haigusega kaasnevad sümptomid

Lesch-Nyhani sündroomi haigustunnused võivad ilmneda juba kuue kuu vanuselt. Sündroomi esimene ilming võib olla oranži värvi kristallid ("oranž liiv") imiku mähkmetes. See on tingitud ebanormaalselt suurenenud kusihappe taseme tõusust uriinis, mis põhjustab uraadikristallide moodustumist.

Kusihappe liigne kogunemine võib põhjustada uraadikivide moodustumist neerudes. Kivide tekkel kaasneb vere ilmumine uriinis, samuti tõuseb risk kuseteede infektsioonile.

Uraadikristallide kogunemisel liigestesse on liigesed valulikud ja võivad tursuda. Sellised episoodid kalduvad peale järk-järgulisele sagenemisele.

Naatriumuraadi ladestumisel liigete ja kõrvade kõhrekoesse moodustuvad liigespinnale ning kõrvade kõhrelisele osale nähtavad toofused.

Neuroloogilised ehk närvisüsteemi sümptomid ilmnevad tavaliselt esimesel eluaastal. Iseloomulikud on tahtmatud käte ja jalgade väänlevad liigutused (düstoonia) ja sihitud korduvad liigutused (korea) nagu sõrmede painutamine, õlgade tõstmine ja langetamine ja/või näo grimassid. Imikud, kes olid varem suutnud istuda, kaotavad tavaliselt selle võime. Haiguse algusperioodil on iseloomulik lihaste hüpotoonia, lapse motoorne areng on aeglustunud – peahoid, roomamine, istumine, ei saabu

tavapärasel ajal. Hiljem, lapse vanuse kasvades, lihastoonus tõuseb, tekib ka lihaste jäikus ehk spastilisus.

Patsientidel võib esineda kuni mõõdukal tasemel vaime arengu mahajäämus. Kuid kuna patsientidel on eneseväljendamine halvasti artikuleeritud kõne ehk düsartria tõttu halb, on ka intellekti hindamine keeruline.

Umbes 85% patsientidel on kirjeldatud ennast kahjustav käitumine, mis algab umbes 2-3 aasta vanuses. See võib hõlmata huulte, sõrmede ja/või käte korduvat hammustamist, korduvat peaga löömist vastu kõvasid esemeid. Mõned lapsed võivad oma nägu korduvalt kriimustada. Lesch-Nyhani sündroomiga patsientidel on valutundlikkus langenud. Enesevigastamisest tekivad haavad, mis paranevad aeglaselt.

Patsientidel on kirjeldatud ka agressiivsust, ärrituvust.

Lesch-Nyhani sündroomiga lastel võib olla neelamisraskusi (düshaagia) ja neid võib olla raske toita. Oksendamine on tavaline ja enamik haigeid lapsi on oma vanuse kohta alakaalulised.

Lastel on kirjeldatud teatud tüüpi aneemiat – megaloblastset aneemiat.

Lisaks on iseloomuliku tunnusena kirjeldatud lülisamba ebanormaalset kõverdumist ehk skolioosi, puusaliigese nihetust, liigeste jäikust (kontraktuuri).

Naissoost geenimutatsiooni kandjatel ei esine üldjuhul Lesch-Nyhani sündroomi sümptomeid, kuid neil võib hilisemas elus tekkida podagra, mis on tingitud ravimata liigeste kusi happesaldusest veres (hüperurikeemia).

Haiguse tekkepõhjus ja pärandumine

X kromosoomis on mitmeid geene, mis on vajalikud kasvamiseks ja arenguks. Y kromosoom on palju väiksem ja selles on ka vähem geene. Naistel on kaks X kromosoomi (XX), ja kui ühes X kromosoomis on muutus, siis normaalne geen teises X kromosoomis võib kompenseerida muutused. Sellisel juhul on naine väliselt terve X-liitelise haiguse kandja. Haiguse kandjad naised ei ole haiged, kuid kannavad endas muutustega geeni. Mõne sellise haiguse puhul on naistel haiguse kulg kergem.

Meestel on X ja Y kromosoomid (XY), ning juhul kui üks geen X kromosoomis on muutustega, ei esine teist kompenseerivat geeni. Seetõttu on meessoost indiviid haige. Selliselt päranduvaid seisundeid kutsutakse X-liitelisteks retsessiivseteks haigusteks. Sagedamini esinevad X-liitelised haigused on hemofiilia A ja Duchenne'i lihasdüstroofia.

Lesch-Nyhani sündroom on X-liitelise pärilikkusega. Sündroomiga on seotud HPRT1 geen ja see asub X-kromosoomil. HPRT1 geeni muutused ehk mutatsioonid põhjustavad ensüümi hüpoksantiin-guaaniinfosforibosüültransferaasi (HPRT) puudumist või puudulikkust ja kusi happe ebanormaalset kogunemist veres.

Kui naissoost kandjal sünnib poeg, siis ta annab oma pojale kas normaalse geeniga X kromosoomi või kromosoomi, milles on muutusega geen. Kõikidel kandja ema poegadel on seetõttu 1 juhul 2st (50%) tõenäosus saada muutusega geen ja olla haige. Samas esineb ka 50%-line tõenäosus (1 juhul 2st), et poeg saab normaalse geeni, siis poeg ei ole haige. Selline pärandumismuster kehtib kõikide poegade kohta.

Kui naissoost kandjal on tütar, siis ta annab oma tütrele edasi X kromosoomi, kus on normaalne geen, või X kromosoomi, milles on muutusega geen. Kõikidel tütardel on 1 juhul 2st (50%) võimalus saada mutatsiooniga geen. Kui see juhtub, siis on tütar muutuse kandja nagu emagi. Samas esineb ka 1 juhul 2st (50%) võimalus, et tütrele pärandub normaalne geen. Sellisel juhul tütar ei ole kandja, seda haigust tal ei ole. Selline pärandumismuster kehtib kõikide tütarde kohta.

Mees kellel on X-liiteline haigus, annab alati muutusega geeni edasi oma tütrele. Kuna meestel on ainult üks X kromosoom, siis oma tütardele saavad nad edasi anda vaid selle. Seega haigete meeste tütred on kõik kandjad. Samas on tütred teise, terve X kromosoomi olemasolu tõttu enamasti terved, kuid tütardel on risk sünnitada haigeid poegi.

Mees kellel on X-liiteline haigus, ei pärandata mitte kunagi oma poegadele muutusega geeni X kromosoomis. Mehed pärandavad oma poegadele alati Y kromosoomi (kui mehed annavad edasi oma X kromosoomi, siis neil sünnib tütar).

Diagnostika

Lesch-Nyhani sündroomiga lastel on veres kõrge kusihappe kontsentratsioon, mida saab määrata vereanalüüsiga. Spetsiifilise haigust põhjustava mutatsiooni määramiseks saab teha HPRT1 geeni molekulaargeneetilise testi.

Võimalik on sünnieelne ja preimplantatsiooni eelne geneetiline testimine, kui pereliikmel on teada haigust põhjustav geenimutatsioon.

Ravi

Ravi on sümptomaatiline ja toetav, vastavalt probleemidele on vajalik kaasata erinevaid spetsialiste.

Liigse kusihappe taseme kontrollimiseks organismis kasutatakse ravimit allopurinool, kuid see ravi ei mõjuta sündroomiga seotud neuroloogilisi ega käitumuslikke sümptomeid.

Neuroloogiliste probleemide raviks ei ole senini leitud tõhusat ravimit. Spastilisuse raviks kasutatakse baklofeeni või bensodiasepiine.

On kirjeldatud, et Lesch-Nyhani sündroomiga patsiendid võivad tuge saada käitumisteraapiast, mille eesmärk on vähendada ennast kahjustavat käitumist. Enesevigastamine on suur probleem. Sõrmede ja/või huulte hammustamist saab ennetada suukaitsmega.

Geneetiline nõustamine on soovitatav peredele, kus on Lesch-Nyhani sündroomiga lapsega perele on soovitatav geneetiline nõustamine.

<https://rarediseases.org/rare-diseases/lesch-nyhan-syndrome/>

<http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/estonian/x-linked.pdf>