



Medische begeleiding van mensen met het Lesch-Nyhan syndroom

Informatie en advies voor (huis-)arts en tandarts

Wyp Hartman, Arts voor Verstandelijk Gehandicapten (AVG) in opleiding, maart 2015

Algemeen

Karakteristieken

Het Lesch-Nyhan syndroom (LNS) werd voor het eerste beschreven door Lesch en Nyhan in 1964(1).

Symptomen welke kenmerkend zijn voor LNS zijn hyperuricemie met hyperuricosurie (2), verstandelijke beperking, motorische ontwikkelingsachterstand, neurologische stoornissen en gedragsproblemen met automutilatie (3,4). Dymorfe kenmerken zijn niet evident bij het LNS.

Voorkomen en oorzaak

De prevalentie van het LNS wordt geschat op 3:1.000.000. Ook worden prevalenties van 1: 235.000 tot 1: 380.000 genoemd (2).

Het LNS wordt veroorzaakt door een stoornis in het purine metabolisme, namelijk door een Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyltransferase (HPRT)1,-enzym deficiëntie. Het enzymdefect resulteert in een toegenomen productie van urinezuur en geeft hyperuricemie. Ruim 615 mutaties zijn bekend van het gen welke codeert voor het HPRT-enzym (5). Het LNS is een recessief geslachtsgebonden (X-linked Xq26-27.2 (3) erfelijke stoornis(6). Bij een moeder die drager is, is de kans op overerving van het LNS voor het kind 50%. Homozygote mannen zijn in principe aangedaan, vrouwen zijn meestal heterozygote dragers van de genetische afwijking (3). Van tenminste vijf vrouwen is reeds bekend dat zij het LNS syndroom hebben door één van de mutatie-vormen (2). Van de LNS patiënten heeft 30% een mutatie de novo (3). Prenatale diagnostiek voor LNS is mogelijk vanaf een graviditeitsduur van 10-12 weken (2).

Gezondheid

Hyperuricemie geeft onder andere blaas-, urether-, of nierstenen. Op jonge leeftijd kan de urine hierdoor oranje kleuren. Tevens kunnen door hyperuricemie tophi in de huid ontstaan, met name op de vingers, tenen, knieën en ellebogen (2).

Op latere leeftijd kan tevens jicht voorkomen. Allopurinol kan symptomen van urinewegen en jicht verminderen, maar heeft geen effect op neurologische symptomen en gedrag. (6). Vroegtijdige diagnose maakt tijdige behandeling met Allopurinol mogelijk om latere complicaties te voorkomen dan wel te verminderen (6). Allopurinol blokkeert het metabolisme van hypoxanthine en xanthine naar urinezuur en reduceert de urinezuur serumspiegel gemiddeld met 50-74% (2). Bij te hoge doseringen Allopurinol kan echter xanthine lithiasis ontstaan (7,15). Bij steenvorming is daarom onderzoek naar de samenstelling van de steen geïndiceerd. Bij volwassenen is een combinatie met Colchicine profylaxe effectief gebleken ter preventie van een jichtaanval) (2). De ernst van de symptomen bij LNS is geassocieerd met de mate van enzymdeficiëntie (8,9,10). Partiële deficiëntie van het HPRT1-enzym geeft minder ernstige klachten. De ernstigste vormen behoren tot het LNS (2). De mildere vormen worden Lesch Nyhan varianten genoemd (2).

Megaloblastaire anemie kan voorkomen bij het LNS, hetgeen mogelijk gebaseerd is op een toegenomen verbruik van foliumzuur door de novo purine synthese, doch suppletie met foliumzuur lost deze anemie vaak niet op (2). Behandeling van deze anemie zou niet geïndiceerd zijn daar deze asymptomatisch is (11).

Prognose

Bij goede behandeling van symptomen is de levensverwachting van LNS gemiddeld 20-30 jaar (6). Oorzaken voor overlijden zijn onder andere (aspiratie,-) pneumonie, andere infecties als urosepsis of nierinsufficiëntie. Tevens is plots overlijden beschreven, met een mogelijke pulmonale, of cardiale oorzaak (2).

Klinische Kenmerken

Groei en ontwikkeling

Het prenatale en perinatale beloop zijn veelal normaal. Veelal volgen de eerste tekenen van een (groei,-)achterstand in het eerste levensjaar (2,6). Tussen 3 en 6 maanden staan hypotonie en motorische achterstand op de voorgrond. In de periode tussen 6 en 24 maanden komen klachten van dystonie naar voren. Veelal hebben kinderen een vertraagde zitfunctie of bereiken deze functie niet. Tevens wordt de mijlpaal tot kruipen en lopen meestal niet behaald(2).Vanaf tweejarige leeftijd is het neuro-motorisch beloop redelijk stabiel, echter wel met hypotonie en ernstige dystonie bij beweging (4). Cognitieve beperkingen en gedragsproblemen met automutilatie openbaren zich veelal tussen de twee,-en driejarige leeftijd. De puberteit treedt vaak verlaat in (6).

Psyche en gedrag

Bij 67% van de patiënten met LNS is sprake van een lichte tot matig verstandelijke beperking (10). Vaak wordt deze beperking te laag ingeschat (gemiddeld IQ 58) door stress, fysieke beperkingen, taal,-en communicatiemoeilijkheden en concentratie (ADD),-of interesseverlies bij het testen. Wel is de non-verbale intelligentie meestal minder aangetast dan de verbale intelligentie (12,13,14).

Gedragsstoornissen betreffen automutilatie (wordt vaak beschouwd als obsessief compulsief gedrag) en tevens verbale- en fysieke agressie naar anderen toe. Vanaf twee-, en driejarige leeftijd komen deze gedragsproblemen naar voren(6,11). Automutilatie heeft zijn aanvang tussen twee en zestien jaar en komt voor bij 85 % van de LNS patiënten(6,11). Patiënten zijn vaak opgelucht als ze tegen de eigen automutilatie worden beschermd, omdat de automutilatie ook als pijnlijk wordt ervaren (2). Deze gedragingen kunnen wisselend aanwezig zijn gedurende weken of maanden met normale perioden tussendoor en verergering bij stress (14). Stress bij verstandelijk gehandicapten kunnen in het algemeen veroorzaakt worden door visus-, en gehoorstoornissen.

Kinderen met LNS kunnen daarnaast gemakkelijk braken. Dit kan een gedragskenmerk van het syndroom zijn, en/of het resultaat van een slechte motiliteit van de oesophagus, een hiatus hernia of refluxklachten.

Afhankelijk van hun cognitieve vermogens zijn kinderen met LNS zich bewust van hun agressieve gedrag. Depressies bij tieners zijn meer regel dan uitzondering (14).

Bij veranderingen in gedrag, gedragsproblemen of moeheid overdag dienen slaapproblemen tevens te worden uitgesloten (11).

Samenvatting Lesch-Nyhan syndroom

Tractus	Gezondheidsproblemen	Adviezen t.a.v. gezondheidsproblemen
Klinisch Genetisch	-(HPRT)1,-enzym deficiëntie door genetische afwijking	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisch genetisch onderzoek iom AVG (Arts voor Verstandelijk Gehandicapten) / klinisch geneticus
Ontwikkeling en gedrag	<p>Verstandelijke beperking; licht tot matig</p> <p>Automutilatie en obsessief compulsief gedrag:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Bijten op vingers*, lip*, handen en wang met weefselschade* -Hoofdbonken of slaan met ledematen -Vingers in de ogen -Krabben -Wrijven <p>Agressie naar anderen:</p> <p>Verbale agressie</p> <p>Fysieke agressie: schoppen / slaan</p> <p>Spugen</p> <p>Coprolalie</p> <p>*= gedragsfenotype LNS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Preventief screenen op gedragsproblemen, niet alleen op indicatie • Samenwerking met gedragswetenschapper / psycholoog en AVG: • Niveaubepaling • Aanvullend onderzoek gedrag • Nagaan stressoren onderliggend aan gedragsproblemen • Creëren gestructureerde rustige omgeving • Ondersteuning op gebied van communicatie • Logopedie • Educatie patiënt en verzorgers • Zo nodig behandeling met psychofarmaca • Bij ontbreken alternatieven: vrijheidsbeperkende maatregelen door psychiater of AVG in BOPZ instelling • Zo nodig verwijzing naar psychiater met kennis op gebied van verstandelijke beperking
Slaappatroon	<ul style="list-style-type: none"> -Inslaapproblematiek -Houdingsproblemen -OSAS 	<ul style="list-style-type: none"> • Slaapobservatie / diagnostiek; verwijzing en behandeling zo nodig door kinderarts / AVG en multidisciplinair team

Neurologisch	<ul style="list-style-type: none"> -Dystonie (bij actie) -(Chorea,-)athetose -Ballisme (heftige bewegingen waarbij plots een arm of been uitschiet) -Spasticiteit -Hyperreflexie -Hypotonie -Dysarthrie en dysphagie -Extensor plantair reflex 	<ul style="list-style-type: none"> • Oriënterend neurologisch onderzoek • Verwijzing fysiotherapeut / ergotherapeut • Zo nodig verwijzing revalidatiearts of neuroloog (oa. overwegen behandeling met spasmolytica) • Hulpmiddelen bij mobiliteit • Bij dysarthrie / slikstoornissen: logopedie • Cave dehydratie i.v.m. verhoogd risico op nierpathologie bij hyperuricemie • Analyse en coördinatie van specialistische zorg en paramedici: AVG (Arts voor Verstandelijk Gehandicapten)
Bewegingsapparaat	Jicht door hyperuricemie	<ul style="list-style-type: none"> • Bloedonderzoek • Overwegen aanvullend onderzoek of therapie met Allopurinol / Colchicine i.o.m. internist-reumatoloog of kinderarts
Groei en voeding	<ul style="list-style-type: none"> • Vertraagde groei • Hiatus hernia • Reflux • Voedingsproblemen 	<ul style="list-style-type: none"> • Gewicht en groei bijhouden • Beeldvorming oesophagus / maag / mediastinum • Kinderarts en/of Arts voor Verstandelijk Gehandicapten bij vertraagde groei of intakeproblematiek
Urogenitaal	<ul style="list-style-type: none"> • Nephrolithiasis, urolithiasis • Uraat nefropathie • Soms testiculaire atrofie • Bij te hoge dosis Allopurinol: xanthine neerslagen in urinewegen 	<ul style="list-style-type: none"> • Echo nieren • Bloedonderzoek: plasma urinezuur, nierfunctie, elektrolyten, bloedbeeld • Onderzoek naar samenstelling van eventuele stenen • Cave interactie Allopurinol-Ampicilline/ Amoxicilline: verhoogd risico op urinezuurkristallen • Behandeling met Allopurinol in overleg met uroloog en zo nodig met internist

		<ul style="list-style-type: none"> • Op indicatie chirurgie / extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL)
Huid	<ul style="list-style-type: none"> • Tophi door hyperuricemie 	<ul style="list-style-type: none"> • (Tele-) Dermatologie • Cave perforatie, ulceratie of secundair infect; zo nodig wondverpleegkundige
Hematologie	<ul style="list-style-type: none"> • Megaloblastaire anemie met matige respons op foliumzuur suppletie 	<ul style="list-style-type: none"> • Volledig bloedbeeld
KNO		<ul style="list-style-type: none"> • Gehoorscreening (vlgns NVAVG richtlijn)
Ogen		<ul style="list-style-type: none"> • Visuscreening (vlgns NVAVG richtlijn)

Schema follow-up

Leeftijd	0-2 jaar (of bij stellen diagnose)	2-18 jaar	Vanaf 18 jaar
Frequentie	Controles elke 3-6 maanden	Controles elke 6 maanden tot 1 jaar	Controles elk jaar
Tractus			
Klinisch Genetisch	X	P	P
Ontwikkeling	X	X	P
Groei en voeding	X	X	X
Urogenitaal	X	X	X
Gedrag / psychiatrie	X	X	X
Huid	X	P	P
Neurologisch	X	X	X
Bewegingsapparaat	X	X	X
Urogenitaal	X	X	X
Huid	X	X	P
Hematologie	X	X	X
KNO	X	P	P
Ogen	X	P	P

X = gerichte aandacht geïndiceerd

P = bij problemen / klachten

Literatuur

1. Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med.* 1964;36:561-70
2. Torres & Puig. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency; Lesch Nyhan syndrome. Review. *Orphanet journal of rare diseases* 2007; 2:48
3. Gemmis et al. Analysis of the HPRT1 gene in 35 Italian Lesch-Nyhan families: 45 patients and 77 potential female carriers. *Mutation research* 2010; 692:1-5
4. Jinnah HA, Visser JE, Harris JC, et al. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain* 2006; 129:1201.
5. Fu et al. Genotype-phenotype correlations in neurogenetics: Lesch-Nyhan disease as a model disorder. *Brain.* 2013;137:5; 1282-1303
6. Pagon et al. Lesch-Nyhan Syndrome. *GeneReviews*; Seattle University of Washington; 1993-2015
7. Brock et al. Xanthine calculi in Lesch Nyhan syndrome. *J Urol* 1983, 130: 157-159
8. Mak BS, Chi CS, Tsai CR, et al. New mutations of the HPRT gene in Lesch-Nyhan syndrome. *Pediatr Neurol* 2000; 23:332.
9. Puig JG, Torres RJ, Mateos FA, et al. The spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. Clinical experience based on 22 patients from 18 Spanish families. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:102.
10. Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ, et al. Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Brain* 2010; 133:671
11. Mc Carthy. Medical diagnosis, management and treatment of Lesch Nyhan disease. *Nucleosides, nucleotides and nucleic acids.* 2004; 23;1147-1152
12. Schretlen DJ et al, Neurocognitive functioning in Lesch-Nyhan disease and partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Int Neuropsychol Soc* 2001,7:805-812
13. Matthews WS et al., Cognitive functioning in Lesch Nyhan syndrome: a 4-year follow-up study. *Dev Med Child Neurol* 1999, 41: 260-262
14. Anderson LT et al., Self injury in Lesch-Nyhan disease. *J Autism Dev Disord* 1994,24:67-81
15. Torres, Puig and Jinnah. Update on the phenotype spectrum of Lesch-Nyhan Disease and its attenuated variants. 2012: 14(2) 189-194