

Lesch-Nyhan syndroom
Beknopte samenvatting n.a.v. referaat
AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Introductie

Het Lesch-Nyhan Syndroom (LNS) kenmerkt zich door een karakteristiek patroon van gedragsstoornissen waarbij automutilatie op de voorgrond staat. Daarbij komen verstandelijke beperking, motorische ontwikkelingsachterstand en neurologische stoornissen voor. LNS wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) met als gevolg een overproductie van urinezuur. LNS is voor het eerst beschreven in 1964 door Lesch en Nyhan (Lesch, 1964). De prevalentie is ongeveer 3: 1.000.000 (Torres, 2007).

De klinische kenmerken van LNS zijn:

- Neurologische stoornissen
- Gedragsstoornissen (automutilatie, agressie, angst, depressie, verhoogde afleidbaarheid, motorische stereotype bewegingen)
- Verstandelijke beperking
- Motorische ontwikkelingsachterstand
- Urinezuurstapeling (Jinnah, 2009, 2010)

Neurologische stoornissen

De stoornissen die bij LNS voorkomen zijn piramidale en extrapiramidale stoornissen, athetose, choreoathetose, ballisme, hypotonie, spasticiteit en dysartrie. De piramidale en extrapiramidale stoornissen ontstaan vóór de leeftijd van 1 jaar en verergeren tot de leeftijd van ongeveer 3 jaar. Daarna blijft de intensiteit van neurologische disfunctie in een plateau fase gelijk.

Gedragsstoornissen

85% van de mensen met het Lesch-Nyhan syndroom verwondt zichzelf. Het zelfverwondende gedrag laat zich voor het eerst zien op een gemiddelde leeftijd van 3.1 jaar. Er lijkt een verband te zijn tussen de ernst van zelfbeschadiging en de leeftijd waarop het ontstaat: hoe eerder het ontstaat, des te ernstiger de vorm van zelfbeschadiging. Vervolgens blijft de mate van ernst jaren gelijk en zal deze slechts langzaam minderen met het ouder worden. Bij LNS is er sprake van een normale sensibeleit, waardoor de zelfbeschadiging ook als pijnlijk wordt ervaren. De zelfbeschadiging wordt als een obsessief - compulsieve stoornis gezien, waarbij patiënten soms zelf vragen om fixatie of om hen tegen te houden. De zelfbeschadiging komt vaker voor bij stressvolle en emotionele gebeurtenissen. Het meest voorkomende zelfverwondend gedrag is het bijten van de lippen en/of vingers. Andere vormen van automutilatie zijn het uitsteken van ledematen of hoofd bij doorgang van een deuropening, 'arching' en 'head snapping', hoofdbonken, de voeten onder de rolstoel plaatsen, vingers in spaken van de rolstoel steken of met de vingers in de ogen prikken. Ook agressie naar anderen met voornamelijk de neiging om te slaan, bijten, schoppen, haartrekken, spugen en verbale agressie horen bij het gedragsarsenaal. Deze gedragingen kunnen wisselend aanwezig zijn: gedurende weken of maanden, afgewisseld met perioden van normaal gedrag. Kinderen met LNS kunnen gemakkelijk braken. Dit kan een gedragskenmerk van het syndroom zijn, en/of het resultaat van een slecht bewegende slokdarm. Het doorslikken van voedsel en vocht gaat moeizaam. Kinderen zijn, afhankelijk van hun cognitieve vermogens, zich bewust van hun agressieve gedrag. Depressies bij tieners zijn meer regel dan uitzondering (Anderson, 1994).

Verstandelijke beperking

Bij LNS is er vaak sprake van een milde tot matige verstandelijke beperking. De mate van verstandelijke beperking hangt af van het variant LNS (klassieke, neurologische en hyperuremische variant) (Torres, 2007). Een gemeten IQ kan lager zijn dan het werkelijke IQ. Oorzaken hiervoor zijn de fysieke beperking, leerproblemen, stress, automutilatie, negatief gedrag, concentratiestoornissen, interesse verlies en taal- en communicatiemoeilijkheden (Jinnah, 2009).

Motorische ontwikkelingsachterstand

De mijlpalen kruipen, zitten en lopen zijn vertraagd. Vaak hebben kinderen met LNS hulp nodig bij staan en zitten; uiteindelijk is lopen doorgaans niet mogelijk. Patiënten met LNS zijn bijna altijd rolstoelgebonden en hebben een motorische ontwikkeling die lijkt op de ontwikkeling bij een

cerebrale parese (Torres, 2007).

Urinezuurstapeling

Overproductie van urinezuur slaat neer als kristallen die qua grootte kunnen variëren van enkele millimeters tot enkele centimeters. Het zijn kleine wit doorschijnende noduli in de huid (deels aan het oppervlak) van ophoping van urinezuurkristallen. De voorkeurslocatie voor jicht tophi zijn de gewrichten (vingers, tenen, knie, elleboog) maar ook oorschelp en hiel. Jicht tophi kunnen perforeren, ulcereren en secundair infecteren. Urinezuurkristallen kunnen ook nephrolithiasis veroorzaken of in de blaas urinegruis en blaasstenen (Torres, 2007).

Overige symptomen

De overige symptomen zijn een korte gestalte, vertraagde of afwezige puberteit, testiculaire atrofie, moeilijk slikken, gastro-oesofageale reflux, malnutritie en een macrocytaire anemie (door verstoorde maturatie van erythrocyten secundair aan de stoornis in de purinesynthese) die niet reageert op vitamine suppletie. Tevens kan progressief nierfalen voorkomen. Er zijn geen typische dysmorphieën (Jinnah, 2009).

Prognose

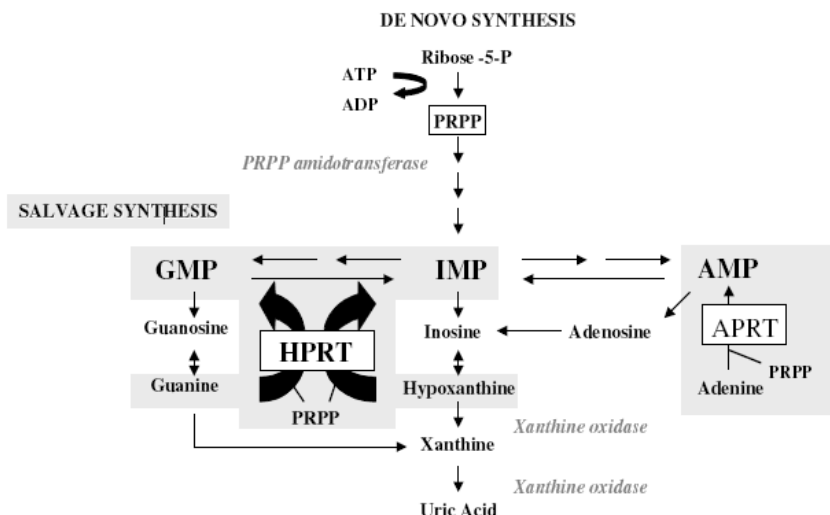
De gemiddelde levensverwachting voor patiënten met LNS is 20-30 jaar. Er zijn ook patiënten bekend boven de 40 jaar. De levensverwachting wordt langer door het vroegtijdig starten van allopurinol, omdat hierdoor minder vaak nierfalen wordt ontwikkeld. Er zijn casereports waarbij de oorzaak van het overlijden wordt beschreven als sudden death bij respiratoir falen bij neurologische achteruitgang. Een veel voorkomende oorzaak van overlijden is respiratoir falen bij een aspiratiepneumonie (Kostadinov 2006, Torres 2007).

Etiologie en metabole consequenties

In de meeste LNS-patiënten wordt een mutatie in het *HPRT1*-gen aangetoond. Het *HPRT1*-gen ligt op chromosoom Xq26 en bestaat uit 9 exonen. Er zijn momenteel meer dan 600 pathogene mutaties bekend (Fu et al, 2014). In ongeveer 30% is er sprake van een de novo mutatie. LNS erft geslachtsgebonden (X-linked) recessief over. De aandoening komt daarom voornamelijk bij mannen voor. Toch zijn er enkele vrouwen met LNS beschreven; dit komt door een ongunstige skewing bij X-inactivatie (Nyhan Genereviews).

Door de mutatie in het *HPRT1*-gen, dat codeert voor het enzym hypoxanthine-guaninephosphoribosyltransferase (HPRT), is het purine metabolisme verstoord. Purines zijn belangrijk als bouwstenen van nucleïnezuur (DNA en RNA). Het is een component in o.a. ATP en GTP. Purines worden verkregen door synthese, recycling of door opname uit de omgeving. Bij LNS is sprake van een tekort of een volledige afwezigheid van het enzym (HPRT). De afwezigheid van het enzym HPRT leidt tot een overproductie van hypoxanthine en guanine en daardoor ook van urinezuur. Door een verminderde negatieve feedback van GMP (guanosine monophosphate) en IMP (inosine monophosphate) stijgt bovendien de synthese van 5'phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP), wat het purinegehalte doet stijgen.

De symptomen bij LNS-patiënten worden met name veroorzaakt door een verhoogde uitscheiding van urinezuur in de urine en het bloed en mogelijk in het brein. Tevens leidt een tekort aan HPRT tot 'overgevoeligheid' van de dopaminereceptor en beschadigingen aan het brein (Torres, 2007).



Afbeelding 1 .
Pathway purine
metabolisme
Bron: Torres et al.
2007

Pathogenese neurologische symptomen

De pathogenese van de neurologische symptomen is nog niet geheel opgehelderd. Het is nog onduidelijk of er een relatie is met het verstoorde purinemetabolisme. Er zijn verschillende hypothesen:

- Tekort aan serotonine: bij dieronderzoek werd agressief gedrag gevonden bij verlaagde serotoninelevels. Hierop volgend werd aan mensen met LNS werd getracht het serotoninelevel te verhogen door middel van het geven van carbidopa, 5-hydroxytryptophan en imipramine, hierbij verdween het automutieren. Echter, dit effect was tijdelijk van aard en kon bij later onderzoek niet herhaald worden (Bell 2016).
- Tekort aan dopamine: PET-onderzoeken waarbij F-DOPA wordt gebruikt bij mensen met LNS tonen aan dat er significant minder dopamine productie en opslag is vergeleken met mensen zonder LNS (Ernst, 1996). Ook is er een verminderde dichtheid van dopaminerge neuronen bij mensen met LNS en is de nucleus caudatus gemiddeld 30% kleiner (Wong, 1996). Het lijkt hiermee vast te staan dat er een dysfunctie is in het functioneren van de basale ganglia.

Diagnostiek

Een goudkleurige uitslag in de luier kan naast de andere symptomen wijzen op een verhoogd urinezuur. In urine kan een verhoogd urinezuur aangetoond worden. In het bloedplasma kan het urinezuur ook verhoogd, maar dit hoeft niet. Vervolgens kan de HPRT enzymactiviteit bepaald worden in erythrocyten en fibroblasten (de gouden standaard voor het diagnosticeren van LNS). Bij LNS is er sprake van een fors verlaagde tot afwezige enzymactiviteit (<1.5% van normaal). Ten slotte kan DNA-onderzoek verricht worden. In 90-95% van de LNS patiënten kan een mutatie gedetecteerd worden.

Genotype-fenotype correlatie

Het fenotype is afhankelijk van de mate van restactiviteit van het HPRT enzym. Dit zorgt voor een klinisch spectrum waarbij LNS het ernstigste fenotype is, en HRH (HPRT-related hyperuricemia) het mildste fenotype. Hiertussen zit HND (HPRT-related neurological disease). Over het algemeen leiden mutaties in het *HPRT1*-gen die zorgen voor nagenoeg geen HPRT restactiviteit, tot een ernstiger fenotype.

Differentiaal diagnose

Bij de aanwezigheid van zowel een verhoogde urinezuurproductie als neurologische dysfunctie en cognitieve en gedragsstoornissen is er in principe geen twijfel aan de diagnose Lesch-Nyhan. Automutilatie is een opvallend kenmerk. Dit kan differentiaal diagnostisch ook passen bij onder andere non-specifieke verstandelijke beperking, choreoacanthosis, GAMT (creatinesynthese deficiëntie), Smith Magenis syndroom, familiale dysautonomie, HSAN IV (Nyhan, Genereviews). Bijten op de vingers en lippen, resulterend in weefselschade, is echter heel karakteristiek voor LNS.

Gezondheidsproblemen

De gezondheidsproblemen zijn onder te verdelen in de symptomen die veroorzaakt worden door de overproductie van urinezuur en de neurologische symptomen waaronder de motorische symptomen en de gedragsstoornissen. Deze symptomen zijn toegelicht in de paragraaf klinische kenmerken.

Behandeling gezondheidsproblemen

Behandeling somatische klachten:

- Voorkomen verhoogde urinezuurspiegel: behandeling met allopurinol is geïndiceerd bij alle patiënten met LNS. Allopurinol vermindert de conversie van hypoxanthine en guanine tot urinezuur door remming van het enzym xanthineoxidase. Hiermee wordt de urinezuurspiegel verlaagd om het risico op het ontstaan van jicht, nierstenen, subcutane tophi en nierinsufficiëntie te verkleinen. De behandeling met allopurinol moet zo snel mogelijk worden gestart. De streefwaarde van het urinezuur in het serum is de bovengrens van normaal. Allopurinol heeft geen effect op de neurologische symptomen. Wees alert op het mogelijk ontstaan van xanthinestenen bij het gebruik van allopurinol (Torres 2007, Genereviews 2014).
- Hydratatie: ruime vochtintake is geïndiceerd om een actieve urineproductie te bewerkstelligen. Hiermee kan de vorming van xanthinestenen worden voorkomen.
- Opsporen nefrolithiasis: bij jonge kinderen met LNS is een echo van de nieren geïndiceerd (Torres, 2007).

- Behandeling gastro-oesophageale reflux: indien een hiatus hernia ten grondslag ligt aan de refluxklachten kan een funduplicatie worden overwogen. Behandeling met protonpompremmers kan aangewezen zijn. Indien er sprake is van dreigende ondervoeding dient het aanleggen van een gastrostoma te worden overwogen (Torres, 2007).
- Macrocytaire anemie: in het geval van LNS is de anemie ongevoelig voor foliumzuur- of vitamine B-suppletie. Een behandeling is meestal niet noodzakelijk aangezien de anemie asymptomatisch is (McCarthy, 2004).
- Behandeling motorische symptomen: een fysiotherapeut kan worden ingeschakeld voor oefeningen en tips hoe te gaan oefenen met het bewegen. Een (kinder-)revalidatiearts en ergotherapeut kunnen worden ingeschakeld bij het bepalen of hulpmiddelen nodig zijn voor de ADL of bij het verplaatsen. De logopedist kan worden ingeschakeld bij dysartrie en/of slikproblemen. Spasmolytica (zoals baclofen) kunnen worden voorgeschreven bij hinderlijke klachten ten gevolge van spasticiteit (Torres, 2007).

Behandeling automutilatie

- Fixatie: vroeger werden mensen met LNS vooral gefixeerd om complicaties door automutilatie te voorkomen. Bijvoorbeeld een gebitsbeschermer om het bijten op de wangen tegen te gaan en onderarmkokers en elleboogfixatie om complicaties door krassen/slaan/pulken met de vingers te voorkomen. In oude literatuur wordt zelfs gesproken over een totaalextractie van het gebit (Torres, 2007).
- Gedragstherapie: uit een review blijkt dat er geen duidelijk bewijs is dat positieve dan wel negatieve bekrachtiging, straffen en/of extinctie helpt bij het voorkomen van automutilatie (Olson, 2000). Wel blijkt het verminderen van stress effectief door duidelijkheid te creëren en zo min mogelijk onverwachte gebeurtenissen te laten ontstaan (Torres, 2007).
- Medicamenteus:
 - o L-DOPA: er zijn meerdere studies gedaan naar het geven van L-DOPA aan mensen met LNS. De resultaten zijn zeer wisselend, variërend van een licht positief tot een significant negatief effect op het voorkomen van automutilatie (Bell, 2016).
 - o Antipsychotica: studies naar risperidon en haloperidol laten ook wisselende resultaten zien: van verbetering bij sommige mensen met LNS, tot geen effect bij anderen met LNS. Het is onduidelijk of de, in sommige gevallen, gevonden verbetering een gevolg is van de invloed op het dopaminerge systeem, of dat het veroorzaakt wordt door de sedatieve bijwerking (Bell, 2016).
 - o Ecopipam: ecopipam is een selectieve D1-dopamine receptorantagonist. Een deel van de mensen met LNS liet minder automutilatie zien, maar de studie is eerder gestopt vanwege ernstige bijwerkingen (sufheid, agitatie, flinke toename dystonie) (Khasnavis, 2016 en 2016).
 - o S-adenylmethionine (SAM): een patiënt met LNS kreeg SAM voorgeschreven vanwege verhoogde leverwaarden bij fentanylgebruik bij automutilatie. Deze patiënt liet een forse vermindering zien van automutilatie na het starten van SAM. Bij vervolgstudies werden wisselende resultaten gevonden. Een hypothese is dat SAM de purinepool aanvult (Bell, 2016).
- Deep brain stimulation (DBS): er zijn meerdere casereports over stimulatie van het globus pallidus (GPi) beiderzijds. Hierbij laten de patiënten met LNS een zeer grote verbetering zien van de motorische symptomen en ook van de automutilatie. Een casereport beschrijft dat bij een patiënt met LNS de rechterlead was gebroken (en dus de stimulatie van het rechter GPi was gestopt) en dat deze patiënt alleen automutilatie van de linker lichaamshelft liet zien. Dit wekt de suggestie dat het circuit is gelateraliseerd (Abel 2014, Piedimonte 2015, Bell 2016).
- Pijnstilling: mensen met LNS hebben geen stoornis in de pijnsensatie, daarom is pijnstilling bij wonden door automutilatie zeker geïndiceerd (Torres, 2007).

Follow-up schema medische begeleiding

Onderstaand schema is een voorstel voor de follow-up van mensen met LNS. Er is geen bestaand health watch programma.

	0-2 jaar	2-18 jaar	> 18 jaar
Motorische en cognitieve ontwikkeling	X	X	
Groei/voeding	X	X	X
Neurologisch onderzoek	X	X	X
Echo nieren	Bij diagnose	P	P
Lab: urinezuur, nierfunctie, bloedbeeld. Urinezuur in urine.	2-4 keer per jaar	2-4 keer per jaar	2-4 keer per jaar
Huid (tophi)	X	X	X
Bewegingsapparaat (jicht)	X	X	X
Gedragsproblemen (automutilatie)	X	X	X
Evaluatie middelen en maatregelen	X	X	X
Visus-/gehoor	X	X	X

X = gericht aandacht geïndiceerd, P = aandacht bij problemen.

Referenties

- Anderson LT, M Ernst. Self-Injury in Lesch-Nyhan Disease. *J Aut Develop Disorders* 24 (1994): 67-81.
- Jinnah HA. Lesch-Nyhan disease: from mechanism to model and back again. *Disease Models & Mechanism* 2 (2009): 116-21.
- Lesch M, WL Nyhan. A Familial Disorder of Uric Acid Metabolism and Central Nervous System Function. *Am J of Med* 36 (1964): 561-70.
- Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM. *Neurology of hereditary metabolic diseases of children*. 2006. 3rd edition. P 353-57
- Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2:48
- Genereviews, 2000-2014, Lesch-Nyhan Syndrome
- Olson R, Houlihan D, a review of behavioral treatments used for Lesch-Nyhan Syndrome, *Behavior Modification*, 2000;24(2):202-222
- Bell S, Kolobova I et al. Lesch-Nyhan Syndrome: models, theories, and therapies, *Molecular Syndromology* 2016;7:302-211
- Piedimonte F, remarkable clinical improvement with bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation in a case of Lesch-Nyhan Disease: five-year follow-up, *Neurmodulation: technology at the neural interface*, 2015;18:118-122\
- Abel TJ et al, lateralized effect of pallidal stimulation on self-mutilation in Lesch-Nyhan disease, *J Neurosurg Pediatrics* 2014;14:594-597
- Khasnavis T et al, A clinical trial of safety and tolerability for the selective dopamine D1 receptor antagonist ecopipam in patients with Lesch-Nyhan disease, *Molecular Genetics and Metabolism* 2016;117:401-40
- Khasnavis T et al, a double-blind, placebo-controlled, crossover trial of the selective dopamine D1 receptor antagonist ecopipam in patients with Lesch-Nyhan disease, *Molecular genetics and metabolism*, 2016;118:160-166
- Fu R, Ceballos-Picot I, Torres RJ, et al; Genotype-phenotype correlations in neurogenetics: Lesch-Nyhan disease as a model disorder. Lesch-Nyhan Disease International Study Group. *Brain*. 2014 May;137(Pt 5):1282-303.
- Ceballos-Picot I, Mockel L, Potier M.C et al. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase regulates early developmental programming of dopamine neurons: implications for Lesch-Nyhan disease pathogenesis. *Hum Mol Genet*. 2009; 18: 2317-27
- Fernandes J, Saudubray JM, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases*. 2006. 4 th edition
- Jinnah HA, Harris JC, Nyhan WL & O'Neill JP. The Spectrum of Mutations Causing HPRT Deficiency: An Update. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2004; 23: 1153-1160. p441
- Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM. *Neurology of hereditary metabolic diseases of children*. 2006. 3rd edition. P 353-57
- Nyhan WL, O'Neill JP, Jinnah HA, Harris JC. Lesch-Nyhan Syndrome. *Genereviews*. www.genetests.org
- Sampat R, Fu R, Larovere LE et al. Mechanisms for phenotypic variation in Lesch-Nyhan disease and its variants. *Hum Genet* 2011; 129: 71-8
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 2001; 8th Edition: 2537-2559
- Ernst M, Zametkin AJ et al. Presynaptic dopaminergic deficits in Lesch-Nyhan disease, *New England Journal of Medicine*, 1996;334(24):1568-1572.
- Wong DF, Nyhan WL. New approaches to understanding Lesch-Nyhan disease, *New Enlang Journal of Medicine*, 1996;334(24):1602-1604.
- McCarthy G. Medical diagnosis, management, and treatment of Lesch Nyhan disease, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2004;23(8-9):1147-1152.