



Volume 26
Numero 5 - Supplemento 1 - 2013
ISSN 0394-9303

Notiziario

del **I**stituto **S**uperiore di **S**anità

Malattie rare e farmaci orfani

a cura del Centro Nazionale Malattie Rare

Numero 15



Editoriale

"C'era una volta...": a scuola si costruisce la video-favola che parla di malattie rare

Lo screening neonatale esteso per la prevenzione delle malattie metaboliche congenite

La malattia di Lesch-Nyhan

Centri e Presidi per le malattie rare nel Lazio

Stare vicino a chi si ammala

IRDiRC - Consorzio Internazionale per la ricerca sulle MR

Inserito La voce delle Associazioni

www.iss.it/cnmr



Un bell'articolo nella sezione "Ricerca scientifica" di questo numero descrive la malattia di Lesch-Nyhan e ne mette in luce le criticità, legate soprattutto al ritardo diagnostico e alla conseguente posposizione degli interventi terapeutici. Sull'efficienza dei percorsi diagnostici e di cura si focalizzano le pagine sulla Rete nazionale malattie rare, che presenta i risultati di uno studio pilota sui Centri e Presidi del Lazio. Questa dettagliata fotografia mostra sia le criticità, su cui è necessario lavorare (ad esempio, la carenza di personale dedicato e di percorsi d'emergenza) sia i punti di forza (quali l'agevolazione dell'accesso dei pazienti, la diminuzione dei tempi di attesa, la collaborazione tra strutture diverse). Il contributo dei ricercatori del Centro Nazionale Malattie Rare, invece, si incentra sullo screening neonatale esteso e, in particolare, su due progetti in corso a livello nazionale, coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma. Di portata europea è la Voce delle Associazioni, che ritrae EURORDIS, Federazione europea per le malattie rare che riunisce 545 Associazioni di pazienti e 32 Alleanze nazionali (30 milioni di malati rari). Si sbarca poi oltreoceano con le attività del Consorzio internazionale IRDiRC, nato per ottimizzare e coordinare le risorse e la ricerca sulle malattie rare. Il Consorzio ha due obiettivi per il 2020: scoprire 200 nuove terapie e progettare strumenti diagnostici innovativi per 6.000 patologie. Alla formazione è dedicata la sezione "Focus", in cui si illustra un lavoro condotto dall'ISS con il Ministero della Salute, il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e la Federazione italiana UNIAMO. Il progetto coinvolge gli alunni di due scuole primarie romane nella realizzazione di una video-favola sulle malattie rare. L'iniziativa è il punto di partenza per un percorso formativo e divulgativo esportabile in altre scuole e si colloca entro un più ampio piano editoriale del Ministero della Salute. L'inserto sulla "Medicina Narrativa", infine, propone il racconto di un uomo diviso fra la malattia della moglie e il confronto con i figli. È la storia della lotta contro l'ipertensione polmonare primitiva, ma anche di un buon supporto medico e dell'importanza dello scambio di esperienze con altre famiglie.

Domenica Taruscio
Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare

The scientific section of the present issue of the Supplement of *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* includes a paper on the Lesch-Nyhan disease, a genetic disorder caused by the absence of the HPRT enzyme. It is a seriously invalidating, often late diagnosed disease, with neurological and behavioural alterations. Therefore, needed treatment itself is often delayed. Another article concerning the Italian national network and the efficiency of the Reference Centres and Hospital Units for rare diseases describes the results from a pilot study on the network in the Italian region of Latium. There are still some critical situations (such as the lack of specialized staff and emergency procedures) but also strengths (patients have easier access to services and access time is reduced if compared to the past; collaboration within the network). Researchers from the National Centre for Rare Diseases examine the newborn screening tests. In this Supplement you will then find a description of EURORDIS, the European non-governmental patient-driven Alliance of patient organisations representing 545 Associations and 32 Alliances. EURORDIS gives voice to approximately 30 million people affected by rare diseases throughout Europe and succeeds in pushing for the adoption and implementation of national plans or strategies for rare diseases in every European country. Another important international subject is presented: the International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC), that has the following main goal: delivering new therapies and diagnostic instruments for rare diseases. IRDiRC aims at optimizing resources and coordinating research efforts (Italian National Institute of Health and Telethon Foundation are members). The Focus section deals with a new ISS project: a fairy tale, involving two Roman schools, directed to raise awareness on rare diseases. Finally, a section is dedicated to Narrative Medicine, Associations of patients and their family members. The story of a woman who suffered from primary pulmonary hypertension is published.

Domenica Taruscio
Director of the National Centre for Rare Diseases

LA MALATTIA DI LESCH-NYHAN E LE ALTRE MALATTIE DOVUTE A DIFETTO DI IPOXANTINA-GUANINA FOSFORIBOSIL TRASFERASI



Maja Di Rocco^{1*}, Vanna Micheli^{2*}, Antonio Federico^{3*}, Maria Rosa Caruso^{4*},
Enrico Calcagno^{5*}, Franca Dagna Bricarelli^{6*} e Alessandra Schiaffino^{7*}

¹Unità Operativa Malattie Rare, Istituto G. Gaslini, Genova

²Dipartimento di Biotecnologie, Università di Siena

³Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Siena

⁴Unità Operativa Nefrologia e Dialisi, Ospedale Riuniti di Bergamo

⁵Istituto di Odontoiatria, Istituto G. Gaslini, Genova

⁶Dipartimento Ligure di Genetica, Ospedali Galliera, Genova

⁷Psicologo Psicoterapeuta ex Dirigente, ASL 3 "Genovese"

RIASSUNTO - La malattia di Lesch-Nyhan presenta la carenza genetica di un enzima del metabolismo purinico (ipoxantina-guanina fosforibosil trasferasi: HPRT). Tale deficienza determina accumulo di acido urico, patologie renali e articolari, e gravi alterazioni neurologiche e comportamentali dalla patogenesi non ancora completamente chiarita. Il gene HPRT è sul cromosoma X, l'ereditarietà del difetto è X-linked e la quasi totalità degli affetti è di sesso maschile. Si conoscono più di 300 mutazioni, che determinano carenza dell'enzima: totale (forme gravi) o parziale (forme più lievi). Non è ancora disponibile alcuna terapia specifica per la patologia neurologica, mentre ipouricemizzanti, quale l'allopurinolo, preven-
gono efficacemente l'iperuricemia.

Parole chiave: malattia di Lesch-Nyhan; purine; Ipoxantina-guanina fosforibosiltrasferasi

SUMMARY (*Lesch-Nyhan disease and other disorders due to hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase deficiency*)
- Lesch-Nyhan disease is caused by the genetical deficiency of a key enzyme of purine metabolism, hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT). Such deficiency causes uric acid accumulation, yielding in renal and articular pathologies. Severe neurological and behavioral alterations are also associated, whose pathogenesis is not yet clear. HPRT gene is located on X chromosome; being the defect inherited in an X-linked manner, males are almost exclusively affected. More than 300 different mutations have been identified, causing complete (severe forms) or partial (mild forms) enzyme deficiency. No specific therapy is available for the neurologic pathology, while hypouricemic drugs such as allopurinol effectively prevent hyperuricemia.

Key words: Lesch-Nyhan disease; purine, Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase info@lesch-nyhan.eu

La malattia di Lesch-Nyhan (LND) viene spesso diagnosticata con un ritardo considerevole rispetto all'esordio dei sintomi con conseguente ritardo nell'inizio di quelle terapie sintomatiche che permettono di prevenire il danno renale o le lesioni da automutilazione. L'obiettivo è definire con chiarezza i segni suggestivi, gli esami di primo livello, le indagini per una diagnosi definitiva, le terapie possibili e quelle future.

Il difetto biochimico e genetico

Nella LND è carente l'enzima ipoxantina-guanina fosforibosil trasferasi (HPRT), che catalizza la reazione di ipoxantina o guanina con il fosforibosilpirofosfato per formare, rispettivamente, nucleotidi inosinici o guanilici (1). Associata alla carenza di HPRT si verifica un'iperproduzione di purine mediante la via di nuova sintesi (*de novo*);

(*) Comitato Scientifico dell'Associazione LND - Famiglie Italiane Onlus

di conseguenza si ha un'iperproduzione di acido urico. L'accumulo di acido urico rende conto della patologia renale e articolare dei soggetti con difetto enzimatico.

Non è invece completamente conosciuto come questo difetto enzimatico determini le alterazioni neurologiche riscontrate nei pazienti LND. Da studi *in vivo* è stata dimostrata un'alterazione del sistema dopaminergico nei gangli della base, che rappresenta verosimilmente un meccanismo patogenetico importante nella LND (2), anche se apparentemente non c'è nessun collegamento fra l'HPRT, che ha un ruolo chiave nel metabolismo delle purine, e la via dopaminergica. Molte sono le ricerche condotte per identificare tale collegamento e molte le ipotesi formulate, dalle aberrazioni metaboliche all'implicazione di diversi recettori. Studi recenti condotti su modelli cellulari hanno dimostrato che la deficienza di HPRT e le conseguenti aberrazioni nel metabolismo purinico possono indurre modificazioni nell'espressione di alcuni geni, alterando la regolazione di meccanismi vitali per l'embriogenesi, la differenziazione e lo sviluppo neuronale, in particolare dei neuroni dopaminergici (3-6).

L'aumentata sintesi delle purine conseguente al difetto di HPRT e il consumo di acido folico che ne deriva sono considerati la causa dell'anemia megaloblastica che i soggetti LND possono presentare; contro tale ipotesi sta il fatto che l'anemia non è responsiva all'acido folico.

Il gene HPRT1, conosciuto dal 1982, è X-linked per cui la quasi totalità degli affetti è di sesso maschile. Sono state descritte 5 femmine affette da LND riportabile a una monosomia X o ad altre alterazioni genetiche che interferiscono con l'inattivazione della X.

Sono state identificate più di 300 mutazioni ed è stata definita una correlazione genotipo-fenotipo per molte di esse. In generale, le *null mutation* che determinano attività enzimatica estremamente ridotta o assente corrispondono alle forme più gravi, mentre le mutazioni puntiformi che determinano un difetto parziale dell'enzima corrispondono a forme con compromissione neurologica modesta o a forme di iperuricemia isolata. Esistono eccezioni a questa regola, spiegate con meccanismi post-trascrizionali o post-traduzionali.

Presentazione clinica

Per lunghi anni si sono considerate distinte due forme cliniche dovute al difetto di HPRT: la malattia di Lesch-Nyhan, grave, con compromissione neurologica, e le forme con la sola iperuricemia. In realtà, sono state descritte in letteratura numerose condizioni intermedie, definite varianti Lesch Nyhan, per cui oggi si preferisce considerare un unico spettro clinico di condizioni tutte associate a iperuricemia e iperuricuria, ma con un gradiente di gravità riferito alla compromissione neurologica (4). Il quadro clinico si compone di tre ordini di problemi, quelli correlati all'iperuricemia, quelli neurologici e quelli ematologici.

Patologia correlata all'iperuricemia

In genere il primo segno dell'iperuricosuria, secondaria all'iperuricemia, è nel bambino l'emissione di urine rossastre sul pannolino, in particolare in corso di febbre, che i genitori riferiscono come "polvere di mattoni". Il riconoscimento di tali segni precoci, con l'impostazione di un adeguato trattamento, riduce il rischio di nefrolitiasi e di nefropatia tubulointerstiziale, che può essere causa di insufficienza renale nei soggetti LND.

Complicanze più tardive legate all'iperproduzione di acido urico possono essere l'artrite gottosa e i depositi tofacei.

Tutti i soggetti con difetto di HPRT, totale o parziale, presentano iperuricemia.

Patologia neurologica

Sintomi motori

I bambini con LND presentano sin dai primi mesi di vita ipotonia e ritardo delle acquisizioni psicomotorie, a cui si associa successivamente una distonia d'azione, che evolve verso una distonia generalizzata, la cui gravità può determinare l'assenza di qualunque autonomia motoria. I soggetti con LND possono anche presentare movimentazione involontaria, quale coreoatetosi, ballismo, disartria e disfagia. Come in altre malattie extrapiramidali, eccitazione o ansietà determinano un peggioramento del disturbo motorio.

Ai segni extrapiramidali si associano nel tempo segni piramidali (iperreflessia, spasticità). Meno frequentemente può essere presente epilessia. ►



Home page del sito web dell'Associazione "LND Famiglie italiane ONLUS"

I soggetti con le varianti LND hanno invece sintomi distonici e disturbi dell'articolazione della parola di gravità minore, mentre i sintomi piramidali possono essere importanti come nella forma classica di LND.

Disturbo cognitivo

I soggetti con LND, quando valutati con test che tengano conto del problema verbale e motorio, dimostrano un ritardo cognitivo lieve-moderato. In tutti è però presente un difetto d'attenzione. I soggetti con le varianti LND hanno solo lieve difetto cognitivo o livello cognitivo normale, con un difetto d'attenzione.

Comportamento compulsivo auto-aggressivo

È il problema neurologico più caratteristico della LND e in genere compare dopo il primo anno di vita. Si manifesta con una spinta irrefrenabile a gesti lesivi nei confronti di sé, degli altri o degli oggetti con, ad esempio, movimenti improvvisi e violenti, morsi, graffi, spinte. La morsicatura di mani, labbra, guancia, lingua è la manifestazione più conosciuta e frequente di tale comportamento compulsivo, ma è importante essere consapevoli che può essere attivato da qualsiasi opportunità di recarsi/recare danno. Senza contenzione, i pazienti arrivano sul piano fisico ad automutilazioni e sul piano emotivo a intense angosce. Quando si sviluppa il linguaggio sono presenti anche aggressività verbale, ingiurie, oscenità. Tale comportamento, espressione di uno specifico disturbo ossessivo-compulsivo (proprio a partire dalla malattia di LN si è introdotto il concetto di fenotipo comportamentale), non è dovuto ad alterazioni della sensibilità dolorifica

(i soggetti sentono dolore e sono contenti e chiedono di essere contenuti) e può essere accentuato dallo stress o dall'ansia, dall'assenza di contenimento e di gestione dello stesso da parte dell'ambiente, come pure dalla percezione dei pazienti, sempre dolenti dei loro atti, che il loro comportamento non sia compreso e riconosciuto come involontario (5).

I soggetti con variante LND non presentano auto aggressività, ma possono manifestare comportamenti compulsivi.

La Risonanza Magnetica Nucleare dell'encefalo non dimostra aspetti specifici; può essere presente un certo grado di atrofia cerebrale.

Patologia ematologica

L'anemia megaloblastica è riportata in soggetti LND con età d'insorgenza variabile.

Diagnosi

L'esame biochimico di primo livello che costituisce il sospetto diagnostico è solitamente l'iperuricemia, presente in tutti i pazienti con deficit di HPRT, anche se con differente gravità; infatti in alcuni soggetti con varianti LND il livello di acido urico è solo modestamente aumentato e rischia di passare inosservato.

La diagnosi può essere confermata con il dosaggio enzimatico su eritrociti o fibroblasti cutanei in coltura oppure mediante l'identificazione della mutazione del gene; la determinazione dell'attività residua è comunque necessaria per la valutazione del rapporto genotipo/fenotipo.

L'identificazione delle femmine eterozigoti, necessaria per la consulenza genetica, passa attraverso il solo esame di genetica molecolare, perché l'attività enzimatica non è discriminante dello stato di eterozigote.

Terapia

Per prevenire le conseguenze dell'iperuricemia è indicato il trattamento con un inibitore della xantina ossidasi, quale l'allopurinolo (6). Sono inoltre fortemente raccomandati l'idratazione, tale da mantenere una diuresi superiore a 2-2,5 l al giorno, e l'alcalinizzazione.

segue

segue

zazione, con sodio bicarbonato o citrato di potassio, per ottenere un pH urinario fra 6,5 e 7 (6). Il rischio correlato a una eccessiva dose di allopurinolo è l'aumento della concentrazione plasmatica e urinaria di xantina, che è scarsamente solubile e si può depositare a livello renale, con conseguente formazione di calcoli di xantina.

Non è ancora disponibile alcuna terapia specifica per la patologia neurologica. Benché sia dimostrato che nei soggetti LND è presente un difetto dopaminergico presinaptico, la terapia con DOPA non è efficace e può anzi peggiorare la sintomatologia extrapiramidale (7). Benzodiazepine (diazepam) e derivati dell'acido gamma amino butirrico (baclofene) si sono rivelati utili per ridurre l'ipertono.

La stimolazione cerebrale profonda è stata utilizzata solo occasionalmente, ma con buoni risultati, non solo per il problema motorio, ma anche per l'auto-aggressività (8).

In tre casi sono stati tentati trapianti di cellule staminali ematopoietiche. In un caso il trapianto è avvenuto dopo i 20 anni di età, con una condizione neurologica già gravemente compromessa e, nonostante la buona riuscita del trapianto, non si è verificata nessuna modifica del quadro neurologico. Nel secondo caso, il trapianto è stato effettuato all'età di 16 mesi, ma il bambino è deceduto in decima giornata per complicanze inerenti il trapianto; il terzo trapianto è stato effettuato recentemente in un bambino di 2 anni con una buona risoluzione dei comportamenti di auto-aggressività, ma con solo un modesto miglioramento motorio (9).

Una conseguenza importante dell'aggressività è la distruzione dei tessuti periorali dovuta alle morsicature. Tipicamente il comportamento auto-mutilante si presenta subito dopo l'eruzione dei denti decidui: le labbra, la lingua, i fornici laterali con la mucosa e le dita sono gli obiettivi principali. Purtroppo una pratica terapeutica imponeva la totale estrazione di tutti gli elementi dentali con conseguente danno masticatorio e alimentare permanente. Da circa quindici anni invece si propone una diversa metodica nella prevenzione del danno ai tessuti orali e periorali conservando *in toto* la dentizione presente ed evitando o riducendo al massimo le conseguenze dell'autolesionismo. Tale

metodica è rappresentata dal confezionamento di due docce di protezione, una superiore e una inferiore, di materiale termostampato con piano di occlusione in resina morbida atta ad attutire il trauma masticatorio. Ovviamente il tutto viene preparato previo le dovute impronte eseguite con cucchiaini individuali termostampati con materiale anallergico. Tali docce, secondo l'esperienza degli autori, vengono ben tollerate dai pazienti sia piccoli che più adulti, facilmente gestite dai familiari e in caso di rottura facilmente riparabili e/o rieseguibili in laboratorio (10).

Riferimenti bibliografici

- 1 - Torres RJ and Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome (Review). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2:48-58
- 2 - Nyhan WL. Dopamine function in Lesch-Nyhan disease. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108:409-411
- 3 - Ceballos-Picot I, Mockel L, Potier MC, Dauphinot L, Shirley TL, Torero-Ibad R, Fuchs J, Jinnah HA. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase regulates early developmental programming of dopamine neurons: implications for Lesch-Nyhan disease pathogenesis. *Hum Mol Genet.* 2009; 18:2317-2327
- 4 - Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ, Visser JE, Schretlen DJ, Verdu A, Laróvere LE, Chen CJ, Cossu A, Wu CH, Sampat R, Chang SJ, de Kremer RD, Nyhan W, Harris JC, Reich SG, Puig JG; Lesch-Nyhan Disease International Study Group. Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Brain* 2010;133:671-689.
- 5 - Anderson L. T., Ernst M. Self-injury in Lesch-Nyhan Disease. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1994
- 6 - Torres RJ, Prior C, Puig JG. Efficacy and safety of allopurinol in patients with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2007; 56 : 1179-1186.
- 7 - Oh MM, Ham BK, Kang SH, Bae JH, Kim JJ, Yoo KH, Yoon DK, Moon du G. Urine alkalization may be enough for the treatment of bilateral renal pelvis stones associated with Lesch-Nyhan syndrome. *Urol Res* 2011; 39:417-419.
- 8 - Visser JE, Schretlen DJ, Bloem BR, Jinnah HA. Levodopa is not a useful treatment for Lesch-Nyhan disease. *Mov Disord.* 2011;26(4):746-749.
- 9 - Deon LL, Kalichman MA, Booth CL, Slavin KV, Gaebler-Spira DJ. Pallidal deep-brain stimulation associated with complete remission of self-injurious behaviors in a patient with Lesch-Nyhan syndrome: a case report. *J Child Neurol.* 2012;27 (1):117-20.
- 10 - Kállay K, Liptai Z, Benyó G, Kassa C, Goda V, Sinkó J, Tóth A, Kriván G. Successful unrelated umbilical cord blood transplantation in Lesch-Nyhan syndrome. *Metab Brain Dis.* 2012; 27(2):193-196.
- 11 - Calcagno E, Fantini C. La sindrome di Lesch-Nyhan. Aspetti odontostomatologici: Caso clinico.