

KLEEFSTRA SÜNDROOM

OMIM #610253 ORPHA: 261494

Ülevaade

Kleefstra sündroom (KS) on harvaesinev geneetiline sündroom, mida iseloomustab mõõdukas kuni raske vaimne puue, lapseas esinev hüpotoonia e lihasnõrkus, raske ekspressiivse e väljendusliku kõne hilistumine, autistlikud käitumisjooned ja omapärane välimus.

Tekkepõhjused

Kleefstra sündroom on peamiselt põhjustatud 9. kromosoomi pika õla alumises otsas asetseva regiooni deletsioonist ehk kustumisest. Sinna regiooni jääb ka *EHMT1* geen, mille puudumine mängib olulist rolli Kleefstra sündroomi kujunemises. 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 gene, milles sisalduv informatsioon on vajalik organismi toimimiseks. Piltlikult öeldes on geenid nagu retsept, mis annab täpseid juhiseid, kuidas organism peab arenema, kasvama ja funktsioneerima.

EHMT1 geen toodab valku, milleks on EHMT1 ensüüm (*euchromatic histone methyltransferase 1* ensüüm). Histooni metüültransferaasid on vajalikud histoonide normaalseks töötlemiseks. Histooneid on olulised valgud, mis seonduvad DNA e pärilikkusainega ja annavad kromosoomidele nende kuju. *EHMT1* geeni deletsiooni või muutuse korral EHMT1 ensüüm on puudu või ei tööta nii nagu peaks. Selle tagajärjel jääb reguleerimata mitmete geenide aktiivsus erinevates organites ja kudedes, mis on vajalikud normaalseks arenguks ja funktsioneerimiseks ning kujuneb Kleefstra sündroomi kliiniline pilt.



Joonis 1. Kromosoom 9 pikal õlal paiknev EHMT1 geen. Modifitseeritud. Rare Chromosome Disorder Support Group, 2009.

Esinemissagedus

Kleefstra sündroomi esinemissagedus ei ole täpselt teada. Ülegenoomsete uuringute põhjal on arvatav esinemissagedus ülemaailmselt 1 juhtum 500 närvisüsteemi arenguhäirega indiviidi seas.

Kliiniline pilt

Kleefstra sündroom on kaasasündinud. Sünnikaal on üldjuhul normaalne, kuid kuni pooltel lastest kujuneb lapseas rasvumine. Imiku- ja lapseas esinev hüpotoonia e lihastoonuse langus võib põhjustada motoorse e liigutusliku arengu hilistumist, kuid enamik Kleefstra sündroomiga lapsi kõnnib iseseisvalt 2-3 eluaastaks. Enamikel on mõõdukas kuni raske intellektipuu e ekspressiivse e väljendusliku kõne mahajäämus. Allolevas tabelis on toodud Kleefstra sündroomi korral esinevad terviseprobleemid, sulgudesse on lisatud esinemissagedus. KS kliiniline pilt on varieeruv, mis tähendab, et kõikidel KS-ga indiviididel on oma eriline kombinatsioon tabelis toodud sümptomitest.

NÄO- JA KAELAPIIRKOND

Mikrotsefaalia e pisipeasus (sage*)

Brahhütsefaalia e lühipeasus (sage)

Brahhütsefaalia (e brahhükefaalia) on kaasasündinud defekt, mille puhul koljuõmblused liituvad enneaegselt ja kolju ei saa edasi kasvada.

Iseloomulikud näojooned (väga sage)

Lame nägu

Prognatism e eeslõugus

Kesknäo hüpoplaasia e ülalõua, põsesarnade ja silmakoobaste alaareng võrreldes ülejäänud näoga

Jämedad näojooned

Hüpertelorism e silmadevaheline ebatavaliselt suur vahemaa

Monokulm

Ülespoole kalduvad palpebraalsed lõhed

Makroglossia e suur keel

NÄRVISÜSTEEM

Mõõdukas/raske intellektipuue (väga sage)	<i>Enamikul on mõõdukas kuni raske vaimne puue, üksikutel kergem vorm (IQ normis/natuke madalam).</i>
Kõne hilistumine (väga sage)	<i>Ekspressiivse e väljendusliku kõne arengu mahajäämus on üldjuhul raske ning inivid ei pruugigi omandada kõneoskust. Kõnest arusaamine areneb enamikul tavapäraselt ja seetõttu saab kasutada alternatiivseid kommunikatsioonimeetodeid (piktogramm, viipekeel)</i>
Vaimse ja füüsilise arengu mahajäämus (väga sage)	<i>Füüsilise arengu mahajäämus tuleneb lapseas esinevast hüpotooniast</i>
Hüpotoonia e lihastoonuse langus, lihasnõrkus (väga sage)	<i>Neuroloogiline omapära, kus lihaspingutus ei ole piisav ja ei allu taatele.</i>
Epilepsia- e krambihood (harv) Febriilsed krambid	<i>Üldjuhul on epilepsiahood ravimitega kontrolli all hoitavad. Raskusaste võib aastatega väheneda ja lapsed võivad epilepsiahoogudest välja kasvada. Febriilsed krambid on kõrge palaviku foonil tekkivad krambihood.</i>
Pühhaatrilised, käitumuslikud häired	<i>Käitumishäired (sage) Autistlikud käitumisjooned (sage) Obsessiiv-kompulsiivne häire Agressiivne käitumine (sage) Unehäired, mis väljenduvad katkendliku ja lühikese ööunena (sage) Stereotüüpsed liigutused (harv) Autoagressioon e enesevigastamine (sage)</i>

UROGENITAALSÜSTEEM

Vesikouetraalne refluks (harv)

Vesikouetraalne refluks on uriini tagasivool põiest kusejuhasse. See võib omakorda soodustada mikroobide levikut kusejuhast neerudesse ja neeruvaagna põletiku teket.

Hüdronefroos (harv)

Hüdronefroos on kuseteede ülaosa, eelkõige neeruvaagna haiguslik laienemine.

Neerutsüstid (harv)**Krooniline neerupuudulikkus (harv)****Hüpospaadia (harv)**

Hüpospaadia on kaasasündinud haigus, mille korral kusiti ei avane peenisepea tipus, vaid peenise alumisel pinnal.

Krüptorhism e munandite laskumishäire (harv)**KUULMINE****Kuulmislangus noores eas (sage)**

Kuulmislangus võib olla nii konduktiivne (probleem heli sisekõrva juhtimises) kui sensorineuraalne (probleem heli aju juhtimises)

Sagedased keskkõrvapõletikud (sage)**SÜDA****Kaasasündinud südamerikked (sage)**

Vatsakeste vaheseina defekt

Aordi koarktatsioon e kitsenemine

Kahehõlmaline aordiklapp (normaalselt on aordiklapp kolmehõlmaline).

Rütmihäired (sage)**MUU****Rasvumine (sage)****Kõhukinnisus (sage)****Gastroösofageaalne refluks (GÖR) e maosisaldise tagasiheide söögitorusse (harv)**

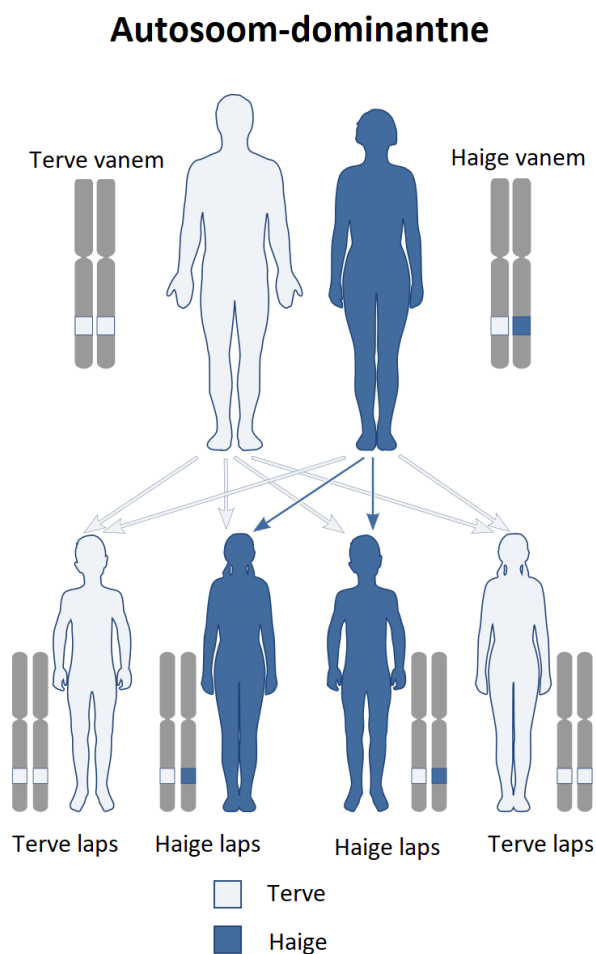
Raske GÖR puhul on suurenenud risk aspiratsiooni (toidu hingetorru ja kopsu sattumise) tõttu kopsupõletiku tekkeks.

Varases eas algav hüpermetroopia e kaugnägevus

*Esinemissageduse seletus: väga sage (> 80%); sage (30-79%); harvaesinev (5-29%)

Pärandumine

Kleefstra sündroom on autosoom-dominantse pärandumisega (joonis 2), mis tähendab, et haiguse avaldamiseks piisab muutusest vaid ühes *EHMT1* 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. Sellisel juhul võib muutust kandval vanemal tegu olla tasakaalustatud translokatsiooniga e *EHMT1* geeni hõlmav regioon on vanemal olemas, kuid vales kohas. Teine võimalus on mosaiiksuse esinemine, kus vanemal osades rakkudes on muutus, osades mitte. Geenimuutusega isik pärandab KS-i oma järglasele 50% tõenäosusega.



Joonis 2. Autosoom-dominantne pärandumine.
Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2022

Jälgimine ja ravi

Kleefstra sündroom ei ole ravitav, käsitus 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 fusio-, kõne-, tegevus- ja sensoorse integratsiooni teraapiatega. Spetsiifilist organsüsteemi haarava terviseprobleemi korral on vajalik vastava eriarsti konsultatsioon, kes otsustab ja vajadusel määrab ravi või sekkumise. Rütmihäirete tõttu on oluline regulaarne kardioloogi kontroll. Rasvumise korral on soovituslik kaaluda toitumisterapeudi abi. Raske GÖR ja aspiratsiooni korral võib olla vajalik maohapet vähendav ravim või vedeliku asendamine paksendatud vedelikuga.

Prognoos

KS-i prognoos on varieeruv, kuid enamikul juhtudel ei ole tegu eluohtliku haigusega. Prognoos sõltub KS-ga kaasuvatest haigustest ja nende raskusest.

Kasulikud lingid

Kleefstra sündroomi ingliskeelne infoleht, sisaldab näidetena patsientide kogemusi -

<https://rarechromo.org/media/information/Chromosome%20%209/Kleefstra%20Syndrome%20FTN%20W.pdf>

<https://www.kleefstrasynndrome.org/what-is-kleefstra-synndrome/>

Kasutatud allikad

<https://medlineplus.gov/genetics/gene/ehmt1/>

Kleefstra, T. Leeuw de N. 2022. Kleefstra syndrome. GeneReviews

Kleefstra syndrome. 2021. Genetic and Rare Diseases Information Centre.

Unique. 2009. Kleefstra Syndrome. (<https://rarechromo.org/disorder-guides/>)