

UNA MALATTIA RARA AL MESE

La Sindrome di Lesch-Nyhan

La Sindrome di Lesch-Nyhan o Malattia di Lesch-Nyhan (LNS) è una malattia genetica grave caratterizzata da distonia, spasticità, coreoate-tosi, difficoltà di espressione verbale, problemi renali, vario grado di deficit cognitivo e, in particolare, da una spinta incontrollabile all'autole-sionismo che per le particolari carat-teristiche viene definito propriamen-te come comportamento Lesch - Nyhan. La malattia è originata dal-l'assenza o dall'attività estremamen-te ridotta dell'enzima ipoxantina -

guanina - fosforibosil - transferasi (HPRT), normalmente presente e funzionante in tutte le cellule del nostro organismo. Tale enzima ha il compito di riciclare le basi puriniche, ipoxantina e guanina, derivanti dal metabolismo cellulare. In assenza di tale attività queste basi puriniche vengono degradate ad acido urico. Nelle persone con la LNS l'enzima HPRT è assente o alterato a causa di mutazioni del gene HPRT1 respon-sabile della sua formazione: la LNS è quindi una malattia genetica, che

può essere trasmessa dai genitori o manifestarsi spontaneamente se intervengono mutazioni *de novo* che coinvolgono il gene HPRT1.

Più precisamente, poiché il gene HPRT1 è situato nel cromosoma X, la malattia si manifesta quasi esclusi-vamente nei soggetti di sesso maschile (che possiedono un unico cromosoma X ereditato dalla madre e un cromosoma Y ereditato dal padre) mentre le femmine (che pos-siedono un cromosoma X ereditato dalla madre e un secondo cromoso-ma X ereditato dal padre) non mani-festano la malattia in quanto l'eventuale presenza di un gene difettoso viene compensato dalla copia sana del gene sul secondo cromosoma X. Le donne con uno dei due geni HPRT1 difettosi risultano essere quindi portatrici sane.

La malattia è stata descritta per la prima volta nel 1964 da due ricerca-tori americani, Michael Lesch e William Nyhan.

Il difetto enzimatico associato alla LNS è stato scoperto da J.E. Seegmiller e collaboratori nel 1967, mentre la prova che la LNS è dovuta ad un cambiamento della struttura dell'enzima HPRT è stata fornita da Bakay e Nyhan nel 1972. Il gene HPRT1 è stato clonato e sequenzia-to da Friedmann nel 1982.

Luca Pellegrini fa il tifo per la ricerca sulla Lesch-Nyhan



Tabella 1

Malattia di Lesch-Nyhan**Codice esenzione:** RCG120**Categoria:** malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e dei disturbi immunitari**Sinonimi:** Iperuricemia con oligofrenia
Sindrome con gotta, coreoatetosi e ritardo mentale
Sindrome con iperuricemia, coreoatetosi e automutilazioni
Sindrome di Nyhan

In Italia, incidenza e prevalenza della malattia non sono di facile riscontro perché la diagnosi genetica non viene sempre effettuata con precisione e non c'è un registro nazionale aggiornato: a partire dalle ipotesi di Crawhall potremmo però attenderci al massimo 140-150 casi di LNS. Nella *Tabella 1* è riportato l'inquadramento della malattia in Italia.

Le caratteristiche cliniche delle persone con LNS sono raggruppabili in tre categorie:

- * segni e sintomi che derivano direttamente dall'alterato metabolismo delle purine e dal conseguente accumulo di acido urico (iperuricemia, artrite gottosa acuta, calcoli renali e depositi sottocutanei solidi denominati *tofi*, problemi renali)
- * ritardo nello sviluppo, atrofia testicolare, pubertà ritardata o assente; anomalie neurologiche, che si manifestano con infermità motoria, spasticità degli arti inferiori, distonia torsionale, movimenti bruschi che interessano principalmente il volto e gli arti superiori ed interferiscono con i movimenti volontari (*coreoatetosi*), convulsioni
- * deficit cognitivo e ritardo mentale di

grado variabile e problemi di comportamento, caratterizzati da atteggiamenti impulsivi e "aggressivi", quali l'irrefrenabile spinta all'autolesionismo (che può portare all'automutilazione) e "l'eteroaggressività" verbale (ingiurie, oscenità, blasfemie) e fisica (movimenti improvvisi e violenti, morsi, graffi, ect.).

Chi è il malato di Lesch-Nyhan

I malati di LNS si differenziano da chi soffre delle più note encefalopatie per le loro potenzialità emotive, affettive ed espressive.

I pazienti sono spesso altamente socievoli, hanno un apprezzabile senso dell'umorismo, sono acuti osservatori di ciò che li circonda e tengono profondamente al benessere degli altri. Molto spesso hanno una capacità di comprensione maggiore di quella che, nelle relazioni spontanee, sembrano mostrare.

Sebbene l'autolesionismo sia la principale caratteristica comportamentale della LNS, esso non rappresenta il modo migliore per catalogare il comportamento di queste persone.

E' sicuramente più corretto ritenere che i pazienti con LNS si comportano involontariamente in maniera opposta

a quella realmente desiderata:

- * temono in realtà di mordersi, ma non riescono a trattenerli dal farlo;
- * apprezzano l'aiuto che ricevono da chi si prende cura di loro, tuttavia colpiscono, insultano e sputano addosso a chi li assiste; desiderano avere successo o continuare in un'attività, ma spesso falliscono.

Per aiutarli a controllare l'impulso autolesionista, i pazienti con LNS necessitano di cure ed attenzioni particolari: loro stessi sanno chiedere aiuto sapendo di poter essere pericolosi sia a sé che agli altri. Questa richiesta e necessità deve essere compresa e adeguatamente attuata.

I pazienti sperimentano il dolore allo stesso modo di chiunque altro.

Quando si fanno male, piangono addolorati. Chiedono di essere legati in modo che non sia per loro possibile farsi male. Sono a loro agio solo quando tutte le possibili strade di autolesionismo sono state rimosse. Sono pieni di rimorso per le offese alle persone, sono dispiaciuti nel non aver fatto bene una prova scolastica, sono entusiasti per un'iniziativa o attività e sconvolti se non riescono o vogliono parteciparvi.

"*La Nyhan mi comanda*": così un

bambino esprime con grande chiarezza lo sconforto dell'impotenza che prova di fronte all'impulso di autolesionismo che non riconosce come "suo" ma come qualcosa contro cui lottare e che spesso deve subire e con la semplicità ed il rigore tipico dei bambini e dei ragazzi chiede che gli si risponda sulla sua condizione e sulla sua vita esprimendo, nonostante la malattia, desideri e aspettative proprie di tutti i suoi coetanei. I pazienti con LNS non possono essere adeguatamente gestiti a meno che chiunque interagisca con loro capisca la natura del disordine. Al primo

impatto, genitori, operatori, insegnanti e professionisti della sanità sono di solito impreparati a gestire il malato e la malattia e soltanto la reale comprensione delle caratteristiche comportamentali ed emotive del singolo bambino malato può portare ad interventi veramente utili ed efficaci.

Diagnosi della Malattia di Lesch-Nyhan
Appropriati e specifici test di laboratorio consentono oggi una diagnosi precisa della malattia. E' molto importante effettuare una diagnosi quanto più precoce per iniziare subito una terapia che regoli l'uricemia.

Esami da effettuare sul soggetto malato

La **diagnosi clinica preliminare** della LNS può essere fatta mediante:

* **l'osservazione e la valutazione clinica**, (Tabella 2):

- dei movimenti atetosici e spastici,
- del comportamento autolesivo,

* **specifiche indagini di laboratorio.**

La **diagnosi biochimica** consiste nella misurazione dell'attività dell'enzima HPRT mediante un test biochimico che misura l'attività di HPRT / APRT su un campione di sangue del paziente.

La **diagnosi genetica** viene effettuata mediante analisi diretta del gene

Tabella 2

Segni precoci della malattia e loro progressione (da H.A. Jinnah e W. Nyhan)

Segnali di allarme

- Raccolta di "renella" o sostanza simile nel pannolino nella prima settimana di vita
- Sangue nelle urine
- Ridotto controllo del capo oltre i tre mesi
- Arcuarsi della schiena e del collo
- Scarso tono muscolare ("bambini flaccidi")
- Incapacità di sedersi senza supporti a 9-12 mesi o perdita di questa capacità

Problemi di sviluppo

- dai 3 mesi, incapacità di sollevare la testa partendo dalla posizione prona ("bambini flaccidi")
- dai 6 mesi, arcuarsi della schiena
- dai 9 mesi, incapacità di mettersi in piedi o strisciare o arrampicarsi
- dai 12 mesi, incapacità di camminare
- dai 18 mesi, movimenti involontari distonici o strane posture di braccia, gambe o corpo

Con lo sviluppo dei denti

- morsi autolesionistici in varie parti del corpo
- sangue sulle lenzuola
- pianti inconsolabili durante la notte

Tabella 3**Laboratori specializzati per la diagnosi molecolare della Malattia di Lesch - Nyhan**Istituto per le Malattie Rare "Mauro Baschirotto" - *B.I.R.D. onlus*

Centro Diagnostico Riabilitativo per la Diagnosi, Terapia e Cura delle Malattie Rare

Laboratorio di Genetica Medica

Via B. Bizio, 1; 36023 Costozza di Longare (VI)

Tel.: +39 0444 555557 – Fax: +39 0444 555034

e-mail: info@lemalattierare.org

HPRT1 attraverso il sequenziamento di tutti i 9 esoni che costituiscono il gene (sensibilità del test pari al 98%). Questa analisi viene effettuata in laboratori specializzati (*Tabella 3*) che analizzano il DNA estratto da un campione di sangue del paziente. La diagnosi biochimica e in particolar modo la diagnosi genetica, sono molto importanti anche per l'identificazione di portatrici sane di mutazione nel gene HPRT1.

Come la mancanza dell'enzima HPRT si traduca in **una malattia neurologica** con peculiari disturbi comportamentali tipici della sindrome di Lesch - Nyhan ad oggi non è stato chiarito, vi sono ipotesi su un possibile ruolo di HPRT nel processo di sviluppo delle cellule nervose deputate alla produzione, all'immagazzinamento e al rilascio dei vari neurotrasmettitori, nonché all'assemblaggio dei corrispondenti recettori; altre ipotesi prendono in considerazione la deplezione in alcuni distretti critici ed in momenti particolari dei nucleotidi purinici, coinvolti in molti processi endocellulari. L'ipotesi del danno diretto da parte dell'acido urico sembra non avere basi solide in quanto in soggetti affetti da gotta non legata alla LNS con

livelli di acido urico ematico comparabili con i pazienti con LNS non sono presenti le classiche manifestazioni neurologiche della LNS.

I disturbi renali a differenza sembrano essere in gran parte dovuti direttamente all'aumentata concentrazione di acido urico, così come le manifestazioni gottose, presenti nei pazienti con LNS. Un danno diverso da quello legato ai livelli di acido urico a livello renale e ad oggi non dimostrato anche se sospettato da più centri che si occupano della LNS. L'accumulo di acido urico e i danni renali possono essere controllati ricorrendo alla tempestiva somministrazione dell'allopurinolo a un dosaggio personalizzato per ogni singolo paziente e a controlli nefrologici a regolari intervalli.

Va ricordato che non tutti i pazienti presentano la forma classica della malattia; alcuni hanno una variante della malattia con caratteristiche cliniche meno accentuate e assenza di automutilazione. La variabilità della sindrome viene in gran parte spiegata dai livelli di attività enzimatica residua di HPRT, ma se consideriamo che vi è una variabilità di manifestazione clinica anche all'interno delle singole famiglie con più soggetti affetti, possiamo dedurre che oltre all'enzima

HPRT vi siano altri fattori che determinano la gravità della condizione. In generale si ritiene che quando la mancanza dell'enzima HPRT è totale, i sintomi neurologici e comportamentali sono più marcati e con le terapie neuro- e psico-farmacologiche si possono ottenere solo risultati parziali.

La ricerca sulla sindrome di Lesch - Nyhan sta progredendo, i centri che si dedicano a questa malattia stanno progredendo su molte vie diverse con lo scopo comune di fare luce sui meccanismi che portano a questa terribile malattia.

La fondazione "Mauro Baschirotto" per le Malattie Rare ha al centro della propria attenzione la famiglia colpita da una malattia rara come la sindrome di Lesch - Nyhan. Il nostro lavoro parte dallo studio, quanto più approfondito possibile, del difetto genetico, alla terapia palliativa, al supporto alle famiglie nel comprendere la malattia e nel aiutare il malato e i famigliari che potrebbero essere portatori sani della condizione. Ma la nostra missione è anche spingerci oltre, alla ricerca di una terapia metabolica che possa curare la condizione alla base, alla ricerca che possa aiutarci a capire come il difetto in un

www.spazio-salute.it

il portale della salute

Articoli
Consulenti
Analisi online
Diete
Farmacie
Forum
Legislazione
e tanto altro!



www.spazio-salute.it





enzima come HPRT possa manifestarsi in una forma clinica così devastante, ma così particolare. Il nostro lavoro è fatto di scienza, coscienza e arte, ma anche di persone che si dedicano a questa causa con tutto il cuore, sia che si tratti di ricercatori, medici, psicologi, educatori, sia di genitori, sia di persone che dedicano il proprio tempo ed impegno alle malattie rare.

Una delle iniziative a sostegno della ricerca è l'edizione dei libri "Una vita (im)possibile" in cui una mamma narra la storia di Michele, il suo bambino con la Lesch-Nyhan e "Come Simone" un racconto con nuove riflessioni e approfondimenti. L'ultimo racconto "La Leggenda di Fra Jacopo" intreccia la storia di un ragazzino con Lesch-Nyhan che vive nella Genova del 1200, con una storia di

ricerca di diagnosi ambientata negli anni 2000.

Se vuoi contattarci o se vuoi prenotare i libri scrivi a famInd@webst.it oppure telefona all'Istituto BIRD ai numeri 0444 555034 - 0444 555557. testo a cura dell'Ass.ne Malattie Rare Mauro Baschiroto ONLUS Via Bizio 1 36023 Costozza VICENZA CF 02037150246. Ccp 17000365)

LO SAPEVATE CHE...

..... LA LEGIONELLA è una malattia infettiva sovente dovuta ad una cattiva manutenzione dell'impianto idrico o dell'impianto di climatizzazione.

Si presenta con due diversi quadri clinici: la Febbre di Pontiac e la Malattia dei Legionari

La febbre di Pontiac ha una incubazione di 24-48 ore; determina malessere generale, mancanza di appetito, dolori muscolari, febbre con brividi e cefalea, tosse, diarrea.

Si risolve in genere in pochi giorni.

La Malattia dei Legionari ha invece un periodo di incubazione più lungo che varia dai 2 ai 10 giorni.

Ha una maggior gravità, perché oltre ai sintomi propri della febbre di Pontiac, in questo caso è presente anche la polmonite con tosse secca e difficoltà respiratorie.

Quando subentrano anche disturbi neurologici e cardiaci il quadro si complica con una mortalità che raggiunge il 50% dei casi.