



KIF1A SÜNDROOM (KAND)

OMIM #601255

Ülevaade

KIF1A sündroom e KIF1A seotud neuroloogiline haigus (ing. k. *KIF1A Associated Neurological disorder* e KAND) on grupp harvaesinevaid geneetilisi neurodegeneratiivseid haigusi, mis on põhjustatud muutusest *KIF1A* geenis. KAND on raskekujuline ja aja jooksul süvenev sündroom, mille kliiniline pilt on väga varieeruv ja igale indiviidile omapärane. KAND-le on iseloomulik aju ja teiste organite haaratus, liikumispuue ning vaimse ja füüsilise arengu mahajäämus.

Tekkepõhjused

KAND on peamiselt põhjustatud 2. kromosoomil asetseva *KIF1A* geenimutatsioonist. Inimesel on normaalselt 23 kromosoomipaari ehk kokku 46 kromosoomi, mis asuvad rakutuumas. 46-st kromosoomist on kaks sugukromosoomid, mis määravad lapse soo – tütarlapsel kaks X-kromosoomi (46;XX) ja poisslapsel X ja Y kromosoomid (46;XY). Normaalselt pärib laps ühe kromosoomi isalt, teise emalt. Igal kromosoomil on tuhandeid geene, milles sisalduv informatsioon on vajalik organismi toimimiseks. Piltlikult öeldes on geenid nagu retsept, mis annab täpseid juhiseid, kuidas organism peab arenema, kasvama ja funktsioneerima.

KIF1A geen toodab KIF1A valku, mis kuulub valkude rühma, mida nimetatakse kinesiinidesks. Kuigi KIF1A valgu täpne funktsioon ei ole täielikult arusaadav, on teada, et KIF1A valk on oluline toitainete ja teiste molekulide transpordis närvisüsteemis närvikiudude ja -rakkude vahel. KIF1A valku kutsutakse piltlikult ka "molekulaarseks maratonijooksjaks", sest ta peab toitaineid ja teisi molekule transportima väga pikki vahemaid ja väga kiiresti. Seega on KIF1A valk äärmiselt tähtis ajurakkude ja närvide normaalses talitluses. Kasvõi pisikese geenimuutuse korral valk ei tööta nii nagu peaks ja kujuneb KAND kliiniline pilt.

Esinemissagedus

KAND sündroomi esinemissagedus ei ole täpselt teada. KIF1A.ORG andmetel on enam kui 350-l isikul KIF1A geenimuutusega seotud neurodegeneratiivne haigus. On võimalik, et haigestunute arv on palju suurem.

Kliiniline pilt

KIF1A sündroomi kliiniline pilt on väga varieeruv, mis tähendab, et igal KIF1A geenimuutusega isikul on oma unikaalne haiguse avaldumine. Suur varieeruvus tuleb erinevate pärandumisviiside (autosoom-dominantne või autosoom-retsessiivne), geenis toimunud mutatsiooni erinevuse ja mitmete teiste lisafaktorite tõttu. Näiteks võib mõnel isikul haigus piirduda spastilise parapleegiaga, teisel on lisaks sellele ka mitmed muud neuroloogilised sümptomid. Sama on haiguse progresseerumisega, mõnel indiviidil süveneb haigus märgatavalt aja jooksul, teisel püsib nähtavalt stabiilsena. Allolevas tabelis on toodud võimalikud KAND korral esinevad haigustunnused.

NEUROLOOGILISED SÜMPTOMID

Alajäsemete spastiline parapleegia

Alajäsemete spastiline parapleegia on jalgades esinev progressiivne e süvenev nõrkus ja kangus, mis raskendab kõndimist ja takistab liikumist. Raskematel juhtudel sõltub isik ratastoolist.

Alajäseme kontraktuurid

Kontraktuurid on lihaste lühenemisest tingitud liigese liikumisulatuses piiratus, mis tekitab jäsemete kõnksus asendi.

Ataksia

Koordineeritud liikumine eeldab närvisüsteemi mitmete eri osade koostööd, mis ataksia puhul on häirunud. Ataksia tähendab ebakorrapäraseid, kohmakaid liigutusi ja tasakaaluhäireid, mille tagajärjel tekivad nt raskused söömisel, segane kõne, peenmotooriliste oskuste allakäik.

Epilepsia- e krambihood

Võivad esineda erinevad epilepsia tüübid ja ka une ajal esinevad epilepsiahood. Märkamatuult kulgevad epilepsiahood võivad aju veel enam kahjustada.

Väikeaju atroofia e kõhetumine

Väikeaju e tserebellum paikneb suuraju all peaaju tagaosas. Väikeaju ülesandeks on kontrollida tasakaalu ja koordineerida keerulisi tegevusi nagu kõndimine ja kõnelemine. Atroofia korral tekivad probleemid lihastegevuse koordineerimisel, tasakaalu kadu, segane kõne, raskused mälumisel ja neelamisel, nägemise kaotus.

Hüpotoonia e lihastoonuse langus, lihasnõrkus

Neuroloogiline omapära, kus lihaspingutus ei ole piisav ja ei allu tahtele.

Hüpertoonia e lihastoonuse tõus

Imiku- ja/või lapseeas. Hiljem asendub lihasnõrkusega.

Perifeerne neuropaatia

Perifeerse neuropaatia korral kahjustuvad närvid, mis juhivad informatsiooni ajust ja seljaajast ülejäänud kehasse. Tekib käte ja jalgade tundlikkushäire (surisemine) ning terav, põletav või kipitav valu üle kogu keha. Lõpuks võib nahatundlikkus kätes ja jalgades täielikult kaduda.

SILMAD

Optilise närv atroofia e kõhetumine

Optiline närv juhib nägemisel saadud info silmadest ajju. Närv kõhetumisel tekivad nägemisprobleemid (raskused värvide eristamisel, nägemisvälja kitsenemine, valgustundlikkus). Harvem võib atroofia viia nägemise täieliku kaotuseni e pimedaks jäämiseni.

Strabism e kõõrsilmsus

Kortikaalne nägemiskahjustus

Ei ole võimeline nägemisega saadud infot töötleva. Silmakontakti puudumine / vältimine.

Nüstagmid

Tahtele allumatud silma rütmilised edasi-tagasi liigutused

Ptoos e ülemise silmalau allavaje

KOGNITIIVNE VÕIMEKUS, KÄITUMINE

Intellektipuue

Avaldub kõne hilistumises, vaimse, motoorse (füüsilise) ja peenmotoorse arengu mahajäämuses. Probleemid võivad esineda väljendusoskuses, informatsiooni vastu võtmises ja mõistmises.

Autismispektri häire

*Suhtlemisraskused
Raskused teise inimese mõistmisel
Piiratud huvid
Rituaalsed käitumismustrid
Jm.*

Keskendumishäired**Ärevus****SEEDETRAKT****Gastroösofageaalne refluks (GÖR) e maosisaldise tagasiheide söögitorusse**

Raske GÖR puhul on suurenenud risk aspiratsiooni (toidu hingetorru ja kopsu sattumise) tõttu kopsupõletiku tekkeks.

Kõhukinnisus/kõhulahtisus**MUU****Skolioos e vildakselgsus****Küfoos e kõverselgsus****Kehatemperatuuri reguleerimishäired**

Näiteks võivad tekkida palavikud ilma teadaoleva infektsioonita (bakter/viirus).

Pärandumine

KAND on võib olla autosoom-dominantse pärandumisega, mis tähendab, et haiguse avaldumiseks piisab muutusest vaid ühes *KIF1A* geeni alleelis. Enamikel juhtudel on autosoom-dominantne muutus *de novo* ehk uustekkeline, mis tähendab, et kumbki vanematest muutust ei kanna. Harvematel juhtudel üks vanematest kannab samuti sama muutust ühes geeni alleelis. Geenimuutusega isik pärandab *KIF1A* defekti oma järglasele 50% tõenäosusega. KAND võib olla ka autosoom-retsessiivne haigus. See tähendab, et haigus avaldub, kui haigestunu mõlemad geeni alleelid kannavad muutust *KIF1A* geenis. Sellisel juhul haigestunud isiku kumbki vanem kannab ühes alleelis haigusseoselist muutust, kuid teine alleel on terve ja vanematel seega haigus ei avaldu. Kordusrisk vanematel *KIF1A* defektiga lapse sünniks on 25%.

KIF1A defektiga isik pärandab haigust põhjustava muutuse oma lastele:

- Kui partner kannab ühes alleelis haigusseoselist muutust, siis kordusrisk on 50%
- Kui partner samuti homosügoot (liit-heterosügoot), siis 100%
- Kui partner ei kanna haigusseoselist muutust, siis väga madal, võrreldav tavapopulatsiooniga.

Käsitlus ja ravi

KIF1A sündroom ei ole ravitav, ning käsitlus keskendub arengu toetamisele ja sümptomite leevendamisele. Multisüsteemse haaratuse tõttu võib olla vajalik mitme eriarsti jälgimine ja seda eluaegselt. Vaimse ja füüsilise arengu toetamiseks on oluline võimalikult vara alustada füsio-, kõne-, tegevus- ja sensoorse integratsiooni teraapiatega. Spetsiifilist organsüsteemi haarava terviseprobleemi korral on vajalik vastava eriarsti konsultatsioon, kes otsustab ja vajadusel määrab ravi või sekkumise. Epilepsia, spastilisuse ja neuroloogiliste sümptomite ravi määrab ja vajadusel korrigeerib lasteneuroloog. Nägemisprobleemide korral on vajalik silmaarsti konsultatsioon.

Prognoos

KAND on tänu diagnoosimise arengule uus ja veel uurimise all olev haigus ning seega ei ole pikaajaline prognoos päris selge. Kõige hilisemas uuringus (Boyle et al., January 2021) varieerus uuringus olevate patsientide vanus 6k kuni 39 eluaastat. See aga ei tähenda, et vanemaid haigusest haaratud isikuid ei olegi, vaid nad võivad olla diagnoosimata. Prognoos sõltub haiguse raskusastmest ja kaasuvatest haigustest.

Kasulikud lingid

<https://www.kif1a.org/> - videod KIF1A valgufunktsioonist, KAND olemusest ja palju muud.
KIF1A.ORG Facebooki grupp

Kasutatud allikad

1. McNeill, A. 2018. KIF1A syndrome. *Unique*.
2. KIF1A.org
3. KIF1A-Related Disorder. 2019. National Organization for Rare Disorders, Inc.