

LOEYS-DIETZ SÜNDROOM (LDS)

ORPHA: 60030 OMIM: 609192, 610168, 613795, 614816, 615582, 619656

Ülevaade

Loeys-Dietzi sündroom (LDS) on pärilik sidekoehaigus, mille puhul on haaratud mitu organsüsteemi, sealhulgas veresooneid, luustik ja nahk. Seda kirjeldasid esmakordselt arstid Loeys ja Dietz 2005. aastal ning see sarnaneb kliiniliselt Marfani sündroomile. Haigusel esineb 6 alatüüpi, kuid 1 ja 2 tüüp on kõige sagedasemad. Haigusele on iseloomulik aneurüsmide esinemine, keerdunud veresooneid ja üksteisest kaugel asetsevad silmad.

Esinemissagedus

Esinemissagedus ei ole teada, kuid haigus mõjutab mehi ja naisi võrdselt. Umbes 1/3 juhtudest on patsiendil haige vanem, 2/3 juhtudest on tegemist uue *de novo* muutusega (saavad edasi pärandada).

Tekkepõhjused

Antud haigus tekib erinevate geenide muutuste tagajärjel. LDS alatüüp 1 (OMIM: 609192) tekib muutuse tagajärjel *TGFBR1* geenis (9q22.33). Geen annab juhised transformeeriva kasvufaktori β 1 retseptori tegemiseks, mis on vajalik signaali ülekandeks raku pinnalt tuuma. Muutuse korral on selle retseptori funktsioon oluliselt vähenenud või olematu. Seetõttu on suurenenud teiste retseptorite töö ning üleaktiivsed signaalirajad häirivad sidekoe normaalset arengut. LDS alatüüp 2 (OMIM: 610168) tekib *TGFBR2* (3p24.1) geenimuutuse tagajärjel. *TGFBR2* geen annab juhised transformeeriva kasvufaktori β 2 retseptori tegemiseks, mis on vajalik signaali ülekandeks raku pinnalt tuuma. Muutuse korral on patogenees sama *TGFBR1* muutustega. LDS alatüüp 3 (OMIM: 613795) tekib muutuse tagajärjel *SMAD3* geenis (15q22.33). Geen annab juhised signaalülekanne valgu tegemiseks, valk vahendab keemilist signaalülekanne raku pinnalt tuuma. LDS alatüüp 4 (OMIM: 614816) põhjustab muutus *TGFB2* geenis (1q41). Geen annab juhised transformeeriva kasvufaktor β 2 sünteesiks. Seda leidub kõikjal kehas ning on vaja normaalseks arenguks. Funktsiooni täitmiseks seostub kasvufaktor raku pinnal asuvatele retseptoritele. Kasvufaktor aitab kontrollida rakkude jagunemist ja kasvu. Kasvufaktor on lisaks oluline veresoonte tekkel, lihaskoe ja rasvkoe tekke regulatsioonil, haavade paranemisel ja immuunsüsteemi töös. Muutuse korral on kasvufaktoril väga väike või puuduv funktsioon ja see ei saa seonduda retseptoriga. Viib teiste signaalradade üleaktiivsuse ja sidekoe arenguhäireteni. LDS alatüüp 5 (ka *Rienhoff* sündroom, OMIM: 615582) tekib *TGFB3* (14q24.3) geeni muutuse tagajärjel. Geen kodeerib transformeeriva kasvufaktor β 3 sünteesi. Selle funktsioon ja patogenees on sama *TGFB2* geeni kodeeritud kasvufaktorile. LDS alatüüp 6 (OMIM: 619656) tekib *SMAD2* geeni (18q21.1) muutuse tagajärjel.

Kliiniline pilt

Haigust iseloomustab aordi aneurüsmide esinemine, keerdunud veresooned, huule-suulaelõhe, lõhestunud kurgunibu (uvula) ja hüpertelorism (silma suur kaugus teineteisest). Esinevad südameseina defektid, veresoonte ebanormaalsused, arterite pikenemise tulemusena tekivad veresoontes keerud. Koljuluud kasvavad liiga vara kokku (enne kui aju on täielikult arenenud), mis viib kolju väärarenditeni. Esinevad ka immunoloogilised sümptomid, astma, riniit ja ekseem. LDS sümptomid on esitatud tabelis 1. LDS 3 alatüübi korral on lisaks sage osteoartriidi, skolioosi, migreeni ja lampjalgsuse esinemine. LDS 5 alatüübi korral pole täheldatud arterikeerdumise sümptomeid. Igal patsiendil esineb omapärane kliiniline pilt ning kõikidele juhtumitele peaks lähenema individuaalselt.

Tabel 1. Loey-Dietzi sündroomi sümptomid

Väga sage	
Aordi aneurüsm	
Aordi või arterite rebend	
Arterite keerdumine	
Veresoonte laienemine	
Kõrge suulagi	
Ductus arteriosuse mitte sulgumine	<i>Ductus arteriosus esineb looteas, transpordib verd platsentasse hapniku saama. Peaks sulguma 3 esimese elupäeva jooksul.</i>
Lampjalgsus	
Emaka rebenemine	

Sage	
Arahnodaktüülia	<i>Pikad peenikesed sõrmed.</i>
Ebanormaalse armkoe teke	
Kurgunibu (uvula) lõhe	
Sinine skleera	<i>Silmamunavalge osa on sinine.</i>
Sõrmede kampodaktüülia	<i>Sõrmede kõnksus olek, sõrmi ei saa sirgeks painutada.</i>
Hüpertelorism	<i>Silmadevaheline suur kaugus.</i>
Sarnaluu alaareng	
Mikrognatia	<i>Väike lõug.</i>
Huule-suulaelõhe	
Skolioos	<i>Selgroo kõverdumine küljele.</i>
Venitusarmid	
Pikk kasv	

Mõnikord	
Ebanormaalne veritsemine	

Kergelt tekkivad sinikad	
Südameseiskumine	
Liigeste dislokatsioonid	<i>Liiges läheb paigast, näiteks kapslist välja.</i>
Hüpermobiilsus	
<i>Pectus excavatum</i>	<i>Rinnaku deformatsioon, sissetõmme.</i>
<i>Pectus carinatum</i>	<i>Rinnaku deformatsioon, rinnaku väljavõlvumine.</i>
Õhuke nahk	

Pärandumine

Haigus pärandub autosoom-dominantselt (joonis 1), järglastel on 50% tõenäosus haigus pärida.

Diagnoosimine ja ravi

Diagnoositakse kliinilise pildi ja geenitestiga. Sünnieelne diagnostika on võimalik kui on tuvastatud patogeenne variant. Õigeaegne diagnoosimine on väga oluline, et jälgida patsienti veresoonte aneurüsmide osas, kuna need võivad olla eluohtlikud. Ravi on sümptomaatiline ja rõhk on ennetusel. Vajadusel kasutatakse beeta- või angiotensiini blokaatoreid ning iga 0,5-1 aasta tagant peaks käima kontrollimas aneurüsmide osas. Lihas- ja skeletisüsteemi sümptomite parandamiseks kasutatakse kirurgilist ravi või ortoosi. Füüsiline aktiivsus on väga oluline, kuid võistlusspordi tegemist peaks arutama raviarstiga.

Prognosis

Täpne prognoos pole teada.

Kasutatud kirjandus

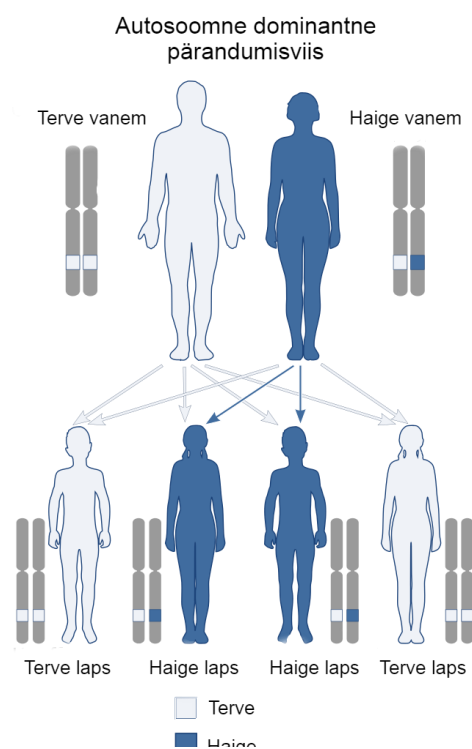
<https://www.loeydietz.org/>

<https://medlineplus.gov/>

<https://hpo.jax.org/app/>

<https://rarediseases.org>

<https://www.orpha.net>



Joonis 1. Autosoomne dominantne pärandumisviis. Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2023