

:: Zespół Nijmegen

Orpha number: ORPHA647

STRESZCZENIE

Zespół Nijmegen (NBS) to rzadka genetyczna choroba objawiająca się bezpośrednio po urodzeniu małągłowiem, cechami dysmorfii twarzy, które stają się bardziej widoczne wraz z wiekiem, opóźnieniem wzrostu oraz późniejszymi powikłaniami, takimi jak nowotwory złośliwe i infekcje. Nie ma danych dotyczących chorobowości i zapadalności. W literaturze odnotowano 150 przypadków, ale o wiele więcej zarejestrowanych jest w ewidencji, bazach pacjentów. Choroba występuje na całym świecie, ale jest dużo bardziej rozpowszechniona w populacji słowiańskiej Europy Centralnej i Wschodniej z powodu mutacji założycielskiej. Objawy kliniczne nie są patognomoniczne i mogą mieć różne nasilenie. Główne objawy to małągłowie, obecne od urodzenia i postępujące wraz z wiekiem, cechy dysmorfii twarzy (wyeksponowana środkowa część twarzy zaznaczona przez pochyłe czoło i cofniętą żuchwę). Inne cechy charakterystyczne twarzy są subtelniejsze i różnorodne, np. skośne górne ustawienie szpar powiekowych, długi nos z przygiętym czubkiem lub krótki, zadarty nos z nozdrzami w przodopochyleniu. U kilku pacjentów opisano rozszczep wargi/podniebienia lub zarośnięcie nozdrzy tylnych. Często występuje łagodne opóźnienie wzrostu i zespół przedwczesnego wygasania czynności jajników u kobiet. Występują także (u 50% pacjentów) mniejsze wady szkieletu, takie jak klinodaktylia 5 palców rąk i częściowa syndaktylia 2 i 3 palców stóp. Często spotykane jest opóźnienie rozwoju mowy. Obserwowano (50-70%) plamy o zabarwieniu kawy z mlekiem i/lub plamy bielacze. Włosy pacjentów z NBS są w dzieciństwie z reguły cienkie i rzadkie, ale z wiekiem ulegają poprawie. Siwienie włosów może pojawiać się już w 2. lub 3. dekadzie życia. Dość często występują wrodzone wady nerek (hipoplazja/aplazja, nerka podkowiasta lub podwójna, nerki ektopiczne/dystopiczne). Obserwowano także spodziectwo, wnetrostwo oraz przetokę cewkowo-odbytniczą. Inne integralne objawy to niedobór odporności z nawracającymi infekcjami układu oddechowego, które mogą zagrażać życiu oraz silna predyspozycja do nowotworów złośliwych (głównie limfoidalnych) oraz wrażliwość na promieniowanie jonizujące. Do 20 roku życia u ponad 40% pacjentów rozwija się nowotwór złośliwy. NBS spowodowane jest mutacjami genu <NBN> (8q21-q24), które prowadzą do powstawania częściowo funkcjonalnych skróconych fragmentów nibryny, produktów genu zaangażowanych w naprawę dwuniciowych pęknięć DNA. Rozpoznanie stawiane jest na podstawie objawów klinicznych, stwierdzonej niestabilności chromosomowej (spontanicznej lub indukowanej), zwiększonej wrażliwości komórek na



promieniowanie jonizujące <in vitro>, złożone niedobory odporności, mutacji w obu allelach genu <NBN> oraz całkowitego braku nibryny prawidłowej długości. Wczesne rozpoznanie jest ważne, aby uniknąć ciężkich, nawracających infekcji, zapobiec ekspozycji na promieniowanie jonizujące w celach diagnostycznych oraz szkodliwego wpływu radioterapii w trakcie leczenia guzów. Analiza historii rodziny także może pomóc w ustaleniu rozpoznania (nowotwory złośliwe, małogłowcie lub wodogłowcie, wczesna śmierć rodzeństwa). Badanie molekularne potwierdza rozpoznanie. Diagnostyka różnicowa obejmuje anemię Fanconiego, zespół Blooma, zespół podobny do NBS, zespół podobny do zespołu ataksja-teleangiektazja, zespół LIG4, zespół NHEJ1 i zespół Seckela (zob. te hasła). Rodzice dziecka dotkniętego chorobą są nosicielami mutacji genu <NBN> (25% ryzyka dla każdej ciąży). Rodzice powinni być monitorowani pod kątem nowotworów. NBS dziedziczony jest w sposób autosomalny recesywny. Rodzinom dzieci dotkniętych chorobą można zaoferować diagnostykę prenatalną w postaci badania molekularnego, jeśli znane są obydwie mutacje genów wywołujące chorobę. Nie istnieje leczenie przyczynowe NBS. Z powodu specyficznego defektu powodującego niedobór odporności i nadwrażliwość na promieniowanie jonizujące, pacjenci wymagają wielodyscyplinarnego podejścia i długotrwałej opieki lekarskiej (ze względu na nowotwory złośliwe, niedobory odporności, opóźnienie wzrostu, hipogonadyzm hipergonadotropowy u kobiet). Rokowanie jest złe, główną przyczyną zgonu są nowotwory złośliwe.

Recenzent-ekspert: dr K. Chrzanowska, prof. M. Digweed

Aktualizacja: Grudzień 2011

Tłumaczenie: Styczeń 2012

Streszczenie to zostało przetłumaczone dzięki wsparciu finansowemu UE „Development of the European portal of rare diseases and orphan drugs – Orphanet Europe”



Ten dokument jest prezentowany wyłącznie w celach informacyjnych. Zawarte w nim informacje w żadnym przypadku nie mogą zastąpić fachowej opieki medycznej wykwalifikowanych specjalistów i nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do diagnozowania lub leczenia.

