



## **Interessamento renale nella malattia di Lesch-Nyhan: decrizione di un nuovo caso**

Giovanni Pieri, Tiziana Boggini, Luca Bosa, Valentina Domenech, Salvatore Savasta

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Interessamento renale nella malattia di Lesch-Nyhan: descrizione di un nuovo caso***

La malattia di Lesch-Nyhan è un raro disordine del metabolismo purinico, trasmesso con modalità X-linked, risultante da un alterato funzionamento dell'enzima HPRT. Iperuricemia, ritardo mentale, distonia, coreoatetosi, spasticità e autolesionismo sono le principali caratteristiche cliniche della malattia. Livelli di acido urico ematico >4-5 mg/dl e un rapporto acido urico urinario/creatinina urinaria >2 sono suggestivi di malattia: la diagnosi viene tuttavia posta analizzando l'attività dell'enzima HPRT. Noi presentiamo il caso di Andrea, un bimbo di 30 mesi con malattia di Lesch-Nyhan giunto alla nostra attenzione per una nefrolitiasi complicata. Con questo caso intendiamo sottolineare l'importanza e la complessità dell'approccio terapeutico alla nefropatia in questa malattia.

### ***Nephropaty in patient with Lesch-Nyhan disease: a new case report***

Lesch-Nyhan disease is a rare X-linked disorder of purine metabolism resulting from HPRT deficiency. Hyperuricemia, mental retardation, dystonic movement disorder that may be accompanied by choreoatetosis and spasticity, compulsive self biting are the most common clinical manifestations. Serum levels of uric acid >4-5 ml/dl and urine acid/creatinine ratio >2 are suggestive of Lesch-Nyhan disease, particularly if associated with neurological symptoms: however the definitive diagnosis requires an analysis of the HPRT enzyme. We are presenting the case of Andrea, a 30 month-old boy with Lesch-Nyhan disease and complicated nephrolitiasis, in order to underline the complexity and importance of Lesch-Nyhan nephropaty therapy.

---

## **Introduzione**

La malattia di Lesch Nyahn costituisce il fenotipo più grave di un più ampio gruppo di patologie caratterizzate da alterazioni nel funzionamento dell'enzima ipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasi (HPRT). La condizione è rara, 1 affetto su 380,000 nati vivi [1], ed è trasmessa in modalità X linked. Il ruolo biologico dell'enzima HPRT è quello di catalizzare la conversione di ipoxantina in inosina monofosfato (IMP) e guanina in guanina monofosfato (GMP), utilizzando il fosforibosil-pirofosfato (PRPP) come cofattore: è questo un passaggio fondamentale nella via di recupero del metabolismo delle basi puriniche, la cui mancanza conduce ad un patologico aumento della concentrazione di acido urico in circolo [2].

Il quadro clinico, nella sua piena espressione, è dominato da tre ordini di segni e sintomi: l'interessamento neurologico, caratterizzato da ipotonia associata a segni extrapiramidali (distonia, coreoatetosi, opistotono) oltre che piramidali (spasticità, iper-reflessia), l'interessamento psico-comportamentale, con vari gradi di ritardo nell'acquisizione delle principali tappe dello sviluppo psicomotorio, ritardo mentale e comportamenti autolesionisti, e infine il gruppo di disturbi correlati alla cronica iperuricemia tipica della malattia: calcolosi, nefropatia, gotta. È importante sottolineare come i primi sintomi in età pediatrica compaiano entro i primi mesi di vita, essendo costituiti da ipotonia, ritardato o mancato raggiungimento delle prime tappe dello sviluppo motorio (controllo del capo) e da macchie di colore arancione nel pannolino, dovute alla presenza nelle urine di cristalli di urato [3]. Posto il sospetto di questa patologia i primi accertamenti vengono eseguiti con analisi ematochimiche (acido urico >4 mg/dl nei bimbi) e su urine (rapporto acido urico/creatinina >2, acido urico >20 mg/kg/die). La diagnosi di certezza viene posta con la determinazione dell'attività dell'enzima HPRT (<1.5% rispetto al valore di riferimento), seguita da analisi molecolare con ricerca della mutazione. Le opzioni terapeutiche sono volte soprattutto a prevenire le complicanze da nefropatia: con una adeguata e costante idratazione del paziente e adottando una terapia con allopurinolo o ad azione alcalinizzante le urine. Spasticità e distonia possono venire parzialmente controllate somministrando benzodiazepine o inibitori dell'acido gamma-aminobutirrico; per contenere i comportamenti autolesionistici dei pazienti sono utilizzati presidi fisici (bite, dispositivi limitanti la mobilità del gomito), terapia comportamentale e assistenza psicologica, che possono talvolta venire associate a terapia farmacologica con carbamazepina. L'aspettativa di vita di questi pazienti, anche con un buon controllo dell'uricemia, spesso non supera la seconda o terza decade di vita [4].

## Caso clinico

Andrea è nato a termine tramite parto eutocico, dopo gravidanza complicata da infezione delle vie urinarie materna e diabete gestazionale. Buon adattamento alla vita extrauterina.

All'età di 4 mesi il piccolo è stato ricoverato presso l'Ospedale di Vigevano per infezione delle vie urinarie: in tale circostanza, per riscontro di ritardo dell'acquisizione del controllo del capo il piccolo è stato indirizzato all'attenzione del reparto di Neuropsichiatria Infantile dell'Istituto neurologico Mondino di Pavia. In tale sede Andrea è stato ricoverato e sottoposto ad una serie di accertamenti che hanno evidenziato iperuricemia, alterazioni EEG, RMN nella norma, assenza totale dell'enzima HPRT a livello eritrocitario e riscontro di mutazione IVS6-1G>C nell'introne 6 del gene HPRT1: è stata quindi posta diagnosi di malattia di Lesch-Nyhan ed intrapresa, poche settimane dopo, terapia ipouricemizzante con allopurinolo, con l'obiettivo di mantenere l'acido urico plasmatico al di sotto dei 3 mg/dl.

Da allora il piccolo ha eseguito un periodico follow-up ecografico per valutare la morfologia renale, che ha mostrato una graduale evoluzione patologica. Al primo esame (4 mesi) veniva evidenziata iniziale scarsa differenziazione cortico-midollare, quattro mesi più tardi comparivano i primi spot iperecogeni; a 13 mesi si segnalava per la prima volta la presenza delle prime possibili formazioni litiche, a 16 mesi venivano visualizzati dei calcoli a stampo non condizionanti il flusso a livello dei calici. A 21 mesi Andrea ha effettuato l'ultima ecografia di controllo prima di giungere alla nostra attenzione, che mostrava stazionarietà del quadro ecografico, con presenza di numerosi calcoli di diametro fino a 1 centimetro presenti bilateralmente. All'età di 19 mesi circa il piccolo è stato sottoposto a scintigrafia renale, con evidenza di ristagno calicale monolaterale, reversibile con somministrazione di diuretico: è stata posta indicazione a controlli regolari nel tempo, che Andrea non ha però effettuato a causa della scarsa compliance dei genitori.

All'età di 25 mesi Andrea ha iniziato a presentare importanti lesioni a livello del cavo orale e delle labbra, conseguenti a comportamenti di autolesionismo: per tale motivo è stata intrapresa terapia con clonazepam ed è stato applicato bite di protezione, dapprima mobile e poi fisso, che non ha però portato ad un miglioramento della situazione. Per infezione del cavo orale il piccolo è stato quindi ricoverato presso la nostra clinica, dove è stato sottoposto a terapia antibiotica, antifungina e cortisonica locale, con risoluzione del quadro di gengivo stomatite. Per la persistenza del quadro di irrequietezza ed autolesionismo, su consiglio del consulente neuropsichiatra, è stata intrapresa terapia con risperidone e melatonina. Andrea è stato inoltre portato all'attenzione dell'Associazione Malattie Rare "Mauro Baschirotto", su indicazione della quale il piccolo è stato valutato da uno specialista maxillofaciale presso l'Ospedale Gaslini di Genova, il quale ha posizionato nuovo bite, che si è dimostrato più efficace del precedente.

Nel novembre 2012, all'età di 2 anni e 5 mesi, Andrea è stato condotto presso la nostra Clinica per tosse, vomito e diarrea: in considerazione del murmure aspro riscontrato all'auscultazione dei campi polmonari è stato eseguito Rx torace, con riscontro di un doppio focolaio broncopneumonico. All'obiettività generale: discrete condizioni generali, evidente agitazione motoria con movimenti violenti degli arti superiori e inferiori, ipotrofia degli arti, sottocute iporappresentato. Il piccolo è stato quindi ricoverato presso il nostro reparto di degenza, dove è stata iniziata terapia antibiotica ad ampio spettro con meropenem e claritromicina, con normalizzazione del quadro polmonare. In seconda giornata di ricovero è stata notata tumefazione peniena con iperemia prepuziale, inizialmente interpretata come balano postite. Dopo pochi giorni il piccolo ha espulso un calcolo: l'analisi dello stesso ha evidenziato composizione di acido urico e cistina. Lo stesso giorno ha eseguito ecografia renale con riscontro di rene destro di dimensioni lievemente aumentate, ipotonia dei calici in assenza di dilatazione pelvica e sottile falda di liquido perirenale, in prima ipotesi compatibile con spandimento perirenale di liquido (urinoma) da rottura delle vie urinarie. Nei giorni successivi il piccolo è stato sottoposto a monitoraggio ecografico, che ha mostrato graduale risoluzione del quadro clinico. Andrea è stato successivamente dimesso con indicazione ad incrementare la terapia alcalinizzante le urine a domicilio ed è stato fissato un appuntamento ambulatoriale.

## **Discussione**

Le manifestazioni a carico dell'apparato urinario nella malattia di Lesch-Nyhan derivano dall'iperuricemia e possono essere molto variabili: nefropatia associata a nefrolitiasi o uriliasi, artrite giovanile, artrite gottosa etc. Dalla letteratura emerge come queste manifestazioni non siano solitamente precoci nella storia naturale di questi pazienti: sono stati comunque segnalati casi che sostengono la tesi contraria: significativa è la descrizione di esordio di malattia in terza giornata di vita con insufficienza renale acuta segnalato alcuni anni fa [5].

L'allopurinolo rappresenta la prima opzione terapeutica. Questo farmaco agisce inibendo l'attività dell'enzima xantina ossidasi, diminuendo così la conversione di ipoxantine in xantine, e di queste in acido urico. L'efficacia e la sicurezza dell'allopurinolo nei pazienti Lesch-Nyhan è stata provata, secondo alcuni autori è in grado di dimezzare la concentrazione di acido urico a livello ematico e di ridurre del 75% l'acido urico urinario. Non c'è ancora consenso sulla posologia più adeguata alla quale somministrare il farmaco: la dose di partenza è solitamente 5-10 mg/kg/die. Tale dosaggio verrà successivamente modificato in base alla risposta clinica. Andrea, fino a 6 mesi prima del ricovero presso la nostra Clinica, assumeva circa 20 mg/kg/die, dose ridotta successivamente a 15 mg/kg die. La terapia con allopurinolo ha tuttavia un prezzo: la molecola aumenta infatti la concentrazione di xantine ed ipoxantine, incrementando in questo modo da 6 a 10 volte il rischio di formazione di calcoli di xantina

[6-7]. È importante osservare come nei pazienti, e il caso di Andrea non rappresenta un'eccezione, l'analisi della composizione del calcolo sia di fondamentale importanza nella gestione della posologia dell'allopurinolo: un calcolo composto da acido urico indica la possibilità di aumentare il dosaggio del farmaco mentre, al contrario, un calcolo di xantina pone indicazione a diminuirne la posologia. Nel nostro caso il calcolo si è rivelato di natura mista acido urico-cistina, Andrea è infatti stato dimesso con indicazione a continuare la terapia in atto (15 mg/kg/die) con aumento della terapia mirata all'alcalinizzazione delle urine. Quest'ultima terapia rappresenta un valido ausilio per inibire la formazione di calcoli: il valore di pH urinario pari a 5 provoca infatti precipitazione di cristalli di urato per concentrazioni ematiche di a. urico di circa 10 mg/dl, l'equivalente per un pH urinario di 7 è circa 180 mg/dl [8]. Sebbene il consenso intorno all'utilizzo della terapia alcalinizzante non sia ancora universale, anche in considerazione dell'aumentato rischio infettivo che ne deriva, sono diversi gli autori che hanno riportato ottimi risultati con questa terapia [9]. Nel nostro caso, Andrea è stato dimesso con indicazione ad assumere bicarbonato di sodio (sol 8.4%, 1 ml/kg/die) e potassio citrato (2 g/die). Va infine sottolineato come una quotidiana e costante idratazione sia imprescindibile ed indispensabile, i pazienti devono bere spesso, per evitare l'eccessiva concentrazione di urine. Vanno inoltre istruiti ad evitare una dieta eccessivamente ricca in purine, evitando alcuni cibi (come fegato, acciughe) che ne contengono in abbondanza [10-11].

I pazienti con malattia di Lesch-Nyhan devono eseguire un regolare follow-up: il target prefissato per Andrea è stata una concentrazione ematica di acido urico <3 mg/dl.

In conclusione, il follow-up clinico terapeutico di questi pazienti non è semplice e va mantenuto costante nel tempo. Idratazione, allopurinolo ed alcalinizzazione sono sicuramente i capisaldi della terapia per i pazienti affetti da malattia di Lesch-Nyhan, sebbene ulteriori studi siano necessari per raggiungere un più ampio compenso.

---

### **Bibliografia**

1. 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.
2. Nyhan WL. Lesch-Nyhan disease. *Nucleosides nucleotides nucleic acids* 2008;27(6):559-563.
3. Torres RJ, Puig JG, Jinnah HA. Update on the phenotypic spectrum of Lesch-Nyhan disease and its attenuated variants. *Curr rheumatol rep* 2012;14(2):189-194.
4. Nelson textbook of pediatrics. *Elsevier*, London, UK, 2007.
5. Pela I, Donato MA, Procopio E et al. Lesch-Nyhan syndrome presenting with acute renal failure in a 3 day-old newborn. *Pediatric nephrology* 2008;23(1):155-158.
6. Torres RJ, Prior C, Puig JG. Efficacy and safety of allopurinol in patients with HPRT deficiency. *Metabolism* 2007;56(9):1179-1186.
7. Torres RJ, Prior C, Puig JG. Efficacy and safety of allopurinol in patients with Lesch-Nyhan syndrome and HPRT deficiency: a follow-up study on 18 spanish patients. *Nucleosides nucleotides nucleic acids*. 2006;25(9-11):1077-1182.
8. Harrison principi di medicina interna – 16° edizione. *McGraw-Hill*. New York, USA, 2005.
9. Mi MO, Byeong KH, Seok KH et al. Urine alkalization may be enough for the treatment of bilateral renal pelvis stones associated with Lesch-Nyhan syndrome. *Urological research* 2011;39(5):417-419.
10. Torres R, Puig JG. HPRT deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet journal of rare disease* 2007;2:48.
11. Nyhan W, O'Neill JP, Jinnah HA et al. Lesch-Nyhan syndrome. *Gene reviews* 2000;25:9.