

:: Nijmegen breakage syndróm

Orpha číslo: ORPHA647

Prehľad

Nijmegen breakage syndróm je vzácne genetické ochorenie prejavujúce sa pri narodení mikrocefáliou, dysmorfnými črtami tváre, ktoré sú postupne zreteľnejšie s vekom, oneskoreným rastom a malígnymi a infekčnými neskorými komplikáciami. Prevalencia a incidencia nie sú známe. V literatúre bolo popísaných 150 pacientov, ale oveľa viac je zaznamenaných v zdravotných registroch. Ochorenie sa vyskytuje celosvetovo, ale má vyššiu prevalenciu medzi slovanskou populáciou centrálnej a východnej Európy kvôli výskytu kauzálnej mutácie. Klinické manifestácie nie sú patognomické a môžu sa líšiť v miere závažnosti. Hlavnými znakmi sú mikrocefália, viditeľná pri narodení a progredujúca s vekom, dysmorfne črty tváre (prominujúca stredná časť tváre zvýraznená šikmým čelom a vpadnutou mandibulou). Iné tvárové charakteristiky sú nenápadnejšie a rôzne sa vyskytujúce, napr. očné štrbiny zošikmené nahor, dlhý zobákovitý nos alebo krátky nos s antervertovanými nozdrami. U niektorých pacientov bol popísaný rászštep pery/podnebia alebo atrézia choán. Častým príznakom je aj mierna rastová retardácia a predčasná ovariálna insuficiencia u žien. U 50% pacientov sa našli drobné anomálie skeletu, ako napr. klinodaktýlia 5.prsta alebo parciálna syndaktýlia 2. a 3. prsta na nohe. Pacienti majú často oneskorený vývoj reči. Škrvy typu „café-au-lait“ a/alebo vitiligo sa zistia v 50-70% prípadov. Vlasy sú zvyčajne tenké a riedke v ranom detstve, ale ich kvalita sa s vekom zlepšuje. Šedivenie vlasov sa môže objaviť už v 2. alebo 3. dekáde. Vrodené vývojové chyby obličiek sú relatívne časté (hypoplázia/aplázia, podkovovitá alebo zdvojená oblička, ektopická/dystopická oblička). Občasne sa vyskytne aj hypospádia, kryptorchizmus a uretro-análna fistula. Medzi všeobecné príznaky patrí aj imunodeficit s recidivujúcimi respiračnými infekciami, ktoré môžu byť potenciálne život ohrožujúce, a významná predispozícia k malignitám (prednostne lymfoidného typu) a radiosenzitivita. Do 20 roku života sa u 40% pacientov vyvinie malígne ochorenie. Nijmegen breakage syndróm je spôsobený mutáciami v *NBN* géne (8q21-q24), ktoré vedú k vzniku skrátených fragmentov nibrinu s čiastočnou funkciou; génového produktu zapojeného do opravy dvojláknových zlomov DNA. Diagnóza je založená na klinickej manifestácii, chromozómovej instabilite (spontánnej a indukovanej), zvýšenej bunkovej citlivosti na ionizujúce žiarenie in vitro, kombinovanej imunodeficiencii, prítomnosti mutácií na oboch alelách *NBN* génu a kompletnou absenciou nibrinu pôvodnej dĺžky. Včasná diagnostika je veľmi dôležitá, aby sa predišlo závažným rekurentným infekciám, zbytočnej expozícii ionizujúcemu žiareniu na diagnostické účely a nepriaznivému efektu rádioterapie pri liečbe tumorov. Analýza rodokmeňa môže tiež podporiť diagnózu (výskyt malignít, mikrocefálie alebo hydrocefalu, predčasné úmrtie príbuzného). Diagnóza sa potvrdí molekulovou analýzou. Diferenciálna diagnóza zahŕňa Fanconiho anémiu, Bloomov syndróm, NBS-podobné ochorenia, ataxia-telangektázia-podobné ochorenia, *LIG4* syndróm, *NHEJ1* syndróm a *Seckel* syndróm (pozri tieto termíny). Rodičia jedinca s NBS sú obligátnymi nosičmi *NBN* mutácií (25% riziko pre každé tehotenstvo). Rodičom by malo byť poskytnuté monitorovanie pre možný vývoj malignít. Dedičnosť NBS je autozómovo recesívna. Pokiaľ sú známe obe kauzálne mutácie, rodinám môže byť ponúknutá prenatálna diagnostika molekulovou analýzou. Špecifická terapia pre NBS nie je známa. Vzhľadom k špecifickému defektu spôsobujúcemu imunodeficienciu a senzitivitu na ionizujúce žiarenie, pacienti vyžadujú multidisciplinárny manažment a dlhodobé sledovanie (malignity, imunodeficiencia, rast, hypergonadotropný hypogonadizmus u žien). Prognóza je zlá, hlavnou príčinou smrti sú malignity.

Odborní recenzenti :

- Dr Krystyna CHRZANOWSKA
- Pr Martin DIGWEED

Posledná úprava : December 2011

Preklad : December 2012, MUDr. Barbora Balažiová



Tento dokument slúži len pre informačné účely. Jeho cieľom nie je nahradiť lekársku starostlivosť kvalifikovanými odborníkmi a údaje v ňom uverejnené by nemali byť východiskom diagnostiky a liečby.



Find more information on the disease and associated services on www.orpha.net