

Komplet ve İnkomples Lesch-Nyhan Sendromlu Üç Olgusu ve İlk Kez Situs İversus Totalis Birlikteliği

Three Cases with Complete and Incomplete Lesch-Nyhan Syndrome and First Time Situs Inversus Totalis Unionity

Ezgi Burgaç, Fatma Derya Bulut, Berna Şeker Yılmaz, Bahriye Atmış, H. Neslihan Önenli Mungan

Çukurova Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Adana, Türkiye

Sorumlu Yazar: Ezgi BURGAÇ
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Balcalı Hastanesi
Sarıçam /ADANA Posta Kodu : 01330,
E-mail : ezgi_irmak@yahoo.com

ÖZET

Lesch-Nyhan Sendromu (LNS), hiperürisemiye bağlı artrit, nefrolitiazis ve renal yetmezliğe yol açabilen, ayrıca mental retardasyon, spastisite, koreoatetoz ve self mutilasyon gibi nörolojik bulgularla seyreden nadir bir kalıtsal metabolik hastalıktır. Hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaz enzim eksikliği nedeniyle pürin metabolizmasının bozulması sonucu kanda ürik asit miktarı artar. Komplet enzim eksikliğinde, nörolojik bulgular özellikle de self mutilasyon dikkati çekmektedir. İnkomples enzim eksikliğinde ise self mutilasyon beklenmez. Bu sunumda komplet ve inkomples enzim eksikliği olan üç olgu sunuldu ve ayırıcı tanıda inkomples enzim eksikliği olan olguda self mutilasyonun olmamasına dikkat çekilmek istendi. Ayrıca, komplet enzim eksikliği olan bir olguda situs inversus totalis birlikteliği ilginç bulunarak sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Lesch-Nyhan sendromu, self mutilasyon, hiperürisemi

ABSTRACT

Lesch-Nyhan Syndrome is an inborn error of metabolism which causes renal failure, nephrolithiasis and arthritis due to hyperuricaemia, and also accompanied by mental retardation, spasticity, choreoathetosis and self-mutilation. This inborn error of purine metabolism is caused by increased uric acid production due to deficiency of the enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase. The most severe phenotype includes neurologic symptoms especially self-mutilation. Self injurious behavior is absent in patients with incomplete deficiency of enzyme. In this report, we presented three cases who have complete and incomplete deficiency of the enzyme. As a result, we emphasized the absence of self mutilation in incomplete enzyme deficiency. Furthermore, situs inversus totalis and complete enzyme deficiency coexisted in one patient interestingly.

Key Words: Lesch-Nyhan Syndrome, self mutilation, hyperuricemia

GİRİŞ

Lesch-Nyhan Sendromu (LNS), X'e bağlı resesif kalıtılan hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaz (HGPRT) enzim yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan nadir bir pürin metabolizması bozukluğudur. Kızlar asemptomatik taşıyıcı iken, erkeklerde hastalık belirtileri görülür. HGPRT geni X kromozomu kısa kolunda kodlanır. Literatürde 300'den fazla mutasyon tanımlanmıştır [1].

Biyokimyasal olarak pürin metabolizması bozukluğuna bağlı son metabolik ürün olan ürik asit düzeyleri hem kanda hem de idrarda artmıştır. Ürik asit artışı böbrek taşı ve artrit neden olur. Ayrıca; distoni, spastisite, koreoatetoz, kognitif bozukluk, mental retardasyon ve self mutilasyon görülebilir [2]. İnkomples LNS'de ise self mutilasyon görülmez. Self mutilasyon olmaması tanıyı zorlaştırır [3].

LNS tanılı hastalarda tedavide ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol kullanılır.

Geliş Tarihi / Received: 10.07.2017,
Kabul Tarihi / Accepted: 20.09.2017
DOI: 10.5799/ahinjs.04.2017.01.008

Allopurinol ürik asit üretimini engelleyerek böbrek taşı, gut artriti ve renal parankim hasar oluşumunu önleyebilirse de, nörolojik bulgular üzerine etkisizdir. Dişlerin çekilmesi, boks eldiveni şeklinde ellerin sarılması gibi konservatif yaklaşımlar ile antiepileptik ilaçlar dışında, self-mutasyon ve nörolojik bulgulara etkili özgün bir tedavi için çalışmalar devam etmektedir.

Olgu 1

2,5 yaşında erkek hasta bir yıldır nöbet geçirme, 6 aydır dilini ve elini ısırma yakınmaları ile polikliniğe başvurdu. Özgeçmişinde 37 gestasyonel haftada sezeryan ile 2370 gram ağırlığında doğduğu öğrenildi. Hipoksik doğum öyküsü, anne ve baba akrabalığı yoktu. Yenidoğan döneminde böbrek taşı saptanmıştı. Soygeçmişinde, teyzede tekrarlayan böbrek taşı öyküsü dışında özellik yoktu. Fizik muayenede vücut ağırlığı 11,8 kg (<2SD), boyu 90 cm (<2SD) olup, dismorfik özelliği yoktu; yüksek damak, ellerde ısırık izleri, dudaklarda doku kaybı vardı. Desteksiz oturamıyor, iki heceli bazı kelimeleri söyleyebiliyordu. Yapılan laboratuvar incelemede hematolojik sorun yoktu. Karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyonları normaldi. Hiperammonemi, hipoglisemi veya laktik-metabolik asidoz saptanmadı. Ancak serum ürik asit düzeyi tekrarlayan ölçümlerde ve hastanın dehidrate olmadığı dönemlerde 15 mg/dl (N:1,9-5,4 mg/dl) gibi çok yüksek değerlerde bulundu. Ek olarak idrarda ürik asit atılımı 80 mg/kg (N:<18mg/kg/gün) idi. Nöbetleri için levitiresetam tedavisi ve ürik asit yüksekliği için bol sıvı tüketimiyle beraber 15 mg/kg allopurinol tedavisi başlandı. Aile hastanın dişlerini çektirdi. Boks eldiveni şeklinde elleri sarılarak hastanın kendine zarar vermesi azaltılmaya çalışıldı. Mental retardasyon ve self mutilasyonla birlikte böbrek taşı olan ve hiperürisemi ile hiperürikozuri saptanan hastada Lesch-Nyhan Sendromu düşünülerek mutasyon analizi gönderildi. Mutasyon analizinde *HGPRT* geninde tanımlanmış IVS5+1G>A (c.402+1G>A) hemizigot mutasyonu tespit edildi. Takiplerinde renal yetmezlik tablosu gelişmedi, ancak konservatif önlemlere rağmen engel olunamayan dudaklarındaki doku kaybı nedeniyle plastik ve rekonstrüktif cerrahi departmanı tarafından girişimler yapıldı. Self mutilasyonu önlemek için dirsek sabitleyici atel kullanıldı. Bu önlemler zarar verici davranışları azaldı, uzun vadede nöropsikiyatrik ilaç gereksinimi olmadı.

Olgu 2

3 yaşında erkek hasta kollarda ve bacaklarda kasılma, el parmaklarını ısırma şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde 37 gestasyonel haftada normal vajinal yol ile 2000 gr doğduğu, yenidoğan döneminde konjenital hipotroidi tanısı aldığı öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Nefrokalsinozis nedeniyle çocuk nefroloji bölümünde takipteydi. Soygeçmişinde belirgin özellik yoktu. Fizik muayenede vücut ağırlığı 8100 gr (<2SD) boyu 80 cm (<2SD) olup dismorfik yüzgörünümü yoktu, aksiyel hipotoni, spastisite ve distonisi, ellerde ısırık izleri vardı. Hemogramı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Levotiroksin kullanan hastanın tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Ürik asit değeri 8,9 mg/dl (N: 1,9-5,4 mg/dl) olan hastada psikomotor

retardasyon, nefrolitiazis ve self mutilasyon olması üzerine hastada Lesch-Nyhan Sendromu düşünülerek mutasyon analizi gönderildi. Mutasyon analizinde *HGPRT* geninde tanımlanmış IVS5+1G>A (c.402+1G>A) hemizigot mutasyonu tespit edildi. Hastaya allopurinol başlandı. Nörolojik bulgular için yakın zamanda 17 mg/kg/gün S-adenozilmetionin tedavisi başlandı ve hasta takibe alındı.



Şekil 1. İnkomplet Lesch Nyhan Sendromu ve dektrokardi birlikteliği

Olgu 3

8 aylık erkek hasta, böbrek taşı ve başını dik tutamama şikayetleriyle polikliniğe başvurdu. Özgeçmişinde miadında normal vajinal yolla doğduğu, zor doğum öyküsü olmadığı, anne ve baba hala dayı çocukları olduğu, soy geçmişinde halasında mental retardasyon ve amcasında böbrek taşı olduğu öğrenildi. Fizik muayenede; ağırlığı 6750 gram (<2SD), boyu 67 cm (10p), baş çevresi 41cm (90p) olarak ölçüldü. Ön fontanel açıktı, dismorfik özellik yoktu. Başını dik tutamıyordu. Kalp sesleri sağda daha iyi duyuluyordu. Laboratuvar incelemede metabolik dekompanzasyon bulgusu yoktu. Tam kan sayımı, böbrek, karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid hormonları normal sınırlar içindeydi. Serum ürik asiti 11,5 mg/dl (N:1.9-5.4 mg/dl) ve 24 saatlik idrarda ürik asit atılımı 50 mg/kg (N: <18 mg/kg/gün) olarak ölçüldü. Karın ultrasonografisinde medüller nefrokalsinozis ile karaciğerin solda ve dalağın sağda olduğu izlendi. Akciğer grafisinde de kalp gölgesi sağda idi. (Şekil 1) Situs inversus ön tanısıyla yapılan ekokardiyografide dektrokardi dışında özellik yoktu. Gelişme geriliği, böbrek taşı ve ürik asit yüksekliği olan hastada Lesch-Nyhan Sendromu olabileceği düşünüldü. Mutasyon analizinde *HGPRT* geninde hemizigot p.V17S(c.50A>C) mutasyonu saptandı. Annenin *HGPRT* geninde mutasyon saptanmadığı için *de novo* mutasyon olduğu düşünüldü.

Oral bol sıvı ve allopurinol tedavileri başlandı. Takiplerinde 6 yaşına gelen hastada renal yetmezlik bulgusu gelişmedi. Self mutilasyon da görülmeyen hasta bu nedenle inkomplet Lesch-Nyhan Sendromu olarak kabul edildi.

TARTIŞMA

Lesch-Nyhan Sendromu, *HGPRT* genindeki mutasyonlara bağlı, *HGPRT* enzim eksikliği nedeniyle oluşan oldukça nadir ve özellikle inkomplet formunun tanısı başka hastalıklarla sıklıkla karışan purin metabolizma bozukluğuna bağlı bir kalıtsal metabolik hastalıktır. LNS tanısı klinik bulgular ve laboratuvar inceleme sonrasında genotip analizi ile kesinleştirilir. Klinikte ürik asit yüksekliği ve buna ikincil nefrolitiazis ile beraber istemsiz hareketler, hiperrefleksi, spastisite, mental retardasyon ve self mutilasyon gibi nörolojik bulgular görülebilir. Hastalarda gelişme geriliği genelde yaşamın ilk yılında 3-6 ay arasında fark edilir. Self mutilasyon tipik olarak 2-4 yaşları arasında başlar. Bu davranışsal bozukluğun ergenlik dönemine kadar geciktiği olgular da gösterilmiştir. Ciddi mental retardasyon görülmesine rağmen hafif ve orta entelektüel bozukluğun görüldüğü olgular da vardır [4]. Nörolojik bulgulara ürik asit yüksekliği neden olmadığı düşünülmektedir ve hala mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır [4]. Nörolojik ve nörokognitif bozukluk, özellikle de self mutilasyon bu kalıtsal metabolik hastalık için oldukça karakteristiktir. Self mutilasyonla seyreden klasik LNS'li olgularda tanı daha kolayken, davranışsal bozukluğu olmayan ve hiperürisemi ile giden inkomplet LNS'li olgularda tanı daha zordur. Psikomotor retardasyon yoksa sıklıkla erişkin döneme kadar tanı konulamaz. Bu hastalarda hiperürisemi, nefrolitiazis, gut tablosu gibi önemli ipuçları tanıda yardımcı olur. Bu yazıda komplet ve inkomplet LNS'li iki olgu sunulmuştur. İlk olguda hiperürisemi, böbrek taşı ve self mutilasyon varlığı, klasik LNS tanısını daha kolay düşündürmektedir. Ancak ikinci olguda hiperürisemi, böbrek taşı ve motor retardasyonla beraber self mutilasyonun olmaması olgunun tanısını zorlaştırmıştır. Bu olgu da mutasyon analizi ile kesin tanı almıştır.

LNS'li pek çok olguda anne taşıyıcı değildir, bu olgularda hastalığa *de novo* mutasyonların neden olduğu düşünülmektedir. Bizim inkomplet LNS'li olgumuzda tanımlanan mutasyon da *de novo* bir mutasyondur.

Tedavide kullanılan allopurinol, ksantin oksidazı inhibe ederek ürik asit üretimini engellemektedir. Bu da ürik asit kristalleri oluşumunu dolayısıyla nefrolitiazisi ve buna bağlı nefropati riskini azaltmaktadır. Allopurinol, nörolojik problemlerde iyileşme sağlamaz. Son zamanlarda LNS tedavisinde intratekal baklofen ve dopamin antagonistleri umut verici

tedaviler olarak belirtilmektedir [5-6]. Yeni bir tedavi seçeneği olarak da 29 yaşında self mutilasyonu ve distoni semptomları belirgin olan bir olguya, bilateral globus pallidus derin beyin stimülasyonu uygulanmış, olgunun distoni semptomlarında kayda değer bir gelişme izlenmiş ve self mutilasyonunun tamamen kaybolduğu gözlemlenmiştir [7]. Bizim olgularımızda da tedavide allopurinol kullanıldı. Takiplerinde ürik asit düzeyleri azaldı ve renal parankim hasarının gelişimi önledi. Self mutilasyonu olan olguda zarar verici davranışları kontrol altında olduğu için ek tedavi planlanmadı. Ayrıca bu olguda komplet enzim eksikliği ile situs inversus totalis birlikteliği ilginç bulundu.

Sonuç olarak; bu olgu sunumlarıyla aynı hastalığın farklı klinik spektrumlarının görülebileceği vurgulanmak istenmiştir. Self mutilasyon klasik LNS'li hastalarda en karakteristik nörolojik bulgudur. İnkompaket LNS' de self mutilasyon olmaması tanıyı zorlaştırmaktadır.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Rebai I, Kraoua I, Benrhouma H, et al. LNS: A novel complex mutation in a Tunician child. *Brain and Development* 2014; 36: 921-923.
2. Gregoric A, Rabelink GM, Vokac NK, Varda NM, Zagradisnik B. Eighteen-year follow-up hypoxanthine phosphoribosyltransferase deficiency and a new mutation. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1346-1348.
3. Ceballos-Picot I, Le Dantec A, Brassier A, et al. New biomarkers for early diagnosis of Lesch-Nyhan disease by metabolic analysis on a large cohort of patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;7: 1-11.
4. Torres RJ, Puig JG, Jinnah HA. Update on the Phenotypic Spectrum of Lesch-Nyhan Disease and Attenuated Variants. *NIH Public Access* 2012; 14:189-194.
5. Pozzi M, Piccinini L, Gallo M, Motta F, Radice S, Clementi E. Treatment of motor and behavioural symptoms in three LNS patient with intrathecal baclofen. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:208-212.
6. Khasnavis T, Torres RJ, Sommerfeld B, Puig JG, Chipkin R, Jinnah HA. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of the selective dopamine D1 receptor antagonist ecopipam in patients with Lesch-Nyhan disease. *Mol Gen Metabol.* 2016; 118:160-166.
7. Piedimonte F, Andreani J.C, Piedimonte L, Micheli F, Graff P, Bacaro V. Remarkable Clinical Improvement with Bilateral Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation in a Case of Lesch-Nyhan Disease: Five-Year Follow-Up. *Neuromodulation* 2015;18: 118-122.