

Indikationskriterien für genetische Diagnostik

Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens

(*Clinical utility gene card*)

Indikationskriterien für die Krankheit: Lesch-Nyhan-Syndrom

Rosa J Torres¹, Juan G Puig² and Irène Ceballos-Picot³

1. ¹Biochemistry Laboratory, IdiPAZ- Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz-Universidad Autónoma de Madrid, La Paz Hospital, Paseo de la Castellana, Madrid, Spain
2. ²Internal Medicine Department, IdiPAZ- Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz-Universidad Autónoma de Madrid, La Paz Hospital, Paseo de la Castellana, Madrid, Spain
3. ³Metabolic Biochemistry Laboratory, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

Korrespondenz: Dr. R.J. Torres, Biochemistry Laboratory, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz-Universidad Autónoma de Madrid, La Paz Hospital, Paseo de la Castellana 261, Madrid 28046, Spain. Tel: +34 917277343; Fax: +34 91 2071468; E-mail: rtorres.hulp@salud.madrid.org

1. Angaben zur Krankheit

1.1 Name der Krankheit (Synonyme)

Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HPRT)-1-Mangel
HPRT1-Mangel
HPRT-Mangel
HPRT-Mangel, komplett
HPRT-Mangel, Grad IV

1.2 OMIM# der Krankheit

300322.

1.3 Name der untersuchten Gene oder DNA-/Chromosomensegmente

HPRT1.

1.4 OMIM# des Gens

308000.

1.5 Mutationsspektrum

Die HPRT des Menschen wird durch ein einziges Strukturgen von etwa 45 kb Länge auf dem langen Arm des X-Chromosoms in der Region Xq26 kodiert. Es enthält 9 Exons mit einer kodierenden Sequenz von 654 bp. Die publizierten Mutationen bei HPRT-Mangel sind nach Art und nach Ort im *HPRT*-Gen hochgradig heterogen: Als Ursache des HPRT-Mangels wurden Deletionen, Insertionen, Duplikationen und Punktmutationen beschrieben. Bis jetzt sind mehr als 300 krankheitsassoziierte Mutationen bekannt geworden. ^{1, 2, 3, 4}

1.6 Untersuchungsmethoden

Das *HPRT*-Gen ist ein *Housekeeping*-Gen und wird im peripheren Blut exprimiert. Bei den meisten biochemisch über eine fehlende Aktivität der HPRT diagnostizierten Patienten wird die HPRT-mRNA

exprimiert, sodass eine molekulare Diagnostik durch RNA-Extraktion, Reverse-Transkription-PCR und Sequenzierung der komplementären HPRT-DNA (einschließlich 3'- und 5'-Regionen) durchgeführt werden kann. In anderen Fällen kann genomische DNA-Sequenzierung der neun HPRT1-Exons mit den flankierenden Intronbereichen erforderlich sein. In einigen Fällen ist die kodierende *HPRT*-Region normal, und die Patienten zeigen eine verminderte Expression der HPRT-mRNA, deren Ursache unbekannt ist. Bei diesen Patienten wird für die molekulare Diagnose die Quantifizierung der HPRT-mRNA durch Echtzeit-PCR verwendet. [5](#), [6](#), [7](#), [8](#), [9](#)

Der HPRT-Mangel wird X-chromosomal-rezessiv vererbt, d.h., betroffen ist im allgemeinen das männliche Geschlecht, und Mädchen und Frauen sind Konduktorinnen. Es wurden aber mindestens fünf weibliche Patienten mit Lesch-Nyhan-Syndrom beschrieben, wobei unterschiedliche molekulare Veränderungen die Ursache des HPRT-Mangels waren. [10](#), [11](#), [12](#), [13](#), [14](#), [15](#), [16](#) Die Erkennung der Konduktorinnen ist in Familien mit HPRT-Mangel ein wichtiges Thema. Sie erfordert Laboruntersuchungen, da Konduktorinnen in der Regel keine klinischen Symptome aufweisen. Globale biochemische und enzymatische Analysen sind für eine sichere Erkennung von Überträgerinnen nicht geeignet, denn sehr oft ist wegen Selektion gegen HPRT-defiziente Vorstufen der Erythrozyten die HPRT-Aktivität im Hämolysat normal. Wegen des X-chromosomalen Mosaiks kann der Überträgerinnen-Status durch Nachweis HPRT-negativer Haarfollikelzellen oder kultivierter Fibroblasten diagnostiziert werden. Diese Diagnostik ist aber nicht fehlerfrei. Die HPRT-defizienten Zellen der Überträgerinnen können wegen ihrer Resistenz gegen 6-Thioguanin selektiert werden. Deshalb führt in den meisten Fällen ein Proliferationstest der peripheren T-Lymphozyten in Gegenwart von 6-Thioguanin zur Diagnose. Schneller und genauer ist aber die Heterozygotendiagnostik mit molekularen Methoden. Angewendet wird die genomische DNA-Sequenzierung des *HPRT1*-Genfragments, in dem beim Indexpatienten der Familie die Mutation gefunden wurde. Wenn die Mutation des Probanden nicht bekannt ist, kann die Amplifizierung der neun *HPRT1*-Exons mit den flankierenden Sequenzen erforderlich sein. Wurde beim Probanden eine Deletion gefunden, kann die Gendosis durch quantitative PCR oder durch MLPA ermittelt werden. [17](#), [18](#)

Die pränatale Diagnose des Lesch-Nyhan-Syndroms erfolgt an Amnionzellen nach Amniozentese in etwa der 15.-18. Schwangerschaftswoche, oder an Chorionzotten nach Biopsie in der 10.-12. Schwangerschaftswoche. Sowohl Bestimmung der HPRT-Enzymaktivität als auch molekulare Analyse führen zum Ergebnis.

1.7 Analytische Validierung

Die in der c-DNA gefundene Mutation muss durch genomische Sequenzierung bestätigt werden.

1.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit (Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz") oder Prävalenz in der Bevölkerung)

1: 235.000 Lebendgeburten in Spanien. [19](#)

1.9 Ggf. Prävalenz der Krankheit in der Bevölkerungsgruppe, aus der die untersuchte Person stammt

Unterschiede der Prävalenz in spezifischen ethnischen Gruppen sind nicht bekannt.

1.10 Diagnostisches "Setting"

	ja	nein
A. (Differential)diagnostik	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Prädiktive Diagnostik	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C. Risikoermittlung bei Angehörigen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Pränatal	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anmerkung:

Wenn eine enzymatische Diagnose nicht verfügbar ist, muss die Diagnose klinisch und mit molekularen Methoden gestellt werden.

2. Testcharakteristika

		Genotyp bzw. Krankheit	
		vorhanden	fehlend
Test	pos.	A	B
	neg.	C	D

A: richtig Positive
 B: falsch Positive
 C: falsch Negative
 D: richtig Negative

Sensitivität: $A/(A+C)$
 Spezifität: $D/(D+B)$
 pos. prädikt. Wert: $A/(A+B)$
 neg. prädikt. Wert: $D/(C+D)$

2.1 Analytische Sensitivität (Anteil positiver Testergebnisse, wenn der gesuchte Genotyp vorhanden ist)

Etwa 95%. (Bei 5% der Patienten wird der molekulare Defekt und damit die Ursache der verminderten *HPRT1*-Expression nicht gefunden.)

2.2 Analytische Spezifität (Anteil negativer Testergebnisse, wenn der gesuchte Genotyp nicht vorhanden ist)

100%.

2.3 Klinische Sensitivität (Anteil positiver Testergebnisse, wenn die Krankheit vorhanden ist)

Die klinische Sensitivität kann von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängen. In diesen Fällen soll eine allgemeine Stellungnahme erfolgen, auch wenn eine Quantifizierung nur von Fall zu Fall möglich ist.

Etwa 95%. (Bei 5% der Patienten wird der molekulare Defekt und damit die Ursache der verminderten *HPRT1*-Expression nicht gefunden.)

2.4 Klinische Spezifität (Anteil negativer Testergebnisse, wenn die Krankheit nicht vorhanden ist)

Die klinische Spezifität kann von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängen. In diesen Fällen soll eine allgemeine Stellungnahme erfolgen, auch wenn eine Quantifizierung nur von Fall zu Fall möglich ist.

100%.

2.5 Positiv klinisch prädiktiver Wert (Lebenszeitrisiko für das Auftreten der Krankheit, wenn der Test positiv ist)

100%

2.6 Negativ klinisch prädiktiver Wert (Wahrscheinlichkeit die Krankheit nicht zu entwickeln, wenn der Test negativ ist)

Angenommen wird hier ein familiär bedingt erhöhtes Risiko für ein nicht betroffenes Individuum. Ggf. sind allelische und Locus-Heterogenität zu berücksichtigen.

Indexfall in der Familie wurde vorab untersucht:

100%

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht:

In seltenen Fällen (5%) sind genetische Standardtests trotz fehlender oder verminderter *HPRT*-Aktivität diagnostisch nicht informativ. In diesen Fällen muss die Diagnose enzymatisch gestellt werden.

3. Klinischer Nutzen

3.1 (Differential)diagnose: Die untersuchte Person ist klinisch betroffen

(Zu beantworten wenn in 1.10 "A" angekreuzt wurde)

3.1.1 Kann eine Diagnosesicherung anders als durch genetische Untersuchungen erfolgen?

Nein.

(weiter mit 3.1.4)

Ja,

klinisch

bildgebend

endoskopisch

biochemisch

elektrophysiologisch

auf andere Weise (bitte beschreiben) Aktivitätsbestimmung der
Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase

3.1.2 Beschreiben Sie die Belastung für den Patienten durch alternative Diagnosemethoden

Die Bestimmung der Enzymaktivität der HPRT hat diagnostischen und prognostischen Wert.

3.1.3 Wie ist die Wirtschaftlichkeit alternativer Diagnosemethoden für den Kostenträger zu bewerten?

Enzymatische Tests sind arbeitsaufwendig und in vielen Labors nicht verfügbar (s. die Liste auf <http://www.lesch-nyhan.org> und <http://www.orpha.net>).

3.1.4 Wird die Art der Behandlung des Krankheitsfalls durch die genetische Diagnostik beeinflusst?

Nein

Ja

Therapie (bitte beschreiben)

Nein.

Prognose (bitte beschreiben)

Ja, Patienten mit partiellem Enzymdefekt und abgeschwächten Varianten des Lesch-Nyhan-Syndroms haben eine bessere Prognose. Basenaustauschmutationen sind die hauptsächliche Ursache partieller Enzymdefekte, während das Lesch-Nyhan-Syndrom mit schwerem Phänotyp vor allem durch Mutationen verursacht wird, die die vorausgesagte Größe des Proteins verändern.²⁰⁻²⁵

Management (bitte beschreiben)Nein.

3.2 Prädiktives Setting: Untersuchte Person ist klinisch symptomlos, trägt aber familiär bedingt ein erhöhtes Risiko

(Zu beantworten wenn in 1.10 "B" angekreuzt wurde)

3.2.1 Werden Lebensführung und Prävention durch das Ergebnis einer genetischen Diagnostik beeinflusst?

Ja.

Bei positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

3.2.2 Welche Optionen im Hinblick auf Lebensführung und Prävention stehen der Risikoperson offen, wenn keine genetische Diagnostik erfolgt? (bitte beschreiben)

Entfällt.

3.3 Ermittlung genetischer Risiken bei Familienmitgliedern eines Patienten

(Zu beantworten wenn in 1.10 "C" angekreuzt wurde)

Molekulare Testung möglicher heterozygoter Überträgerinnen in der Familie.

3.3.1 Klärt das Testergebnis beim Indexpatienten die genetische Situation in der Familie?

Ja.

3.3.2 Kann eine genetische Diagnostik beim Indexpatienten genetische oder andere Untersuchungen bei Familienangehörigen ersparen?

Nein.

3.3.3 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine prädiktive Diagnostik bei Angehörigen?

Ja.

3.4 Pränataldiagnostik

(Zu beantworten wenn in 1.10 "D" angekreuzt wurde)

Eine pränatale Diagnose ist möglich, wenn die ursächliche Mutation beim Indexfall und der Überträgerinnenstatus der Schwangeren gesichert sind.

3.4.1 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine vorgeburtliche Diagnostik?

Ja.

4. Ggf. weitere Konsequenzen aus der genetischen Diagnostik.

Gehen Sie davon aus, dass sich aus dem Ergebnis einer möglichen genetischen Diagnostik keine unmittelbaren medizinischen Konsequenzen ergeben. Gibt es Hinweise, dass eine durchgeführte genetische Diagnostik dennoch einen Nutzen für den Patienten und Angehörige darstellen kann? (bitte beschreiben)

Die molekulare Diagnose beim Probanden ermöglicht bei Verwandten eine genauere und schnellere Erkennung von Überträgerinnen und die pränatale Diagnose.

Literatur

1. Edwards A, Voss H, Rice P *et al.*: Automated DNA sequencing of the human HPRT locus. *Genomics* 1990; 6: 593–608. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
2. Jinnah HA, De Gregorio L, Harris JC, Nyhan WL, O'Neill JP: The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutat Res* 2000; 463: 309–326. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
3. Torres RJ, Mateos FA, Molano J *et al.*: Molecular basis of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in thirteen Spanish families. *Hum Mutat* 2000; 15: 383. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
4. Official website of the Lesch-Nyhan disease International Study Group <http://www.lesch-nyhan.org>.
5. Wilson JM, Stout JT, Palella TD, Davidson BL, Kelley WN, Caskey CT: A molecular survey of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in man. *J Clin Invest* 1986; 77: 188–195. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
6. Davidson BL, Tarle SA, Palella TD, Kelley WN: Molecular basis of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in ten subjects determined by direct sequencing of amplified transcripts. *J Clin Invest* 1989; 84: 342–346. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
7. Gibbs RA, Nguyen PN, Edwards A, Civitello AB, Caskey CT: Multiplex DNA deletion detection and exon sequencing of the hypoxanthine phosphoribosyltransferase gene in Lesch-Nyhan families. *Genomics* 1990; 7: 235–244. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
8. Dawson PA, Gordon RB, Keough DT, Emmerson BT: Normal HPRT coding region in a male with gout due to HPRT deficiency. *Molec Genet Metab* 2005; 85: 78–80. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
9. García MG, Torres RJ, Prior C, Puig JG: Normal HPRT coding region in complete and partial HPRT deficiency. *Mol Genet Metab* 2008; 94: 167–172. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
10. Lesch M, Nyhan WL: A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 1964; 36: 561–570. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
11. Seegmiller JE, Rosenbloom FM, Kelley WN: Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science* 1967; 155: 1682–1684. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
12. Ogasawara N, Stout JT, Goto H *et al.*: Molecular Analysis of a female Lesch-Nyhan patients. *J Clin Invest* 1989; 84: 1024–1027. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
13. Rinat C, Zoref-Shani E, Ben-Neriah Z. *et al.*: Molecular, biochemical, and genetic characterization of a female patient with Lesch-Nyhan disease. *Mol Genet Metab* 2006; 87: 249–252. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
14. De Gregorio L, Jinnah HA, Harris JC *et al.*: Lesch-Nyhan disease in a female with a clinically normal monozygotic twin. *Mol Genet Metab* 2005; 85: 70–77. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |

15. De Gregorio L, Nyhan WL, Serafin E, Chamoles NA: An unexpected affected female patient in a classical Lesch-Nyhan family. *Mol Genet Metab* 2000; 69: 263–268. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
16. Aral B, de Saint Basile G, Al-Garawi S, Kamoun P, Ceballos-Picot I: Novel nonsense mutation in the hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase gene and nonrandom X-inactivation causing Lesch-Nyhan syndrome in a female patient. *Hum Mutat* 1996; 7: 52–58. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
17. Page T, Bakay B, Nissinen E, Nyhan WL: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase variants: correlation of clinical phenotype with enzyme activity. *J Inherit Metab Dis* 1981; 4: 203–206. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
18. O'Neill JP: Mutation carrier testing in Lesch-Nyhan syndrome families: HPRT mutant frequency and mutation analysis with peripheral blood T lymphocytes. *Genet Test* 2004; 8: 51–64. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
19. Torres RJ, Puig JG: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 48. | [Article](#) | [PubMed](#) |
20. Kelley WN, Rosenbloom FM, Henderson JF, Seegmiller JE: A specific enzyme defect in gout associated with overproduction of uric acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967; 57: 1735–1739. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
21. Puig JG, Torres RJ, Mateos F *et al*: The spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. Clinical experience based on the spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. Clinical experience based on 22 patients from 18 Spanish families. *Medicine (Balt)* 2001; 80: 102–112. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
22. Dussol B, Ceballos-Picot I, Aral B *et al*: Kelley-Seegmiller syndrome due to a new variant of the hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (I136T) encoding gene (HPRT Marseille). *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 543–545. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
23. Ea HK, Bardin T, Jinnah HA *et al*: Severe gouty arthritis and mild neurologic symptoms due to F199C, a newly identified variant of the hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2201–2204. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
24. Jinnah HA, Visser JE, Harris JC, *et al*: Lesch-Nyhan Disease International Study Group: Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain* 2006; 129: 1201–1217. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
25. Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ, *et al*: Lesch-Nyhan Disease International Study Group: Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Brain* 2010; 133: 671–689. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |

Interessenkonflikt

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Acknowledgements

Diese Arbeit wurde unterstützt von EuroGentest, ein EU-FP6 gefördertes NoE, Kontrakt-Nummer 512148 (EuroGentest Unit 3: 'Clinical genetics, community genetics and public health', Workpackage 3.2).