

LESCH-NYHAN SENDROMU VE 2 OLGU TAKDİMİ

THE LESCH-NYHAN SYNDROME AND REPORT OF TWO CASES

Dt. Elif ERBAY (*) Dt. Şevket ERBAY (**) Prof. Türköz UĞUR (***)

Anahtar Kelimeler : Kalıtsal ve Metabolik Hastalık, Ürik Asit Miktarının Artması, Zorla Kendi Kendine Zarar Verme,

Lesch-Nyhan Sendromu, santral sinir sistemindeki düzensizliklerin belirgin olduğu, purine metabolizmasının bozukluğudur. Sendrom 1964 yılında Micheal Lesch ve William L. Nyhan tarafından tanımlanmıştır.

Key Words : The metabolic basis of inherited disease, Hyperuricemia, Self-injurious behavior.

The Lesch-Nyhan syndrome is a disorder of purine metabolism in which abnormalities of the central nervous system are prominent. This syndrome was identified by Micheal Lesch and William L. Nyhan in 1964.

GİRİŞ

Lesch-Nyhan Sendromu X'e bağlı resessiv bir hastalıktır ve erkekleri etkilemektedir. Hastalığın kadın taşıyıcılarında ise herhangi bir semptom görülmemektedir. Ancak bu sendromun görüldüğü pek çok vakanın ebeveyni hastalığın taşıyıcısı değildir ve bu nedenle Lesch-Nyhan sendromlu bütün vakaların 1/3'ünde yeni gen mutasyonlarının hastalığa neden olduğu düşünülmektedir.

Bu sendrom, Hypoxanthine Phosphoribosyl-transferase enziminin yetersizliğine bağlı olarak, en son metabolik ürünün ürik asit olduğu purine metabolizmasının bozulması nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Fonksiyonel HPRT, bir 217 amino asit proteindir ve X kromozomuna tek bir gen ile kayıtlıdır. Bu enzim bütün dokularda düşük seviyelerde bulunmaktadır. Sadece, purine sentezinin hızının azaltıldığı bazal ganglia'da artmış seviyelerde bulunur. HPRT enzimi, hypoxanthine ve guanine esaslı metabolik purine salgısını düzenlemektedir. 1967'de Seegmiller ve arkadaşları X'e bağlı Lesch-Nyhan sendromundaki genetik bozukluğun, bu enzimin yetersizliğine bağlı olduğunu kanıtlamışlardır.

HPRT enziminin tamamen yetersiz olduğu

Lesch-Nyhan sendromunun karakteristik özellikleri şunlardır.

- 1- Hyperuricemia (Ürik asit miktarının artması),
- 2- Choreoathetoid movements (istemsiz, hızlı, çirpınma, kıvrınma, silkinme şeklindeki hareketler).
- 3- Spasticity (Tendon reflekslerinin derinliğinin artması ile normal kas tonusunun aşırı derecede artması)
- 4- Hyperreflexia (aşırı refleksler)
- 5- Mental retardation (zeka geriliği)
- 6- Self-injurious behavior (zorla kendi kendine zarar verme eylemi).

Kısmi HPRT enzim yetersizliği ise, de novo purine sentezindeki artma ve ürik asit miktarının artışı ile ilgilidir ve böbrek taşları oluşumuna ve gut artritlerine neden olur. Bu durumun söz konusu olduğu hastaların % 20'sinde kas tonusunda artma, kas koordinasyonlarında bozukluk, orta derecede zeka geriliği görülürken, kendi kendine zarar verme davranışı görülmez.

HPRT geninin moleküler yapısının incelenmesinden sonra, genin mutasyon karakteristiği, kadın taşıyıcıların belirlenmesi, ve doğum öncesi hastalığın

(*) İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

(**) İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi

(***) İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

(x) Bu bildiri Türk Pedodonti Derneğinin 20-26 Mayıs 1990 tarihleri arasındaki 7. Bilimsel Kongresinde tebliğ edilmiştir.

teşhis edilmesi açıklığa kavuşmuştur.

Nörolojik Bulgular :

HPRT yetersizliğine bağlı olan klinik düzensizlikler doğumdan mevcut değişillerdir.

Lesch-Nyhan hastalarındaki, gelişim yetersizliği 3-6 ay arasında görülmeye başlanır. Pyramidal ve extrapyramidal motor hareketler ilk yıl içinde ortaya çıkar. Daha sonraki bulgular, ellerin ve ayakların amaçsız, çirpınma, kıvrınma tarzındaki yavaş hareketlerdir (Athetoid movements). Bu hareketler giderek silkinme şeklindeki hızlı ve kompleks bir karakter kazanır (Choreiform movements). Ayrıca hastalar kas tonusunun azalmasına (hypotonia) bağlı olarak başlarını kontrol etmekte güçlük gösterebilirler, ancak bu vakalarda genellikle daha sonra istemsiz çirpınmalar (chorea) ve kas tonusunun bozulmasıyla (dystonia) hiperkinetik hareketler gelişir ve daha da ileride tendon reflekslerinin derinliğinin artması (Spasticity) ile normal kas tonusunda aşırı artış (hypertonia) görülür.

Bu sendromun en kötü semptomlarından birisi de konuşma yeteneğinin bozulmuş olması (Dysarthria) ve buna bağlı olarak da mental gelişimin tanımlanabilmesinin engellenmesidir. Lesch-Nyhan sendromlu vakalardaki mental gelişimi incelerken iletişim kurma yeteneği ile zeka geriliğini birbirinden ayırmak gerekmektedir. Genelde, bu hastalarda zeka seviyesi orta derecededir ve IQ değeri 40 ile 80 arasında değişmektedir.

Bu sendromun görüldüğü hastaların % 85'inde söz konusu olan en şaşırtıcı semptom kendi kendine zarar verme davranışıdır. Bu semptom en erken 1 yaşında, en geç 16 yaşında olmak üzere ortalama 3.5 yaşında ortaya çıkmaktadır. Bu davranışın görülmesi ile cerebral palsy'li erkek hastaların ayırıcı tanısı, kendi kendine zarar verme davranışının bulunmaması ile yapılabilir.

Hastalar önce dudaklarını ve yanak mukozalarını ısırmağa başlarlar ve bu durum daha sonra parmakların ve ellerin ısırılmasına dönüşür. Bu yaralanmaların çok daha ciddi boyutlara dönüşmemesi için kolların tesbit edilmesi ya da dişlerin çekilmesi gerekebilir. Hastalar, ayrıca başlarını yakınlarındaki bir cisme, duvarlara, karyola kenarlarına ve hatta kendilerini muayene eden kişilere vururlar. Bu kendi kendine zarar verme davranışları çok değişken bir tablo gösterebilir. Hastalar, haftalar hatta aylarca çok saldırgan bir biçimde kendilerine zarar verdikten sonra normal davranış dönemlerine girerler. Ne yazık ki bu dönemlerin başlama ya da duraklama periodları biokimyasal

değişiklikler veya diğer davranış parametreleri ile önceden belirlenememektedir. Ayrıca bu davranışların derecesi de günden güne ve çevresel etkenlere bağlı değişmektedir. Hastalar genellikle vücutlarının açıkta kalan her bölümünü yaralarken, bir kısım hastalar ise sadece bir kollarını ve bazı parmaklarını ısırılmaktadırlar. Bu septomun görülme süresi bireysel olarak değişmektedir, ancak 10-12 yaşından büyük hastalarda daha az söz konusu olduğu bildirilmektedir.

Bazı hastalarda büyüme yetersizlikleri olduğu bildirilmekte ise de, bunun hastalığın primer etkenlerinden daha çok beslenme yetersizliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Ürik Asit miktarının Artması ve Böbrek Bozuklukları :

Kısmi veya total HPRT yetersizliğinin söz konusu olduğu hastalarda, de novo purine sentezindeki artışa bağlı olarak ürik asit miktarında artış sıklıkla görülmektedir.

Normalde ürik asit salgısı her 24 saat için 1-14 mg/kg. iken bu hastalarda bu miktar her 24 saat için 25-184 mg/kg. yükselmektedir. Bu da hastalarda ürik asit kristalleri ve böbrek taşları oluşmasına ve bunlara bağlı olarak da obstructive nephropathy'lere neden olur. Ürik asit miktarının artması Lesch-Nyhan sendromlu hastalarda çok nadir olarak gut artrisine neden olurken, kısmi HPRT yetersizliği görülen hastaların % 80'inden çoğuna gut görülmektedir.

Hematolojik Bulgular :

Bu sendrom ile ilgili olarak bazı hematolojik bozukluklar da belirtilmektedir. 1979'da megaloblastik aneminin söz konusu olduğu bir vaka bildirilirken, ayrıca macrocytic ve megaloblastik değişikliklerden de söz edilmektedir. Yine bu sendromun hemolytic anemi ve anormal platelet morfolojisi ile de ilgili olduğu belirtilmektedir.

Hastalarda peripheral T lenfosit sayısı normal, serum IgA, IgM ve IgE ise normal sınırlar içindedir. B lenfositlerin yüzdesi ile IgG seviyesi normalin altındadır. Bu da HPRT yetersizliğinin B lenfositlerinin proliferasyonunu ya da fonksiyonunu etkilediğini düşündürmektedir. Lesch-Nyhan sendromunun önemli klinik özelliklerinden birisi de lökosit disfonksiyonudur, buna bağlı olarak da engellenemeyen enfeksiyonlar ölüm nedeni olabilmektedir.

Teşhis ve Tedavi :

Klinik Tanı : Lesch-Nyhan Sendromlu hastalarda kendi kendini yaralama davranışları başlamadan daha önce birçok klinik belirti görülmektedir. Doğum-

dan sonra ilk yıl içinde hastalardaki çarpınmalar ile nörolojik bozukluklar farkedilebilir. Hastalardaki konuşma bozukluğu, büyüme ve mental gerilik ile kas koordinasyonlarındaki düzensizlik dikkati çeker. İlk belirtilerden birisi de ürik asit kristallerine neden olan ürik asit miktarındaki artış olabilir. Çok nadir olarak çocuk bezlerindeki kavuniçi renkli kristallerin görülmesi erken teşhise yardımcı olabilir. Nephrolithiasis ve obstructive nephropathy, kısmi HPRT yetersizliği gösteren vakalarda ilk belirti olurken, Lesch-Nyhan hastalarında nadiren şikayet nedeni olur.

Bu erken belirtilere rağmen kendi kendine zarar verme davranışının ortaya çıkmasından önce, hastalığın teşhis edilmesi çok nadirdir. Yaralamalar sonucunda doku kaybı olması Lesch-Nyhan sendromunu belirler.

Prenatal Tanı: Aminocyte'ler veya chorion villus örneklerinde kültüre edilen extractların, enzim testleri ya da DNA analizleri ile yapılabilir.

Taşıyıcı Tayini: Hastalığın taşıyıcılarının kadınlar olduğu çok kesin değildir. Bu konudaki tanı, fibroblast, lenfosit ya da saç folikül testleri ile yapılır.

Tedavi: HPRT yetersizliğine bağlı olan hiperuricemia, Allupurinal adlı ilaç ile Xanthine oxidase inhibasyonunun yapılması ile etkili biçimde kontrol edilebilir. Allupurinal serum ve ürine asit seviyesini azaltarak, ürik asit kristalleri, böbrek taşları ve nepropathy nedeni olan ürik asit tuzlarının oluşmasını engeller. Ancak, bu ilaç ile sendromun nörolojik bozukluklarının tedavisinde etkili olmak mümkün değildir. Bu hastalardaki nöral bozuklukların esasının tam olarak anlaşılmamış olması da, tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini engellemektedir. Ne patogeneizde etkili olan özel hücre tipleri, ne de dönüşümsüz zararların meydana geldiği gelişim dönemleri bilinmemektedir.

Kendi kendini yaralama davranışı ise bazı bazı ilaçlar yardımı ile sadece geçici süreler için yavaşlatılabilmektedir.

Lesch-Nyhan Sendromlu 2 Olgu Takdimi :

Bu sendromun söz konusu olduğu 2 erkek kardeş, İstanbul Üniversitesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Gelişim Nörolojisi Bilim Dalından, sendromun en çarpıcı özelliği olan, kendi kendine zarar verme davranışının bir ölçüde de olsa önlenmesine yardımcı olacak bir aparey yapılabilmesi için Kasım 1989'da kliniğimize gönderilmiştir.

Olgulardan büyük olanı, 13 küçük olanı ise 2.5 yaşında idi. Alınan anamnezde, hastaların annelerinin 7 erkek kardeşinin, kendi ifadelerine göre bilinmeyen

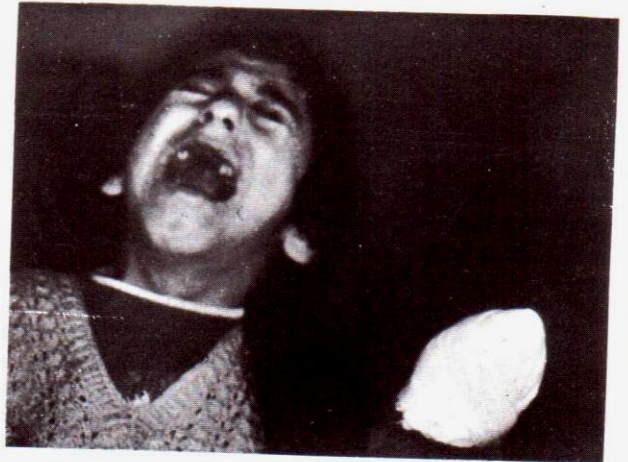
nedenler ile öldüğü ve yine annenin kızkardeşinin 13 yaşındaki erkek çocuğunda da aynı sendromun görüldüğü öğrenildi. Hastalardaki kendi kendine yaralama davranışının, her 2 vakada da daha çok sol elin parmakları olmak üzere, el parmaklarını ısırma şeklinde, ağabeyde 2.5 yaşında, kardeşinde ise 3 aylık iken görüldüğü öğrenildi.

Hastalar kliniğimize ilk kez geldiklerinde, vakalardan büyük olanı nispeten daha sakin iken, küçük olan oldukça huzursuzdu ve çırpınıyordu.

Ağız içi muayenede, büyük hastanın sürekli dişlenme döneminde olduğu, ancak parmaklarını ısırmasının önlenmesi için aile tarafından 321 | 123 no'lu dişlerin çekirilmiş olduğu saptandı. Küçük vaka ise süt dişlenme döneminde idi ve eksik dişi bulunmaktaydı.

Aparey hazırlanması için ölçü alma işlemine geçildiğinde, vakalardan büyük olanından çok güçlükle birkaç kez ölçü alınmaya çalışıldı, ancak istenen nitelikte bir ölçü alınması mümkün olmadı. Küçük vaka ise bu seansda herhangi bir işlem yapılmadı (Resim 1,2).

Hastalara hazırlanacak olan apareyin, parmak ve ağız yumuşak çevre dokularının ısırılmasına engel olması, aile tarafından kolayca takılıp çıkarılabilmesi ve zaten kötü olan ağız bakımını daha da bozmaması istenildiğinden, dişlerin vestibül yüzeyleri ile yanak ve dudak mukozaları arasında yer alan bir vestibül plağı yapılmasına karar verildi. Ancak, büyük vakadan alınan ölçünün bu apareyin hazırlanması için yeterli nitelikte olmaması nedeni ile acil olarak, yanak kaslarının kontraksiyon tonisitesinin bir ölçüde azaltılabilmesine yardımcı olacak, aşırı derecede oklüzyonu yükseltecek bir üst çene plağı hazırlandı ve hastaya uy-



Resim: 1

gulandı (Resim 3) ve her iki olgudan yeniden ölçüler alınması için hastalara randevu verildi. Ancak hastalar çağrıldıkları günde gelmediler.



Resim: 2

3 hafta sonra, hastaların babası küçük oğlu ile kliniğimize geldiğinde, hastanın alt dudağının orta bölümünü ısırarak kopardığı ve bunun üzerine ailenin hastanın alt süt kesici dişlerini çektiği olduğu saptandı (Resim 4,5,6). Bu arada, babanın ifadesine göre, aparey uygulanan olgunun artık parmaklarını ısırmadığı (Resim 7), ancak bu kez ellerini yanaklarına bastırarak sureti ile, apareyin tutucu unsurlarının yanak mukozasını irrite etmesine neden olduğu öğrenildi. Bunun üzerine en kısa süre içinde kliniğimize tekrar gelmeleri istendi.

Çağrıldıkları günde gelmeyen hastalar, bu kez 1 ay sonra geldiklerinde, büyük hastanın yapılan apareyi kullanmayarak, onun da kardeşi gibi alt dudağını ısırarak kopardığı görüldü. O seansda, hastalara se-

datif verilerek ölçüleri alındı, her ikisine de ve vestibül plakları uygulandı (Resim 8,9,10,11,19).



Resim: 3

Kontrol için çağrıldıkları günde hastalar yine getirilmeyince tarafımızdan arandı ve büyük vakanın bu süre içinde süper enfeksiyon nedeni ile SS hastanesine kaldırıldığı ve durumunun iyi olmadığı öğrenildi.

Bir süre sonra hastaların babası kliniğimize gelerek, büyük oğlunun ex olduğunu bildirdi. Daha önceden, İstanbul Üniversitesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından hastaların gözetim altında tutulabilmesi için, hastaneye yatırılmaları istendiğinde 2 çocuğun bakımının güç olduğunu ileri sürerek bunu kabul etmeyen ailenin, artık küçük oğullarını hastaneye yatırmayı kabul ettikleri ve bu arada bu hastanın yapılan vestibül plağını kullandığı ve faydalı olduğu öğrenildi.



Resim: 4



Resim: 5

Sıklıkla görülmeyen bu sendromun, en çarpıcı semptomu olan, kendi kendine zarar vermenin oluşturduğu trajik tablonun ciddiyeti karşısında, her ne kadar bizim olgularımızda yeterli hasta takibi yapılamaması nedeni ile kalıcı yaralanmalara engel olunamamışsa da, bu tür vakalarda tanı konur konmaz dişhekimleri tarafından uygulanacak bir vestibül plağının yaralanmaları önleyeceğinin anlaşılması ve literatürde de bu tür bir uygulamaya rastlanması bize bu vakaların takdim edilmesi gereğini hissettirmiştir.



Resim: 8



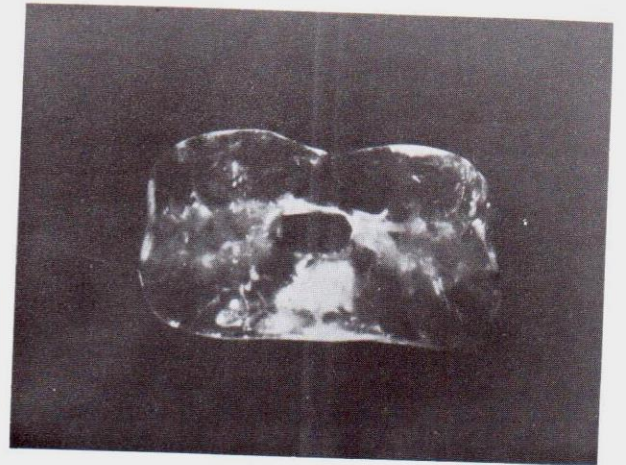
Resim: 6



Resim: 9



Resim: 7



Resim: 10



Resim: 11



Resim: 12

KAYNAKLAR

1- Scriver, C. R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D. :
The metabolic basis of inherited disease. Chap. 38 "Hypo-
xanthine phosphoribosyl transferase deficiency". p. 1007-
1028, Sixth Edition. McGraw - Hill Information Service
Company, Health Profession Division, 1989.

2- Rudolph, A.M. : Pediatrics, 18 Edition, p. 256 Apple-
ton&Lange/Norwalk, Connecticut Prentice, Hall Internatio-
nal, INC.

YAZIŞMA ADRESİ

Prof. Dr. Elif ERBAY

İ.Ü. DİŞHEK. FAK. ORTODONTİ

ANABİLİM D.

34390 ÇAPA - İST.