

## ALGEMEEN

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

Er zijn 3 varianten van LNS, namelijk:

- ▶ De klassieke vorm (enzym activiteit lager dan 1,5 %). Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door drie symptomen: urinezuurkristallen of nierstenen, neurologische (bewegings-) stoornissen en gedragsproblemen. Niet alle patiënten hebben alle drie de symptomen.
- ▶ De neurologische variant (enzymactiviteit tussen de 1,5-8,0 %).
- ▶ De hyperuremische variant (enzymactiviteit 8-10%). De mate van gedragsstoornissen, neuro motorische afwijkingen en cognitieve beperking is gerelateerd aan de overproductie van urinezuur. Bij de hyperuremische variant komen in principe de neurologische stoornissen, cognitieve beperking en gedragsstoornissen niet voor. De ziekte manifesteert zich dan als jicht (Jinnah 2010).

## VOORKOMEN

Bij 1 op de 380.000 levendgeborenen. Het LNS komt in principe alleen bij voor bij jongens, terwijl meisjes slechts drager zijn. LNS is voor het eerste beschreven in 1964 door Lesch en Nyhan (Torres, 2007).

# 1 MEDISCH

## 1.1 KARAKTERISTIEKEN

### GENOTYPE

In de meeste LNS-patiënten wordt een mutatie in het HPRT1-gen aangetoond. In 30% is er sprake van een *de novo* mutatie. Dat wil zeggen dat de aanleg voor deze erfelijke aandoening niet bij de ouders aanwezig is, maar wel bij een kind gevonden wordt. In het DNA is een mutatie opgetreden. LNS volgt een geslachtsgebonden (X-linked) recessief overervingspatroon. De aandoening komt dus voornamelijk bij mannen voor. Toch zijn er tenminste zeven vrouwen met Lesch-Nyhan beschreven; dit komt door een ongunstige *skewing* (een scheef patroon) bij X-inactivatie (Nyhan Genereviews).

Door de mutatie in het HPRT1-gen 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 leidt tot een overproductie van hypoxanthine en guanine en daardoor ook aan 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).

### FENOTYPE

#### Uiterlijke kenmerken

- ▶ Laag lichaamsgewicht
- ▶ Tophi (knobbels) vorming op de vingertoppen (jicht)
- ▶ Korte gestalte
- ▶ Vertraagde of afwezige puberteit
- ▶ Testiculaire atrofie

#### Motorische kenmerken

- ▶ Bij geboorte vaak erg slap (hypotonie)
- ▶ Ontwikkeling van spasticiteit in de eerste 2 levensjaren bij een groot deel van de kinderen
- ▶ Athetose (onwillekeurige, ongecontroleerde bewegingen van vingers en tenen)
- ▶ Chorea-athetose (stoornis gekenmerkt door plotselinge onwillekeurige gecoördineerde maar rukkende bewegingen en

onophoudelijke krampachtige onwillekeurige langzame buig- en strekbewegingen van vingers en tenen. Komt meer voor in tijden van stress, spanning en lichamelijke inspanning

- ▶ Ballisme (werp- of trapbewegingen, die iemand niet onder controle heeft)
- ▶ Bijten op vingers en lippen (zeer kenmerkend voor LNS)
- ▶ Ontwikkeling dystonie tussen de leeftijd van 6 maanden en 4 jaar
- ▶ De mijlpijlen kruipen, zitten en lopen zijn vertraagd. Vaak hebben kinderen met LNS hulp nodig bij staan en zitten. Uiteindelijk is lopen doorgaans niet mogelijk. Mensen met LNS zijn bijna altijd rolstoel gebonden en hebben een motorische ontwikkeling die lijkt op de ontwikkeling bij een cerebrale parese (Torres, 2007)

## Zintuiglijke kenmerken

- ▶ Taal- en communicatieproblemen komen voor (slechte verstaanbaarheid)
- ▶ Dysartrie (spraakstoornis)
- ▶ Moeilijk slikken

## Gastro-intestinale kenmerken

- ▶ Gastro-oesofageale reflux (kan door Hernia Diafragmatica). Vooral kinderen kunnen makkelijk braken

## Kenmerkend gedrag

- ▶ Angstig, op oudere leeftijd paniekaanvallen
- ▶ Somber gestemd
- ▶ Depressiviteit bij tieners is meer regel dan uitzondering
- ▶ 85 % van de mensen met LNS verwondt zichzelf. Gemiddeld begint dit gedrag met 3.1 jaar. In stress situaties neemt zelfverwonding toe
- ▶ Agressie naar anderen (bijten, schoppen, slaan, haartrekken, spugen en verbale agressie) (Anderson, 1994)
- ▶ Verhoogd urinezuur in het bloed, daardoor nierstenen, beschadiging van nieren: jicht

## COMMUNICATIE

Kinderen met LNS gaan vaak laat praten, sommige kinderen gaan helemaal niet praten. De spraak is vaak onduidelijk en zacht ([www.kinderneurologie.nl](http://www.kinderneurologie.nl)).

## NIVEAU VAN FUNCTIONEREN

Bij LNS is er vaak sprake van een milde tot matige verstandelijke beperking. De mate 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, interesseverlies en taal- en communicatiemoeilijkheden. (Jinnah, 2009).

## CO-MORBIDITEIT

- ▶ Hoofdpijn
- ▶ Hoorbare ademhaling
- ▶ Ernstig of acuut nierfalen, dat ook al op zeer jonge leeftijd kan voorkomen
- ▶ Aspiratiepneumonie
- ▶ Respiratoir falen (Neychev, 2006)

## 1.2 ANTROPOMETRIE

---

### LENGTE

Korte gestalte is een typisch kenmerk van LNS (Jinnah, 2009).

### GEWICHT

Er worden geen bijzonderheden t.a.v. gewicht genoemd in literatuur.

### GROEICURVE

Geen speciale groeicurves beschikbaar.

### BMI

Ondervoeding is een risico door gastro-intestinale problemen.

## 1.3 ONTWIKKELINGSFASEN

---

### BABY

Baby's zijn bij de geboorte vaak erg slap.

### KIND

- ▶ Bij een deel van de kinderen worden de spieren na de slapheid in de eerste twee levensjaren steeds stijver. en leidt tot spasticiteit. Een deel van de kinderen blijft slap. Kinderen zijn vaak erg angstig en kunnen paniek aanvallen ontwikkelen. Structuur en duidelijkheid helpt. Kinderen zijn ook vaak somber en worden gemakkelijk agressief. Zelfverwonding begint tussen de 1-8 jaar (gemiddeld met 3,1 jaar) ([www.kinderneurologie.nl](http://www.kinderneurologie.nl))
- ▶ Ontwikkeling dystonie tussen de leeftijd van 6 maanden en 4 jaar

### ADOLESCENT

Vanaf de puberteit neemt de kans op jichtaanvallen sterk toe.

### VOLWASSENE

- ▶ vaak rolstoelafhankelijk vanwege dystonie en spasticiteit
- ▶ de meeste mannen worden rond de 20-30 jaar oud, maar ook ruim de 40 wordt gehaald (Neychev, 2006).

### OUDERE

N.v.t. (mensen met LNS worden niet oud).

## 1.4 MEDICATIE (MEEST TOEGEPAST)

---

- ▶ Anxiolytica vanwege stress, spasticiteit (o.a. Diazepam)
- ▶ Benzodiazepines
- ▶ Dystonie en middelen bij spierspasmen (Baclofen, levodopa)
- ▶ Maagzuurremmers

Medicijnen kunnen onderling interacties vertonen. Systemisch werkende medicatie (medicatie die uiteindelijk in de bloedbaan wordt opgenomen) kan een interactie geven met voeding. Hoe meer kennis over de wisselwerking tussen voeding en medicatie, hoe beter de voedingszorg en het effect van de medicatie zal zijn.

## 2 VOEDING

De gezondheid, de levensverwachting en de kwaliteit van leven kunnen sterk verbeteren door tijdige (voedings-) interventie en dieetbehandeling. Een dieet (een voeding die om medische redenen aan specifieke eisen moet voldoen ten behoeve van een individu) kan veel impact hebben op het dagelijkse leef- en eetpatroon.

Een Diëtist Verstandelijk Gehandicapten (Diëtist VG) gaat uit van een individuele benadering en levert daarmee maatwerk. Vanwege complexe problematiek is multidisciplinaire behandeling essentieel: arts (arts verstandelijk gehandicapten (AVG), huisarts, specialist, tandarts), diëtist VG, ergotherapeut, logopedist, fysiotherapeut, mondhygiënist, (ortho)pedagoog en ouders/verzorgers.

VOEDINGSPROBLEMATIEK	(DIEET)BEHANDELING	EB/PB *
<p>*) EB = Evidence Based, PB = Practice Based (voor uitgebreidere uitleg zie Informatarium Voeding &amp; Diëtetiek, Evidence-Based Diëtetiek, dr. N.M. de Roos (juli 2008) of Former-Boon, M. ; Duinen van J.J. Evidence-Based Diëtetiek, Bohn Stafleu &amp; Van Loghum, Houten, ISBN 9789031351282.</p>		
<b>Gastro-oesofageale reflux</b> (kan door Hernia Diafragmatica). Vooral kinderen kunnen makkelijk braken.	Informatie over de voeding met eisen aan de omvang en verdeling over de dag (gebruik van frequente kleine maaltijden).	PB
	Indien nodig energie- en vetgehalte per maaltijd aanpassen.	PB
	Informatie over voedingsmiddelen die klachten kunnen veroorzaken.	PB
	Alcohol vermijden.	PB
	<i>Zie dieetbehandelingsrichtlijn: gastro-oesofageale reflux bij zuigelingen, kinderen en volwassenen</i>	EB
<b>Moeilijk slikken</b>	Inschakelen logopedie en/of eet-slikteam.	PB
<b>Zelf eten</b> (bij kinderen) gaat erg moeizaam door ontsteking slokdarm.	PEG sonde is bij ernstige problemen geïndiceerd. <i>Zie dieetbehandelingsrichtlijn: gastro-oesofageale reflux bij zuigelingen, kinderen en volwassenen</i>	PB EB
<b>(Partiële) ondervoeding</b>	Richtlijnen Goede Voeding en evt. suppletie.	
<b>Macrocytaire anemie</b> (door verstoorde maturatie (rijping) van erythrocyten secundair aan de stoornis in de purinesynthese) die niet reageert op vitamine suppletie.	Richtlijnen Goede Voeding. In het geval van LNS is de macrocytaire anemie ongevoelig voor behandeling met vitamine B12 of foliumzuur. Een behandeling is niet noodzakelijk, omdat de anemie vaak asymptomatisch is (McCarthy 2004).	PB
<b>Progressief nierfalen</b> (kan voorkomen)	Richtlijnen Goede Voeding <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,8 g eiwit/kg actueel gewicht</li> <li>Natriumbepanking: 2.000-2.400 mg/dag</li> <li>Kaliumbepanking op geleide van laboratoriumbepalingen: bij serumkalium &gt; 5 mmol/l: 2.000-3.000 mg/dag.</li> <li>• Energie: 30-35 kcal/kg actueel gewicht</li> <li>• Vocht: minimaal 1,5-2 liter/dag</li> <li>• Bepanking verzadigd vet</li> <li>• Juiste inname fosfaatbindende medicijnen</li> </ul> <i>Zie dieetbehandelingsrichtlijn chronische nierinsufficiëntie</i>	EB
<b>Pijnlijke lippen of tong</b> (door bijten op lippen/tong) en dystonie van mondspiermusculatuur.	Inschakelen logopedie en/of eet-slikteam.	PB

>>

VOEDINGSPROBLEMATIEK	(DIEET)BEHANDELING	EB/PB *
Urinezuurstenen	Vocht verrijkt: 2,5- 3 liter (een hoeveelheid drinkvocht waarbij de urineproductie minimaal 2 l bedraagt). Met name royaal drinken rondom de maaltijd en voor het slapen.	EB
	Natriumbepert: maximaal 2400 mg.	EB
	Eiwit: normaliseren tot 0.8 – 1.0 eiwit/kg.	EB
	Oxaalzuurrijke producten beperken.	
	Bij verhoogde urinezuuruitscheiding (hyperuricosurie): purinebeperkt.	PB
	Vitamine C: aanbevolen hoeveelheid, niet meer dan 1.000 mg.	EB
	Richtlijnen Goede Voeding. <i>Zie dieetbehandelingsrichtlijn Urolithiasis</i>	EB

## 3 BRONNEN

### GERAADPLEEGDE LITERATUUR EN WEBSITES

#### LITERATUUR

1. Anderson, L.T., M. Ernst. 'Self-Injury in Lesch-Nyhan Disease'. *J Aut Develop Disorders* 24 (1994): 67-81.
2. Jinnah, H.A., Harris, J.C., Nyhan, W.L. & O'Neill, J.P. 'The Spectrum of Mutations Causing HPRT Deficiency: An Update'. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2004 Oct;23(8-9):1153-60.
3. Jinnah, H.A. 'Lesch-Nyhan disease, From mechanism to model and back again'. *Disease Models & Mechanism* 2 (2009): 116-21.
4. Lyon, G., Kolodny, E.H., Pastores, G.M. *Neurology of hereditary metabolic diseases of children*, 2006. 3rd edition. p353-57.
5. McCarthy G. 'Medical Diagnosis, Management and Treatment of Lesch Nyhan Disease'. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* 23;8-9 (2004): 1147-52.
6. Neychev, V.K., 'Sudden death in Lesch-Nyhan disease'. *Dev. Med.&Child Neurolog* 48 (2006) 923-26.
7. Nyhan, W.L., O'Neill, J.P., Jinnah, H.A., Harris, J.C. 'Lesch-Nyhan syndrome'. *Genereviews*. www.genetests.org.
8. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2004; 23: 1153-1160.
9. Torres, R.J., Puig, J.G. 'Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency; Lesch Nyhan syndrome'. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2:48.

#### RELEVANTE WEBSITES

- ▶ [www.erfelijkheid.nl/ziektes/lesch-nyhan-syndroom](http://www.erfelijkheid.nl/ziektes/lesch-nyhan-syndroom)
- ▶ [www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/stofwisseling/lesch.php](http://www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/stofwisseling/lesch.php)
- ▶ [www.lesch-nyhan.org/nl/definitie/klinisch-beeld/](http://www.lesch-nyhan.org/nl/definitie/klinisch-beeld/)

#### REALISATIE

De beschrijving van de voedingsproblematiek van het Lesch Nyhan syndroom is gerealiseerd door Maaïke Kruitbosch en Mariska Litjes, leden van de Vereniging Dietetiek Verstandelijk Gehandicaptenzorg (DVG).

#### REDACTIE

Ivanka Beerepoot, Trea Harperink, Mieke Klaassen en Neeltje Rooymans, Werkgroep Handboek Syndromen en Voeding DVG.