

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE in
NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia,
Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI)



STUDIO RETROSPETTIVO E TRASVERSALE
SU SOGGETTI AFFETTI DA SINDROME DI LESCH-NYHAN:
FENOTIPO NEUROLOGICO ED EMOTIVO-COMPORTAMENTALE
IN UNA CASISTICA NAZIONALE DI PAZIENTI

Relatore: Prof.ssa Elisa De Grandis

Candidato: Dr.ssa Bernadette Marrè Brunenghi

Anno accademico 2020-2021

Sommario

1.	SINDROME DI LESCH-NYHAN	2
1.1.	DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA.....	2
1.2.	FISIOPATOLOGIA.....	3
1.3.	FENOTIPI CLINICI.....	7
1.4.	DECORSO CLINICO	9
1.5.	APPROCCI TERAPEUTICI.....	12
1.6.	ITER DIAGNOSTICO	15
1.7.	DISTURBO MOTORIO	17
1.8.	DISTURBO COMPORTAMENTALE	20
1.9.	ESITI A LUNGO TERMINE.....	23
2.	STUDIO SPERIMENTALE	24
2.1.	OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	24
2.2.	PAZIENTI E METODI	24
	Analisi statistica	25
	Scale di Valutazione Motoria.....	26
	Scale di Valutazione Comportamentale	29
2.3.	RISULTATI.....	36
	Descrizione dei pazienti	36
	Disturbo motorio	41
	Caratteristiche emotivo-comportamentali.....	44
	Correlazioni statisticamente significative	61
2.4.	DISCUSSIONE.....	66
3.	BIBLIOGRAFIA	81

1. SINDROME DI LESCH-NYHAN

1.1. DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

La prima descrizione della sindrome di Lesch-Nyhan risale al 1964, da parte di Michael Lesch e William Nyhan, che riscontrarono in due fratelli un importante ritardo dello sviluppo motorio associato a coreoatetosi, distonia, cristalli nelle urine e comportamenti autolesivi. In seguito, vennero riconosciuti in tutto il mondo altri casi simili, essenzialmente in giovani soggetti di sesso maschile [45].

La Sindrome di Lesch-Nyhan (LNS) è infatti una malattia genetica rara, X-linked, recessiva, causata da una mutazione a carico del gene che codifica per l'enzima ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HPRT).

L'enzima HPRT è coinvolto nel metabolismo delle basi puriniche ipoxantina e guanina e la sua assenza è causa della malattia di Lesch Nyhan (LND) [1][2]. Sebbene solo un singolo gene sia associato a questa sindrome, nel tempo sono state identificate circa 600 mutazioni, ciascuna delle quali è responsabile della genesi dei diversi fenotipi di questa malattia [3].

Gli individui affetti dalla sindrome di Lesch-Nyhan presentano un aumento di produzione di acido urico, a sua volta responsabile di iperuricemia, nefrolitiasi, manifestazioni gottose, tipiche della malattia.

Dal punto di vista neurologico, il quadro è caratterizzato da un rilevante disturbo del movimento rappresentato prevalentemente da distonia, nella maggior parte dei casi sovrainposta a un quadro di ipotonia assiale o generalizzata; possono associarsi inoltre altri sintomi neurologici quali coreoatetosi e spasticità [4].

Caratteristici della malattia sono il comportamento di automutilazione compulsiva, tipico della forma classica di malattia, spesso grave, che insorge generalmente intorno al secondo anno di età e può associarsi ad altre condotte autolesive, quali morsicatura di dita, lingua, labbra, e il comportamento eteroaggressivo, sia verbale che fisico [5] [6].

La maggior parte dei pazienti presenta una disabilità intellettiva di grado variabile [4].

Oltre alla forma classica di malattia, che corrisponde al fenotipo più grave, esistono varianti cliniche nelle quali alcuni sintomi clinici della LND classica possono essere assenti o poco evidenti [7].

Il deficit di HPRT è ereditato come un tratto recessivo legato al cromosoma X. La malattia prevale nei soggetti di sesso maschile e le femmine sono generalmente portatrici eterozigoti asintomatiche. Nonostante ciò in letteratura sono stati descritti cinque soggetti di sesso femminile con sindrome di Lesch-Nyhan [8] [9].

In Canada la malattia si presenta con una prevalenza di circa 1/380.000 nati vivi e in Spagna è intorno ai 1/235.000 [10].

1.2. FISIOPATOLOGIA

La forma classica della Sindrome di Lesch-Nyhan è determinata dal deficit pressochè totale dell'attività enzimatica di ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HPRT); il deficit parziale dell'attività enzimatica determina invece forme varianti della Sindrome di Lesch-Nyhan, in cui le manifestazioni neurologiche, comportamentali e i livelli di iperuricemia e iperuricuria sono differenti in base alla gravità del deficit enzimatico stesso.

L'acido urico deriva dalla degradazione delle purine, le quali possono essere prodotte in due modi: mediante la sintesi *de novo* o mediante il loro recupero.

Il deficit di HPRT determina un aumento dell'acido urico attraverso numerosi meccanismi:

- HPRT catalizza la formazione di inosina monofosfato (IMP) e guanosina monofosfato (GMP) dalle basi puriniche ipoxantina e guanina, rispettivamente, utilizzando 5-fosforibosil-1-pirofosfato (PRPP) come co-substrato. Il deficit di HPRT determina l'accumulo dei substrati ipoxantina e guanina, che vengono a loro volta convertiti in acido urico dall'enzima xantina-ossidasi.
- aumenta la disponibilità del substrato PRPP, che viene utilizzato dall'enzima PRPP-aminotransferasi per la sintesi *de novo* delle purine.

- diminuisce la disponibilità di IMP e GMP, che normalmente hanno ruolo inibitore sull'attività di PRPP-aminotransferasi: pertanto aumenta l'attività di PRPP-aminotransferasi con conseguente aumento della sintesi *de novo* delle purine [10].

In sintesi, la diminuzione del salvataggio e l'aumento della sintesi *de novo* delle basi puriniche, portano ad un incremento di acido urico e si stima una produzione 5-10 volte superiore rispetto a quella degli individui sani.

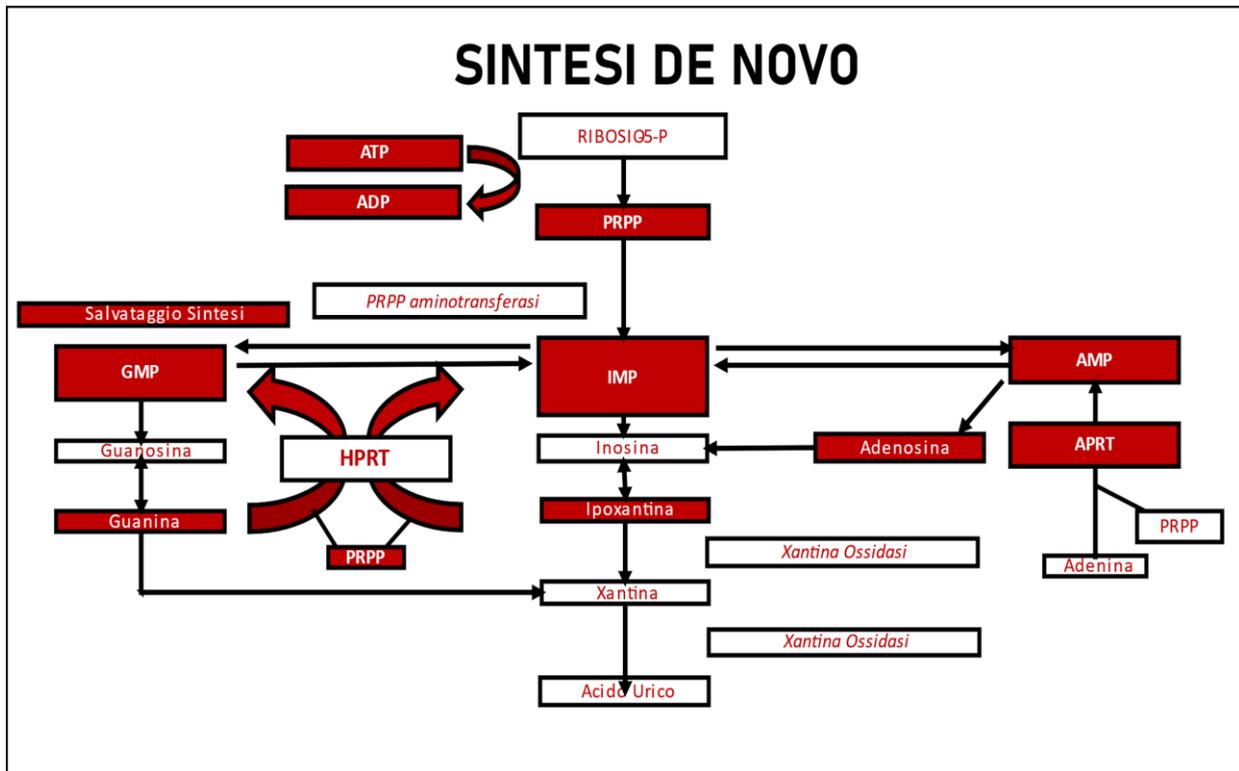


Figura 1 Sintesi di acido urico

A causa delle elevate concentrazioni e della poca solubilità, l'acido urico è responsabile della formazione di cristalli di urato monosodico a carico dell'apparato urinario (nefrolitiasi uratica) e nei tessuti sottocutanei determina la formazione di depositi detti tofi [7].

Poco chiara invece è la correlazione tra il metabolismo delle purine e l'insorgenza delle manifestazioni neurologiche e comportamentali [11].

Nonostante alcune manifestazioni siano strettamente legate alla sovrapproduzione di acido urico è molto improbabile che questa sia la sola responsabile dei sintomi neurologici.

Infatti il trattamento alla nascita con allopurinolo, pur riducendo i livelli di acido urico, non determina un miglioramento dei disturbi neurocomportamentali [4].

L'iperuricemia quindi non sembra da sola essere responsabile delle gravi manifestazioni neurologiche e comportamentali tipiche della patologia [2].

È probabile che la sintomatologia neurologica sia legata alla carenza di HPRT nel tessuto cerebrale ma non sono ancora precisamente noti i meccanismi sottostanti [7].

Si ritiene che alla base della sintomatologia neurologica vi sia un'alterazione funzionale a carico dei circuiti dei gangli della base, fondamentali nel regolare la funzione motoria, cognitiva, il controllo oculomotore e le funzioni neuropsicologiche, grazie alle complesse connessioni con numerose aree cerebrali [12].

Nella LND, la distonia è l'anomalia motoria più rilevante e si ritiene causata dalla disfunzione dei circuiti motori che coinvolgono il putamen e la corteccia motoria, mentre la disabilità cognitiva sembra essere dovuta alla disfunzione dei circuiti che coinvolgono il nucleo caudato e la corteccia frontale [4].

Numerosi studi hanno dimostrato anomalie a carico dei sistemi dopaminergici dei gangli della base; studi biochimici hanno dimostrato una perdita rilevante di dopamina e dei suoi metaboliti nei gangli della base di pazienti con LND [5].

La maggior parte degli studi si sono focalizzati sul ruolo della dopamina, dimostrando in numerosi casi un deficit dopaminergico. Numerosi studi PET che hanno utilizzato F-dopa, che permette di misurare il livello di attività della DOPA decarbossilasi, hanno dimostrato una diminuzione significativa nella produzione dopaminergica nei pazienti con LND rispetto ai casi controllo; studi successivi hanno dimostrato una diminuzione della densità di neuroni dopaminergici o di terminazioni dopaminergiche a livello di putamen e caudato [45]. Forti di queste considerazioni, sono stati fatti numerosi tentativi terapeutici mirati ad aumentare i livelli dopaminergici, tramite l'utilizzo della Levo-DOPA, con purtroppo scarsi risultati clinici, se non in alcuni casi con consistente peggioramento comportamentale. Nello studio di Visser del 2011, la somministrazione di L-DOPA ha inoltre esacerbato la distonia e l'iperattività [50].

Altri autori ritengono che la LND sia associata a un deficit dopaminergico pre-sinaptico e che l'anomalia coinvolga tutte le vie dopaminergiche non limitandosi quindi ai soli gangli della base. [13].

Un'ipotesi alternativa relativa al ruolo della dopamina nella LND è che il deficit di dopamina determini un'aumentata sensibilizzazione dei recettori dopaminergici nelle restanti cellule dopaminergiche e che tale aumentata sensibilizzazione sia alla base del disturbo neurocomportamentale tipico della LND; studi animali hanno dimostrato una riduzione dei comportamenti autolesivi grazie alla somministrazione di dopamino-antagonisti [45].

L'utilizzo di antagonisti dopaminergici ha mostrato risultati contrastanti: in particolare l'uso di aloperidolo, risperidone, pimozide e tetrabenazina, che antagonizzano principalmente i recettori D2, con un minore effetto su D1, ha portato a risultati contrastanti, determinando un miglioramento comportamentale in alcuni pazienti, ma minor effetto in altri [73] [75].

Numerosi studi suggeriscono inoltre la presenza di una carenza serotoninergica nei pazienti con LND. Studi animali hanno mostrato come diminuiti livelli cerebrali di serotonina correlino con comportamenti aggressivi, con miglioramento in seguito a somministrazione di 5-idrossitriptofano, precursore di serotonina. Nei pazienti con LND è stato dimostrato un aumento di cataboliti serotoninergici nelle urine; la somministrazione di 5-idrossitriptofano ha determinato in alcuni pazienti un miglioramento comportamentale, ma solo temporaneo [45].

Le condotte autolesive sembrano causate non solo da un'alterazione dopaminergica ma anche da alterazioni riguardanti gli oppioidi: è stato segnalato che la terapia con ossicodone, così come quella con naloxone e naltrexone sono in grado di ridurre i sintomi aggressivi [14] [15].

Alcuni studi, come quello di Torres del 2016, ritengono fondamentale il ruolo dell'eccesso di ipoxantina nel causare, direttamente o indirettamente, attraverso la sua azione nel trasporto dell'adenosina, le alterazioni neuronali alla base della sintomatologia neuro-comportamentale: l'ipoxantina da un lato diminuisce il trasporto di adenosina, dall'altro aumenta la stimolazione a livello dei recettori dell'adenosina; questa azione causerebbe uno sbilanciamento nell'espressione dei recettori di adenosina, dopamina e serotonina [71].

La disfunzione dei sistemi dopaminergici striatali non è in grado tuttavia di spiegare la presenza di segni piramidali e la causa è da ricercare in alterazioni a carico della via cortico-spinale [4].

Il recente studio di Lopez del 2020 mette in evidenza il possibile ruolo della carenza di nucleotidi purinici o l'accumulo di intermedi purinici tossici nella patogenesi della LND [72].

Esistono diverse tipologie di mutazioni responsabili della sindrome di Lesch-Nyhan e sue varianti, e includono mutazioni missenso, nonsense, mutazioni splicing, delezioni, inserzioni, duplicazioni parziali e riarrangiamenti complessi [73].

Le mutazioni missenso sono più comunemente osservate nei pazienti con forme varianti di LND perché la sostituzione di un singolo aminoacido permette più facilmente una funzionalità parziale dell'aminoacido.

Le delezioni, inserzioni e duplicazioni, che risultano in una proteina strutturalmente anormale o non funzionante, sono solitamente causative delle forme classiche, più gravi, di LND [17].

L'età d'esordio si è dimostrata essere precoce nei bambini che sviluppano manifestazioni neurologiche, comportamentali e renali più gravi e questo suggerisce quanto sia importante una diagnosi precoce ai fini prognostici [16].

Sebbene esistano molte teorie sull'eziologia del caratteristico disturbo neurocomportamentale della LND, non si conosce ancora il meccanismo esatto alla base di tale problematica [45].

1.3. FENOTIPI CLINICI

Confronti genotipo-fenotipo hanno dimostrato che il tipo di mutazione genetica non è essenziale per la caratterizzazione fenotipica, ciò che è importante invece è l'effetto della mutazione sulla funzionalità enzimatica residua.

Le mutazioni che determinano una funzione enzimatica residua scarsa o nulla causano la forma classica di malattia, mentre le mutazioni che conservano l'attività residua enzimatica sono responsabili delle varianti LND meno gravemente colpite [4].

La gravità del fenotipo clinico dipende quindi dalla quantità di attività residua dell'enzima HPRT; in base a questa sono stati descritti tre principali sottotipi clinici [18]:

1. **Malattia di Lesch Nyhan (LND):** attività HPRT < 1.5%; il fenotipo porta con sé tutte le manifestazioni neurologiche e comportamentali, caratterizzate da auto- ed etero-lesività, iperuricemia con nefrolitiasi [4][2][7].

2. **Forma con iperuricemia e disturbi neurologici (HPRT related neurological disease, HRND):** attività HPRT dall'1.5% al 2%; sono presenti vari gradi di disabilità motoria associata a sintomi secondari a iperuricemia ma nessun comportamento autolesivo [4][2][7].

3. **Iperuricemia da deficit HPRT (malattia di KelleySeegmiller; HPRT-related hyperuricaemia, HRH):** attività enzimatica HPRT dall'8 al 60% ; questi pazienti presentano sintomi secondari a iperuricemia, hanno deficit neurologici e comportamentali clinicamente non significativi [4][2][7].

In sintesi, la presenza di comportamenti autolesivi ed eterolesivi distingue la forma classica di malattia dalle forme varianti; la disabilità motoria clinicamente evidente distingue le varianti in quelle con o senza danno neurologico. Occorre precisare che importanti studi hanno evidenziato che anche nelle forme varianti di malattia il comportamento presenta scarse capacità di adattamento, socialmente inadeguato, talora sono stati rilevati comportamenti autolesivi minori (per esempio onicofagia) [4].

Esiste anche una forte correlazione tra distonia e livello cognitivo: nello studio di Jinnah e coll. Del 2010 sulle caratteristiche delle varianti della sindrome di Lesch-Nyhan, è stato dimostrato che livelli maggiori di distonia, calcolati con la scala Burke-Fahn-Marsden, correlano con i livelli più bassi di QI [4].

	% HPRT	Segni/Sintomi Iperuricemia	Disturbo movimento	Disabilità intellettiva	Disturbo comportamentale
LND	< 1,5%	X	X	X	X
HRND	1,5 – 2%	X	X	-	-
HRH	8-60%	X	-	-	-

Tabella 1: Caratteristiche di malattia della sindrome di Lesch-Nyhan e sue varianti.

Nello studio di Torres del 2007, basato su 22 pazienti di 18 famiglie spagnole, il deficit di HPRT viene classificato in quattro gruppi differenti in base a parametri clinici, biochimici, enzimatici e molecolari [10]:

Gruppo 1: *sviluppo normale senza sintomi neurologici.* In questi pazienti il deficit di HPRT si manifesta unicamente con iperuricemia asintomatica o con litiasi renale e/o gotta. Questi pazienti conducono una vita normale, possono talora presentare una forma minore di distonia, o un disturbo ossessivo-compulsivo.

Gruppo 2: *sintomi neurologici lievi.* Questi pazienti presentano sintomi neurologici lievi, quali andatura distonica, disartria; talora lieve deficit intellettuale, ma sono autosufficienti nella vita quotidiana.

Gruppo 3: *sintomi neurologici gravi* caratterizzati da grave distonia ma assenza di comportamento autolesivo.

Gruppo 4: *sindrome Lesch-Nyhan forma classica.*

1.4. DECORSO CLINICO

Alla nascita i pazienti con deficit HPRT presentano un fenotipo normale.

Spesso uno dei primi segni di malattia è legato alla nefrolitiasi da iperuricemia, con presenza di cristalli color arancione nel pannolino, ostruzione delle vie urinarie, dolore addominale, vomito ed ematuria [19].

Più raramente la malattia si presenta con un'insufficienza renale acuta [20].

Le caratteristiche cliniche della forma LND sono così raggruppabili:

- *Segni e sintomi che derivano direttamente dall'alterato metabolismo delle purine e dal conseguente accumulo di acido urico:* iperuricemia, calcoli renali, artrite gottosa e depositi sottocutanei solidi detti tofi, insufficienza renale acuta, insufficienza renale cronica [10] [16].
- *Segni e sintomi neurologici:* il quadro neurologico è caratterizzato più frequentemente da ipotonia evidente nella maggior parte dei casi già a 3-6 mesi di vita, con conseguente ritardo motorio.

Su un quadro di ipotonia generalizzata o assiale si sovrappone un importante disturbo del movimento rappresentato dalla distonia, che è presente nella totalità dei pazienti con LND e che risulta generalizzata nella maggior parte dei casi. L'esordio del disturbo del movimento avviene solitamente tra il sesto e il dodicesimo mese ma in alcuni casi più tardivamente, fino ai 4 anni di

vita. Gli studi sugli aspetti motori della LND riportano una sostanziale stabilità del disturbo motorio, pertanto la progressione non risulta significativa oltre il quinto e sesto anno di età, quindi i pazienti più anziani non risultano più gravemente colpiti rispetto a quelli più giovani [5].

Il disturbo del movimento sembra accentuarsi in seguito a stress ed eccitazione mentre in condizioni di quiete è l'ipotonia a prevalere [21].

La distonia tipica della LND è spesso di entità tale da rendere il malato non autosufficiente, impedisce la deambulazione autonoma, confinando il paziente su una sedia a rotelle. La distonia oromandibolare e linguale si manifesta con disartria. Alcuni studi hanno descritto la presenza di blefarospasmo [10] [5] [22].

Nei pazienti sono frequenti opistotono e movimenti di inarcamento del tronco, anche prolungati, nonché movimenti distonici a carico della testa, che di solito insorgono nei passaggi posturali attivamente o passivamente svolti (da seduto a sdraiato o passaggio alla posizione eretta) [5]. Talvolta movimenti di inarcamento del tronco con associati tremori distonici possono essere confusi con una crisi epilettica generalizzata, ma in questo caso non si hanno l'alterazione della coscienza e la sintomatologia post-critica tipici della crisi generalizzata.

Oltre alla distonia, descritta da numerosi studi come il disturbo extrapiramidale più frequente nella LND, possono osservarsi anche discinesie quali ballismo e coreoatetosi [5] [4].

Come precedentemente segnalato, la disartria è presente in tutti i soggetti con LND che riescono ad utilizzare il linguaggio verbale, alcuni soggetti sono completamente anartrici; è frequentemente presente ritardo del linguaggio, con primi fonemi pronunciati intorno ai 2-4 anni di età, ma in alcuni casi anche più tardivamente. Le abilità linguistiche possono essere parzialmente compromesse, in alcuni casi i pazienti sono in grado di formulare frasi semplici, talora invece il linguaggio verbale è assente.

La disartria può essere di variabile gravità, da lieve con linguaggio alterato ma comprensibile a grave in cui la parola risulta totalmente incomprensibile [16].

La masticazione e la deglutizione risultano essere spesso compromesse, alcuni pazienti presentano anche reflusso gastroesofageo.

Dal punto di vista neurologico, nella LND possono riscontrarsi anche segni piramidali, che insorgono in età infantile, tra il primo mese e il sesto anno d'età, rappresentati da spasticità a livello degli arti inferiori, segno di Babinski, clono e iperreflessia [4] [5] [16].

Alcune manifestazioni distoniche pongono spesso problematiche di diagnosi differenziale rispetto a segni neurologici associati a disfunzione dei sistemi motori corticospinali. Ad esempio, l'aumento del tono muscolare presente nella distonia viene spesso scambiato per spasticità [5].

- **Disabilità intellettiva di vario grado:** i pazienti con LND presentano disabilità intellettiva di grado variabile, stabile nel tempo, non è stata evidenziata la presenza di demenza progressiva con l'età [4] [23].

Alcuni studi riportano una maggiore labilità emotiva e tratti ansiosi più pronunciati nei pazienti con LND rispetto ad altri soggetti con disabilità fisica [5]).

- **Disturbo comportamentale con agiti autolesivi ed eterolesivi:** i pazienti con LND presentano un fenotipo comportamentale caratteristico rappresentato da comportamenti autolesivi ed eterolesivi, con impulsività [5] [4] [14]. Si rimanda al paragrafo 1.8. per gli approfondimenti.

- **Altre caratteristiche della malattia:** nella LND si possono riscontrare frequentemente anemia megaloblastica normocromica, atrofia testicolare e ritardo puberale. Talora possono essere presenti anomalie respiratorie quali stridore inspiratorio con o senza cianosi ed episodi di apnea soprattutto in veglia [5] [10] [35]. Possono far parte della malattia anche disturbi del sonno, epilessia tonico-clonica generalizzata e/o assenze [7] [18].

Per quanto riguarda i disturbi del sonno alcuni pazienti monitorati con elettroencefalogramma (EEG), elettromiografia (EMG), elettrocardiogramma (ECG) presentano un sonno disturbato con una diminuzione della durata della fase REM e la presenza di comportamenti autolesivi negli stadi 1, 2 e REM. Questi dati suggeriscono la presenza di disordini funzionali a livello del lobo frontale [33] [34].

1.5. APPROCCI TERAPEUTICI

Gli interventi terapeutici per la LND sono al momento sintomatici e rivolti ai diversi aspetti della malattia.

Per contenere i livelli di acido urico vengono utilizzati:

- **Allopurinolo**: analogo dell'ipoxantina. Inibisce l'enzima xantina ossidasi responsabile della conversione di ipoxantina e della xantina ad acido urico. Il trattamento è efficace nel ridurre il livello di acido urico e urati nel sangue e nelle urine prevenendo nefrolitiasi, artrite gottosa e tofi. Tuttavia, non ha alcun effetto sui sintomi comportamentali e neurologici [23].

Tipicamente il dosaggio iniziale è compreso tra 5-10 mg/kg/ die con dosi finali comprese tra 50-600 mg/die ma la dose esatta nei pazienti con deficit HPRT non è stata ancora stabilita [7] [12]. Il trattamento con allopurinolo diminuisce del 50% la concentrazione dell'acido urico, è in grado di ridurre del 74% il rapporto tra acido urico urinario e creatinina. Nonostante ciò, questa terapia porta ad un aumento di ipoxantina e xantina; quest'ultima è poco solubile, pertanto può provocare urolitiasi da xantina a livello renale e vescicale, specie se il soggetto è disidratato [36] [37]. La litiasi da xantina può essere prevenuta titolando correttamente la dose di allopurinolo [15] [38].

In associazione a questo trattamento vengono utilizzati alcalinizzanti delle urine, come il **Bicarbonato di Sodio**, per prevenire la formazione di calcoli di acido urico.

- **Febuxostat**: inibitore selettivo della xantina ossidasi non purinico, può essere utilizzato in alternativa al trattamento con allopurinolo nei pazienti che sono intolleranti all'allopurinolo. A causa delle differenze strutturali e di selettività questo farmaco ha una potenza maggiore e una più lunga durata d'azione.

- **Rusbiricase**: urato ossidasi ricombinante. Promuove la solubilità dell'acido urico e quindi impedisce la formazione di calcoli di urato [7].

Per l'anemia megaloblastica tipica della LND possono essere utilizzati **integratori a base di folati** [72].

Per la sintomatologia neurologica e comportamentale sono utilizzati diversi approcci farmacologici [39] [40]. Tra i farmaci più frequentemente utilizzati ricordiamo:

- **Benzodiazepine:** quasi tutti i pazienti affetti da LND classica traggono beneficio dall'utilizzo di benzodiazepine ad emivita medio-lunga (es: Clonazepam, Diazepam) sia per rilassare il tono muscolare che per l'effetto sedativo.
- **Baclofene:** farmaco agonista dell'acido gamma ammino-butirrico (GABA), utile nel controllo della spasticità, permette di ridurre la gravità della distonia (14). Può essere utilizzato per via orale o attraverso l'iniezione intratecale, che in diversi pazienti ha portato ad un miglioramento dei sintomi motori e comportamentali [41].
- **Tossina botulinica:** agisce a livello delle terminazioni nervose che innervano la muscolatura, andando ad interferire con il rilascio di acetilcolina. Risulta utile nel controllo della spasticità e la distonia [43]. Nel case report di Gilbert [42] viene descritta la riduzione di lesioni autoinflitte di morsicatura a carico del distretto oromandibolare, con conseguente miglioramento anche della funzione oro-motoria, del linguaggio, dell'alimentazione e della masticazione in seguito a inoculazione di tossina botulinica a livello dei muscoli masseteri in un paziente con LND non responsivo ad altri trattamenti [42]. Da valutare ancora l'efficacia della tossina botulinica nella gestione del trattamento aggressivo, in alcuni casi si è dimostrato efficace nel ridurre l'impatto dannoso dei comportamenti ripetitivi [44] [14].
- **N-Acetylcisteina:** profarmaco della cisteina che ripristina il glutatione. Si pensa che, oltre alle proprietà antiossidanti, la N-Acetylcisteina inibisca il rilascio di glutammato attraverso l'antiporto glutammato-cisteina, e la riduzione della trasmissione glutammatergica potrebbe limitare i comportamenti autolesivi [40].
- **Ipnoinducenti:** il sonno può essere favorito da farmaci quali le benzodiazepine, la melatonina o con antistaminici sedativi tra cui la Niaprazina.
- **Gabapentin e Pregabalin:** utilizzati come miorilassanti ed ansiolitici.
- **Neurolettici:** Farmaci antipsicotici come Aloperidolo, Risperidone, Tetrabenazina antagonizzano principalmente il recettore D2 con un certo legame al recettore D1. Hanno mostrato risultati variabili, migliorando il comportamento autolesivo in alcuni pazienti [45] [40].
- **Antidepressivi:** diversi lavori precedenti hanno suggerito che i pazienti presentano una deplezione di serotonina. Studi su modelli animali hanno scoperto che una diminuzione dei livelli di serotonina è correlata con la presenza di comportamento aggressivo, migliorato

somministrando 5-idrossitriptofano, il precursore metabolico della serotonina (45). Pertanto vengono utilizzati farmaci inibitori della ricaptazione di serotonina come la Paroxetina e la Sertralina, o farmaci antidepressivi triciclici inibitori della ricaptazione di noradrenalina e serotonina come la Clomipramina [45] [40], seppur con risultati parziali.

- **S-Adenosyl-Metionina (SAMe):** numerosi studi si sono focalizzati su tale terapia. In alcuni casi si è registrato un miglioramento del tono dell'umore, dell'ansia, dell'autolesionismo e del comportamento aggressivo; in altri casi invece si è dovuto interrompere la terapia per mancanza di miglioramento o addirittura per peggioramento del comportamento automutilante. Si ipotizza che il farmaco S-Adenosyl-Metionina possa reintegrare il pool di purine, ma attualmente non ci sono prove dirette di ciò [40] [46] [47] [48] [49].

- **Levodopa:** i numerosi studi sull'utilizzo della L-DOPA nella LND non hanno dimostrato efficacia, portando nella maggior parte dei casi ad un peggioramento della funzione motoria, della distonia e del comportamento, in taluni casi con peggioramento dei comportamenti autolesivi, tale che Visser nello studio del 2011 ha affermato che "*Levodopa is not a useful treatment for Lesch-Nyhan disease*" [2] [10] [45] [50].

- **Strumenti di contenimento:** il tipico pattern comportamentale della LND può essere controllato non solo tramite la terapia farmacologica ma anche attraverso l'utilizzo di mezzi di contenimento, quali cinturini al gomito, o al polso o agli arti inferiori, per prevenire gli agiti auto ed eterolesivi [51]. Spesso sono i pazienti stessi a richiedere l'applicazione di mezzi di contenimento e diventano ansiosi se non contenzionati [10].

Le estrazioni dentarie, parziali o complete, vengono riservate ai casi più gravi e qualora l'approccio conservativo non funzioni con conseguenti persistenti ulcerazioni periorali, talora con necessità di approccio chirurgico [52] [53] [54].

Si è dimostrato invece che questi pazienti non risultano essere particolarmente sensibili agli interventi di tipo comportamentale [55], lo studio di Gilbert ha dimostrato i benefici di programmi di trattamento comportamentale sul comportamento autoaggressivo se attuato in ambiente ospedaliero controllato (56).

- **Deep Brain Stimulation:** la DBS è un trattamento chirurgico utilizzato per disturbi del movimento ipocinetici e ipercinetici, che consiste nell'introduzione di elettrodi a livello del talamo

o del pallido, che sono poi attivati ad alta frequenza, alcuni studi ne dimostrano l'efficacia nel miglioramento non solo della distonia ma anche dei comportamenti autolesivi [14] [58].

Taira nel 2003 ha descritto il caso di un paziente di 19 anni con LND in cui la DBS bilaterale ha permesso non solo il controllo della distonia ma anche il drastico miglioramento dei comportamenti autolesivi [74]. Anche lo studio di Khanataruby del 2020 su 4 pazienti affetti da LND, sottoposti a DBS del pallido interno, ha mostrato risultati soddisfacenti sia sulla distonia che sul disturbo comportamentale [57].

1.6. ITER DIAGNOSTICO

Diagnosi biochimica ed enzimatica

La diagnosi della LND e delle sue varianti attenuate si basa sulla clinica e su esami di laboratorio.

Il fenotipo clinico completamente manifesto con problemi neurologici, neurocognitivi e neurocomportamentali e in particolare con la presenza di autolesionismo è molto specifico e spesso porta ad eseguire test diagnostici appropriati.

Solitamente le caratteristiche neurologiche si manifestano nei primi anni di vita mentre il comportamento autolesivo può essere ritardato di diversi anni e quindi la diagnosi clinica risulta impegnativa.

La diagnosi risulta essere ancora più complessa nelle varianti, in cui la sintomatologia neurologica può essere lieve e risulta assente il tipico pattern comportamentale. In questi casi l'iperuricemia e le sue conseguenze forniscono un indizio importante [7]. L'iperuricemia, infatti, è di raro riscontro nell'infanzia e la sua presenza richiede sempre un'ulteriore valutazione, soprattutto se associata ad alterazioni motorie o cognitive. Si ricorda che in alcuni casi le varianti di LND hanno acido urico sierico costantemente normale e molte hanno aumenti così lievi da non richiamare l'attenzione [4].

In generale, nei disturbi ereditari del metabolismo delle purine, il rapporto acido urico urinario e creatinina può essere utilizzato come test di screening.

Le concentrazioni plasmatiche di xantina e ipoxantina sono notevolmente aumentate in pazienti con deficit HGPRT ed è stato evidenziato che i pazienti con la forma classica di malattia presentano livelli di xantina maggiori rispetto ai pazienti affetti dalle varianti più lievi [10].

Durante il trattamento con allopurinolo e successivamente ad esso, si ha accumulo del substrato ipoxantina dell'enzima deficitario ipoxantina guanina fosforibosiltransferasi, tale accumulo risulta più marcato nelle urine e nel liquido cerebrospinale che nel plasma [59].

La diagnosi enzimatica si effettua valutando la percentuale di attività dell'enzima HPRT in eritrociti e fibroblasti. Come già precedentemente descritto, la presentazione clinica dipende strettamente dalla percentuale di attività enzimatica residua, che risulta virtualmente nulla nella forma classica di LND [7] [10].

Diagnosi molecolare

La diagnosi molecolare può essere ottenuta mediante sequenziamento del cDNA con RT-PCR o con il sequenziamento del DNA genomico [60] [61] [62].

L'applicazione dell'analisi molecolare del gene HPRT consente non solo di studiare il DNA rilevando direttamente gli alleli mutanti, ma è utile anche per la diagnosi prenatale e per l'identificazione del portatore in famiglie affette dalla sindrome di Lesch-Nyhan [63].

Le mutazioni del gene includono mutazioni missenso, mutazioni non-senso, mutazioni splicing, delezioni o inserzioni codificanti e non codificanti, duplicazioni parziali, riarrangiamenti complessi.

Sebbene sia un disturbo legato all'X che si manifesta principalmente nei maschi, sono stati segnalati sporadici casi di donne con sindrome Lesch-Nyhan, nonostante ciò, le femmine nella maggior parte dei casi sono portatrici asintomatiche [2].

Le mutazioni sono de novo nel 30%, mentre nel 70% dei casi è la madre ad essere portatrice sana [7].

Le lesioni genetiche che determinano il deficit di HPRT sono eterogenee [64].

Diagnosi prenatale

La diagnosi prenatale per la sindrome di Lesch-Nyhan può essere eseguita tramite amniocentesi a circa 15–18 settimane di gestazione, o attraverso l'analisi sui villi coriali a circa 10–12 settimane di gestazione [10] [65] [66].

Inoltre è stata dimostrata la possibilità di effettuare la diagnosi prenatale della sindrome di Lesch-Nyhan mediante funicolocentesi [67] [68].

1.7. DISTURBO MOTORIO

La Sindrome di Lesch-Nyhan è caratterizzata da disturbi del movimento di tipo extrapiramidale e piramidale. In alcuni casi la coesistenza di questi segni rende difficile la diagnosi e, come abbiamo detto precedentemente, gli approcci terapeutici risultano essere meramente sintomatici.

I movimenti volontari richiedono la complessa interazione del fascio corticospinale, dei gangli della base e del cervelletto che sono in grado di garantire un movimento intenzionale regolare.

Ricordiamo che:

- il fascio piramidale attraversa le piramidi bulbari per mettere in comunicazione la corteccia cerebrale con i centri motori inferiori del tronco encefalico e del midollo spinale
- i gangli della base e quindi il nucleo caudato, il putamen, il globus pallidus, il nucleo subtalamico e la sostanza nera formano il sistema extrapiramidale. Sono situati in profondità nel mesencefalo e sono diretti verso la corteccia cerebrale attraverso il talamo.

I disturbi del movimento possono essere definiti quali sindromi neurologiche in cui si possono riscontrare eccesso o povertà di movimenti volontari o automatici, non correlati a ipostenia o a spasticità [75].

La classificazione dei disturbi del movimento più utilizzata è quella di Fahn-Marsden-Jankovic [76], che distingue le ipercinesie, caratterizzate da un eccesso di movimento, dalle ipocinesie, in cui vi è povertà di movimento.

I disturbi ipercinetici inoltre possono essere classificati in:

- o ritmici: tremore
- o non ritmici: lenti (atetosi), sostenuti (distonie), rapidi (mioclono, corea, tic, emiballismo).
Questi ultimi inoltre vengono suddivisi in sopprimibili e non sopprimibili.

La sindrome di Lesch Nyhan è caratterizzata da:

- o **Distonia**: il termine fu coniato da Oppenheim nel 1911, per descrivere 4 pazienti con deformazioni muscolari che oggi sappiamo essere state causate da distonia generalizzata [76], è caratterizzata da contrazioni muscolari involontarie prolungate di gruppi muscolari

antagonisti nella stessa parte del corpo, che causano posture anomale sostenute o a scatti, torsioni, spasmi intermittenti.

Le distonie, in generale, secondo la classificazione di Fahn-Jankovic e Hallett del 2011 [75] si possono suddividere in base all'eziologia in primitive, secondarie, distonia-plus, eredodegenerative; in base all'età di insorgenza in precoci (prima dei 26 anni) e tardive (dopo i 26 anni) e in base alla distribuzione corporea in focale, segmentale, multifocale, generalizzata, emidistonia.

TABLE 1. A classification of movement disorders		Fahn, Jankovic, and Hallett (2011) ⁷
<p>I. Hypokinesias</p> <p>A. Akinesia/bradykinesia (parkinsonism)</p> <p>B. Apraxia</p> <p>C. Blocking (holding) tics</p> <p>D. Cataplexy and drop attacks</p> <p>E. Catatonia, psychomotor depression, and obsessional slowness</p> <p>F. Freezing phenomenon</p> <p>G. Hesitant gaits</p> <p>H. Hypothyroid slowness</p> <p>I. Rigidity</p> <p>J. Stiff muscles</p>		<p>Three parallel classifications</p> <p>I. Age at onset</p> <p>A. Early ≤ 26</p> <p>B. Late > 26</p> <p>II. Distribution</p> <p>A. Focal</p> <p>B. Segmental</p> <p>C. Multifocal</p> <p>D. Generalized</p> <p>E. Hemidystonia</p> <p>III. Etiology</p> <p>A. Primary</p> <p>B. Dystonia-plus</p> <p>C. Secondary</p> <p>D. Heredodegenerative</p> <p>E. A feature of another neurologic disease (eg, dystonic tics, paroxysmal dyskinesias, PD, PSP, CBGD)</p>
<p>II. Hyperkinesias</p> <p>A. Abdominal dyskinesias</p> <p>B. Akathitic movements</p> <p>C. Ataxia/asynergia/dysmetria</p> <p>D. Athetosis</p> <p>E. Ballism</p> <p>F. Chorea</p> <p>G. Dystonia</p> <p>H. Hemifacial spasm</p> <p>I. Hyperekplexia</p> <p>J. Hypnogenic dyskinesias</p> <p>K. Jumping disorders</p> <p>L. Jumpy stumps</p> <p>M. Moving toes and fingers</p> <p>N. Myoclonus</p> <p>O. Myokymia and synkinesia</p> <p>P. Myorhythmia</p> <p>Q. Paroxysmal dyskinesias</p> <p>R. Periodic movements in sleep</p> <p>S. REM sleep behavior disorder</p> <p>T. Restless legs</p> <p>U. Stereotypy</p> <p>V. Tics</p> <p>W. Tremor</p>		

Tabella 2: Classificazione Disturbi del movimento e Distonia da Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and Practice of Movement Disorders. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011

- **Discinesie:** movimenti involontari di tipo ipercinetico od ipocinetico. La discinesia è caratterizzata da difficoltà nel controllare i movimenti muscolari. Fanno parte delle discinesie:
- **Corea:** consiste in movimenti involontari aritmici, sussultori, rapidi, non sopprimibili che coinvolgono soprattutto la muscolatura distale e la faccia. I movimenti possono risultare atti semi-finalizzati che mascherano il movimento involontario.

- Atetosi (corea lenta) è costituita da movimenti aritmici, lenti, di torsione, sinuosi, prevalentemente a carico dei muscoli distali, soventemente alternati con anomalie posturali della porzione prossimale degli arti.
- Emiballismo è un disturbo del movimento unilaterale rapido, non-ritmico, non sopprimibile, caratterizzato da violenti movimenti di slancio della porzione prossimale di braccia e/o gambe. Se interessa entrambi gli emilati si parla di ballismo. Può essere considerato una forma grave di corea.
- **Disartria:** disordine dell'articolazione del linguaggio. Esistono vari tipi di disartria che vengono classificate in base alla sede della lesione: disartria flaccida, spastica, atassica, ipocinetica, ipercinetica e mista.
- **Ipomimia/amimia:** riduzione/assenza dell'espressività facciale causata da un danno del sistema corticospinale.
- **Tic:** movimenti muscolari ripetuti, improvvisi, rapidi, non ritmici. Possono essere motori o vocali, controllo parzialmente volontario.
- **Ipotonia:** disturbo caratterizzato da una diminuzione del tono muscolare.
Le cause dell'ipotonia possono essere centrali o periferiche.
- **Spasticità:** disturbo che consiste nell'eccessivo e anomalo aumento del tono muscolare. È caratterizzata da spasmi di uno o più muscoli scheletrici e dall'aumento del tono dei riflessi di stiramento.
- **Mioclono:** breve contrazione di un muscolo o di un gruppo di muscoli. La diagnosi è clinica e talvolta confermata da test elettromiografici.
- **Iperreflessia:** aumento dei riflessi profondi o muscolo-tendinei. Tale segno indica la presenza di una lesione a carico del tratto corticospinale [1].

1.8. DISTURBO COMPORTAMENTALE

I pazienti con LND presentano un fenotipo comportamentale caratteristico rappresentato da comportamenti autolesivi ed eterolesivi, con impulsività [5] [4] [14]. Tra i comportamenti autolesivi descritti più frequentemente troviamo: morsicatura delle dita delle mani fino all'amputazione di parti delle stesse, morsicatura a carico del distretto oro-mandibolare, lesioni a carico del volto, della bocca e delle mani, tendenza ad estendere e colpire violentemente arti superiori o inferiori quando in prossimità di porte, a sbattere la testa, graffiarsi il viso, ribaltare sedie a rotelle, inserire le dita nei raggi della sedia rotelle, nei casi più gravi si arriva all'amputazione parziale o completa delle parti del corpo lesionate come dita delle mani o dei piedi. Il comportamento auto mutilante periorale inizia generalmente con l'eruzione dei denti e porta a distruzione parziale o totale del tessuto periorale, in particolare del labbro inferiore [16] [24].

Il pattern comportamentale della LND inoltre è caratterizzato da eteroaggressività verbale e fisica: spesso i pazienti tentano di colpire altre persone e utilizzano un linguaggio verbalmente violento e aggressivo. Questi sintomi insorgono tipicamente nei primi anni di vita ma talora possono presentarsi più tardivamente [5] [4] [25].

Generalmente il livello di gravità del comportamento autolesivo ed eteroaggressivo rimane costante con l'avanzare dell'età e più precoce è l'età d'esordio più grave è l'autolesionismo [29].

Questi comportamenti appaiono di natura involontaria, infatti spesso i soggetti affetti da LND non sono in grado di identificare un pensiero o uno stimolo specifico che causi tale comportamento e apprezzano l'uso di dispositivi di protezione o altre misure intese a prevenire la loro auto mutilazione.

La quasi totalità dei pazienti fa uso di mezzi di contenimento quali manicotti, guanti, cinturini per polsi e caviglie, bites, in alcuni casi rimozione dentaria parziale o completa. E' frequente che i pazienti sostituiscano un comportamento autolesivo migliorato da un mezzo di contenimento con un altro di pari intensità (per esempio strofinare un piede contro l'altro fino a procurarsi delle lesioni) [25] [26] [27] [28].

Il comportamento autolesivo da parte di questi pazienti non pare dovuto ad una alterazione della sensibilità dolorifica ma è stato definito più come un comportamento ossessivo-compulsivo ed il paziente prova dolore in modo equiparabile ai soggetti sani [16].

L'antecedente situazionale più comune nel caso di auto mutilazione è la semplice opportunità a eseguirlo e spesso il bambino si presenta calmo prima dell'azione. Una richiesta esplicita di non procurarsi danno potrebbe in alcuni casi essere un fattore scatenante. La reazione emotiva più frequente correlata sia all'autolesionismo che al danno recato ad altre persone sembra essere l'angoscia, i pazienti appaiono spaventati da tali comportamenti, soprattutto al loro esordio [31].

Si ritiene che l'automutilazione nella LND differisca dall'autolesionismo associato ad altre patologie come l'autismo o ad altri disturbi del neurosviluppo, in cui è solito emergere in modo più graduale e non in modo violento ed improvviso come in questa sindrome [25] [32].

Le persone con LND non intendono volontariamente procurarsi dolore ne' farsi del male; se i mezzi di contenimento vengono tolti o non sono applicati correttamente, i soggetti possono diventare ansiosi o agitati; sono i pazienti stessi a richiedere di essere contenuti o ad avvisare quando i mezzi di contenimento non sono stati correttamente applicati [82].

L'automutilazione è considerata un criterio di esclusione per definire le varianti fenotipiche, tuttavia alcuni studi hanno mostrato la presenza di comportamenti assimilabili a forme lievi di autolesionismo, quali per esempio onicofagia, anche in pazienti affetti da forme varianti di LND.

Anche altri comportamenti socialmente poco accettabili, quali una rilevante impulsività, sono comunemente presenti nelle varianti di malattia [4]. Nei pazienti con LND si riscontrano anche comportamenti eteroaggressivi, fisici e verbali che i pazienti non sono in grado di controllare; nel recente articolo di Balboni e al. del 2020 [82] si fa riferimento, inoltre, al comportamento di "*emotional self-injury*", tipico della malattia, per indicare la tendenza dei soggetti con LND ad agire in modo che le conseguenze delle loro azioni avranno un impatto emotivo o psicosociale negativo sui pazienti stessi. I caregiver riportano anche la tendenza al "*self-sabotage*": con questo termine si indica la tendenza dei pazienti a rinunciare o a sabotare attività desiderate.

La natura del comportamento nella LND è di difficile definizione; se da un lato il pattern comportamentale non può definirsi volontario, non è corretto neppure riferirvisi come ad un comportamento completamente involontario, infatti i pazienti sono consapevoli delle conseguenze

del comportamento e i familiari ritengono che talora ci possa essere un parziale controllo del comportamento. In parte il disturbo può ricordare il comportamento compulsivo, anche se, secondo la definizione da ICD-11 le compulsioni sono comportamenti o azioni mentali che il soggetto esegue in risposta ad una ossessione o per provare un senso di sollievo, e questo non avviene nella LND. Forse i comportamenti della LND possono essere più correttamente assimilati a tic motori complessi, parzialmente controllabili, preceduti da una sensazione di urgenza e necessità di portare a termine il tic, che peggiorano con lo stress [82].

Lo studio di Bozano e al del 2019, effettuato su 60 sedute osservazionali su 3 individui con LND, ha rilevato che i comportamenti autolesivi nella LND non sono conseguenti ad agitazione o noia, anche se lo stress può essere un fattore aggravante; l'opportunità di effettuare un comportamento lesivo appare essere la situazione antecedente tipica per gli agiti eteroaggressivi (97%) ed autolesivi (56%), meno frequentemente una sensazione di urgenza o pulsione, tipica dei tic. Anche ricordare al soggetto il comportamento che in quel momento non dovrebbe essere attuato può paradossalmente scatenare il comportamento stesso. Lo studio ha confermato inoltre che i pazienti provano dolore durante gli agiti autolesivi e ha evidenziato, quali reazioni successive al comportamento autolesivo (o eteroaggressivo), più frequentemente shock e angoscia, a confermare la assenza di intenzionalità dei pazienti [31].

Lo studio del 2005 di Schretlen e al. ha descritto dal punto di vista emotivo-comportamentale una coorte di 22 pazienti con LND, di età compresa tra i 12 e i 38 anni, utilizzando come strumento di valutazione Child Behavior Checklist (CBCL), di cui sono state considerate solo le scale sindromiche, e l'Adaptive Behavior Scale-Residential e Community (ABS-RC2), e ha poi confrontato i valori ottenuti con una popolazione di controllo e con un gruppo di pazienti con varianti attenuate di Lesch-Nyhan. Tutti i pazienti, anche se maggiorenni, sono stati valutati con lo stesso strumento. Dai risultati è emerso che i pazienti con LND presentano con maggior frequenza tratti ansiosi e depressivi, problemi sociali e del pensiero, problemi di attenzione e comportamenti aggressivi [6].

1.9. ESITI A LUNGO TERMINE

L'aspettativa di vita dei pazienti con LND risulta ridotta rispetto alla popolazione generale [69]. Con l'allopurinolo la funzione renale risulta essere preservata e i pazienti generalmente sopravvivono fino alla seconda o terza decade di vita.

I soggetti affetti dalla forma classica non sono in grado di deambulare e sono frequentemente costretti su una sedia a rotelle.

Generalmente grazie ai mezzi di contenimento e al trattamento farmacologico, il pattern comportamentale può essere gestito in modo appropriato.

L'insufficienza renale e l'aumentata suscettibilità alle infezioni sono fattori di rischio importanti per l'aspettativa di vita di questi pazienti [16].

Sono stati segnalati casi di coma ricorrente [77] e di morte improvvisa e inaspettata, forse di origine respiratoria piuttosto che cardiogena, per cause respiratorie differenti che includono laringospasmo, apnea centrale, danno a livello del midollo cervicale [10] [23].

2. STUDIO SPERIMENTALE

2.1. OBIETTIVO DELLO STUDIO

Obiettivo del nostro studio è l'analisi retrospettiva e trasversale di una casistica di pazienti affetti da sindrome di Lesch-Nyhan, finalizzata a descriverne gli aspetti neurologici, con particolare attenzione al disturbo del movimento, e gli aspetti emotivo-comportamentali della sindrome, quindi a confrontare i due aspetti della malattia per rilevare eventuali correlazioni tra di essi.

2.2. PAZIENTI E METODI

I criteri di eleggibilità allo studio sono stati:

- pazienti con diagnosi Lesch-Nyhan forma classica
- maschi
- qualsiasi età
- consenso alla raccolta e trattamento dei dati a scopo di ricerca

La diagnosi è stata posta tramite indagine genetica ed enzimatica.

Sono stati valutati 13 pazienti maschi, di età compresa tra 6 e 47 anni.

I dati clinici dei pazienti sono stati ricavati tramite raccolta anamnestica effettuata con colloquio telefonico con genitori o caregiver e valutazione delle cartelle cliniche ove disponibili. Di ogni paziente sono stati indagati l'età, il sesso, l'età al momento dell'esordio di malattia, l'età al momento della diagnosi, i segni e i sintomi d'esordio, le caratteristiche cliniche, gli approcci terapeutici e il decorso della sindrome.

La sintomatologia neurologica è stata indagata tramite specifica valutazione neurologica da parte di due specialisti in Neuropsichiatria Infantile esperti in disturbi del movimento, che hanno esaminato i pazienti sia direttamente che indirettamente attraverso videoregistrazione, applicando 2 specifiche scale per il disturbo del movimento:

- **Barry-Albright Dystonia Scale**
- **Burke-Fahn-Marsden – Disability Scale**

Per la valutazione degli aspetti emotivo-comportamentali sono stati utilizzati i seguenti test:

- **Behavior Problems Inventory**, per la valutazione degli agiti autoaggressivi ed eteroaggressivi e dei comportamenti stereotipati, compilato dal caregiver in due copie, una relativa a quando il paziente è privo di mezzi di contenimento, una relativa a quando viene fatto uso dei mezzi di contenimento.
- **Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale** (per i soggetti di età inferiore a 18 anni) e **Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale** (per i maggiorenni), per la valutazione dell'eventuale presenza di un disturbo ossessivo-compulsivo, somministrata al caregiver attraverso videochiamata da parte di medico specializzando in Neuropsichiatria Infantile.
- **Child Behavior Checklist for ages 6-18 (CBCL)** e **Adult Behavior Checklist for ages 18-59 (ABCL)**, che permette di valutare adattamento, competenze, problemi comportamentali ed emotivi nelle diverse fasce d'età, compilata dal caregiver stesso.
- **Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)**, che permette di indagare la presenza e la tipologia di tic in un individuo e la loro frequenza, intensità, complessità e livello di interferenza nella vita del soggetto esaminato, somministrata attraverso videochiamata da parte di medico specializzando in Neuropsichiatria Infantile.

Analisi statistica

E' stata effettuata una analisi descrittiva, i dati sono stati espressi come media e deviazione standard (SD) e mediana e range per le variabili continue, e come frequenze assolute e relative per le variabili categoriche.

L'indice di correlazione di Spearman è stato utilizzato per valutare la relazione tra i test Burke-Fahn- Marsden Disability Scale, Barry Albright Dystonia Scale, CYBOCS / YBOCS , ABCL/CBCL e YGTSS.

Tutti i p-value sono stati calcolati utilizzando test a due code, è stato considerato statisticamente significativo un p-value inferiore a 0.05.

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software SPSS versione numero 18 per Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois USA).

Scale di Valutazione Motoria

A. BURKE-FAHN-MARSDEN DYSTONIA SCALE (BFM)

La BFM (Marsden and Schachter, 1981) è tra le scale più note e utilizzate per la valutazione della distonia [78].

E' suddivisa in due sezioni:

1) **Movement Scale:** si basa sull'esame neurologico. Vengono esaminate nove regioni corporee. Per ciascuna regione corporea si valutano due aspetti: la "Severità" della distonia e il "Fattore scatenante" della distonia, che valuta se la distonia è presente a riposo o se provocata da azioni particolari o altri trigger. Entrambi gli aspetti hanno un punteggio che va da 0 a 4. Il punteggio per ogni regione corporea si ottiene dalla somma dei due punteggi, moltiplicati per un fattore di moltiplicazione che differisce a seconda del distretto corporeo esaminato. Non è stata utilizzata nel nostro studio.

2) **Disability Scale:** vengono valutate 7 attività fondamentali della vita quotidiana: linguaggio - scrittura - alimentazione - masticazione e deglutizione - igiene personale - vestirsi - camminare. Ogni item può ottenere un punteggio crescente in base alla gravità della sintomatologia, da 0 a 4 (ad eccezione della deambulazione che va da 0 a 6).

Una volta ottenuti tutti i punteggi, si sommano per ottenere lo score totale di disabilità, che va da 0 a 30 (Bernard et al., 2010).

Come precedentemente detto, per il nostro studio è stata utilizzata unicamente la BFM - Disability Scale.

Abbiamo quindi deciso di suddividere il punteggio totale in 5 livelli di gravità crescente:

- 0 - 6 punti= disabilità di grado molto lieve
- 7 - 12 punti = disabilità di grado lieve
- 13 - 18 punti = disabilità di grado medio
- 18-24 punti = disabilità di grado moderato
- 24 - 30 punti = disabilità di grado severo

BFM - Disability Scale		
<p>A. Speech: 0 - Normal 1 - Slightly involved; easily understood 2 - Some difficulty in understanding 3 - Marked difficulty in understanding 4 - Complete or almost complete anarthria</p>	<p>D. Eating/swallowing: 0 - Normal 1 - Occasional choking 2 - Chokes frequently 3 - Unable to swallow firm foods 4 - Marked difficulty swallowing soft foods/liquid</p>	
<p>B. Handwriting: 0 - Normal 1 - Slightly difficult; legible 2 - Almost illegible 3 - Illegible 4 - Unable to grasp to maintain hold on pen</p>	<p>E. Hygiene: 0 - Normal 1 - Clumsy/Independent 2 - Needs help with some activities 3 - Needs help with most activities 4 - Helpless</p>	<p>G. Walking: 0 - Normal 1 - Slightly abnormal 2 - Moderately abnormal 3 - Considerably abnormal 4 - Needs assistance to walk 6 - Wheelchair-bound</p>
<p>C. Feeding: 0 - Normal 1 - Uses «tricks»; independent 2 - Can feed, not cut 3 - Ifinger food only 4 - Completely dependent</p>	<p>F. Dressing: 0 - Normal 1 - Clumsy/Independent 2 - Needs help with some activities 3 - Needs help with most activities 4 - Helpless</p>	

Figura 2: Burke-Fahn-Marsden -Disability Scale

B. BARRY-ALBRIGHT DYSTONIA SCALE (BAD)

La BAD (Barry et al., 1999) permette di quantificare numericamente la gravità della distonia. Vengono valutati 8 distretti corporei (occhi, bocca, collo, tronco, arto superiore destro e sinistro, arto inferiore destro e sinistro) [79].

Ad ogni distretto viene assegnato un punteggio che secondo gravità crescente va da 0 a 4:

Distonia score:

0 = assenza distonia (0)

1 = molto lieve: meno del 10% del tempo

2 = lieve: non interferisce con la funzione e il trattamento

3 = moderato: interferisce con le attività funzionali

4 = grave : impedisce la performance delle attività

Il punteggio totale, ottenuto sommando i singoli punteggi degli 8 distretti corporei, va da 0 a 32.

<p>Appendix Barry-Albright Dystonia Scale Patient's Name: _____ Date: _____</p> <p>Directions: Assess the patient for dystonia in each of the following regions: eyes, mouth, neck, trunk, each upper and lower extremity (8 body regions). Write the scores on the lines provided. Rate severity based only on dystonia as evidenced by abnormal movements or postures. When assessing functional limitations, do not score dystonia based on other factors, such as weakness, lack of motor control, cognitive deficits, primitive reflexes, and/or other movement disorders as defined below.</p> <p>Dystonia: Sustained muscle contractions causing twisting and repetitive movements or abnormal postures.</p> <p>Spasticity: Velocity-dependent resistance to passive stretch.</p> <p>Athetosis: Distal writhing or contorting movements.</p> <p>Chorea: Brief, rapid, <u>unsustained</u>, irregular movements.</p> <p>Ataxia: Incoordination of movement characterized by <u>widebased</u> unsteady gait, failing movements.</p> <p>Eyes: signs of dystonia of the eyes include: prolonged eyelid spasms, and/or forced eye deviations 0 – Absence of eye dystonia 1 – Slight. Dystonia less than 10% of the time and does not interfere with tracking 2 – Mild. Frequent blinking without prolonged spasms of eye closure, and/or eye movements less than 50% of the time. 3 – Moderate. Prolonged spasms of eyelid closure, but eyes open most of the time, and/or eye movements more than 50% of the time that interfere with tracking, but able to resume tracking 4 – Severe. Prolonged spasms of eyelid closure, with eyes closed at least 30% of the time, and/or eye movements more than 50% of the time that prevent tracking * – Unable to assess eye movements Eyes: _____</p>	<p>Trunk: signs of dystonia of the trunk include: pulling of the trunk into any plane of motion: extension, flexion, lateral flexion or rotation 0 – Absence of trunk dystonia 1 – Slight. Pulling less than 10% of the time and does not interfere with lying, sitting, standing and/or walking 2 – Mild. Pulling less than 50% of the time and does not interfere with lying, sitting, standing and/or walking 3 – Moderate. Pulling more than 50% of the time, and/or dystonia that interferes with lying, sitting, standing and/or walking 4 – Severe. Pulling more than 50% of the time, and/or dystonia that prevents positioning in standard wheelchair, standing and/or walking (e.g. requires adapted seating system to control posturing, such as ASIS bar) * – Unable to assess trunk movements Trunk: _____</p> <p>Upper extremities: signs of dystonia of the upper extremities include: sustained muscle contractions causing abnormal posturing of the upper extremities 0 – Absence of upper extremity dystonia 1 – Slight. Dystonia less than 10% of the time and does not interfere with normal positioning and/or functional activities 2 – Mild. Dystonia less than 50% of the time and does not interfere with normal positioning and/or functional activities 3 – Moderate. Dystonia more than 50% of the time and/or dystonia that interferes with normal positioning and/or upper extremity function 4 – Severe. Dystonia more than 50% of the time and/or dystonia that prevents normal positioning and/or upper extremity function (e.g. arms restrained in wheelchair to prevent injury) * – Unable to assess upper extremity movements Left upper extremity: _____ Right upper extremity: _____</p>
<p>Mouth: signs of dystonia of the mouth include: grimacing, clenched or deviated jaw, forced open mouth, and/or forceful tongue thrusting 0 – Absence of mouth dystonia 1 – Slight. Dystonia less than 10% of the time and does not interfere with speech and/or feeding 2 – Mild. Dystonia less than 50% of the time and does not interfere with speech and/or feeding 3 – Moderate. Dystonia more than 50% of the time, and/or dystonia that interferes with speech and/or feeding 4 – Severe. Dystonia more than 50% of the time, and/or dystonia that prevents speech and/or feeding * – Unable to assess mouth movements Mouth: _____</p> <p>Neck: signs of dystonia of the neck include: pulling of the neck into any plane of motion: extension, flexion, lateral flexion or rotation 0 – Absence of neck dystonia 1 – Slight. Pulling less than 10% of time and does not interfere with lying, sitting, standing and/or walking 2 – Mild. Pulling less than 50% of the time and does not interfere with lying, sitting, standing and/or walking 3 – Moderate. Pulling more than 50% of the time and/or dystonia that interferes with lying, sitting, standing and/or walking 4 – Severe. Pulling more than 50% of the time and/or dystonia that prevents sitting in standard wheelchair, standing and/or walking</p>	<p>Lower extremities: signs of dystonia of the lower extremities include: sustained muscle contractions causing abnormal posturing of the lower extremities</p> <p>0 – Absence of lower extremity dystonia 1 – Slight. Dystonia less than 10% of the time and does not interfere with normal positioning and/or functional activities 2 – Mild. Dystonia less than 50% of the time and does not interfere with normal positioning and/or functional activities 3 – Moderate dystonia more than 50% of the time and/or dystonia that interferes with normal positioning and/or lower extremity weight bearing or function 4 – Severe dystonia more than 50% of the time and/or dystonia that prevents normal positioning and/or lower extremity weight bearing and/or function (e.g. cannot maintain standing due to severe dystonia at ankles) * – Unable to assess lower extremity movements Left lower extremity: _____ Right lower extremity: _____ Total score: _____ Rater's initials: _____</p>

Figura 3: Barry-Albright Dystonia Scale

Abbiamo quindi deciso di suddividere il punteggio totale in 4 livelli di gravità crescente:

- 0-7 = distonia di grado lieve
- 8-16 = distonia di grado medio
- 17 – 24= distonia di grado moderato
- 25 – 32 = distonia di grado severo.

Scale di Valutazione Comportamentale

A. BEHAVIOR PROBLEMS INVENTORY (BPI)

Il Behavior Problems Inventory (BPI-01) è uno strumento di valutazione del comportamento, basato su 52 item che vanno a valutare autoaggressività, eteroaggressività e comportamenti stereotipati in pazienti con disabilità intellettiva [80].

Viene compilato dal caregiver del paziente, da scegliere tra i familiari, i prestatori d'assistenza o le altre persone che conoscano bene la persona da valutare.

La BPI va a valutare sia la frequenza che l'intensità di comportamenti auto ed etero aggressivi, nonché di comportamenti stereotipati.

Per ogni item è necessario, quindi, segnare la frequenza che può essere:

0= comportamento mai osservato

1= comportamento a frequenza mensile

2= comportamento a frequenza settimanale

3= comportamento a frequenza quotidiana

4= comportamento pluriquotidiano

Inoltre, per ogni item va segnata l'intensità, con un punteggio che va a 1 a 3.

Gli Items sono suddivisi in base all'aspetto comportamentale che vanno a indagare: items da 1 a 15 valutano il Comportamento Autolesivo, con un punteggio compreso tra 0 e 60 per la frequenza e tra 0 e 45 per l'intensità; gli items da 16 a 40 indagano il Comportamento Stereotipato, con un punteggio compreso tra 0 e 100 per la frequenza e 0 e 75 per l'intensità; gli items da 41 a 52, infine, indagano il Comportamento aggressivo etero diretto, con punteggi di frequenza da 0 a 48 e di intensità da 0 a 36.

Nel nostro studio è stato richiesto al caregiver di compilare il questionario in due copie, una tenendo conto del paziente senza mezzi di contenimento, una considerando il paziente con mezzi di contenimento, per analizzare eventuali differenze. E' stato inoltre valutato quali siano i comportamenti problematici che si riscontrano più frequentemente nei soggetti con LND.

SELF-INJURIOUS BEHAVIOR

Generic definition: Self-injurious behavior (SIB) causes damage to the person's own body; i.e., damage has either already occurred, or it must be expected if the behavior remained untreated. SIBs occur repeatedly in the same way over and over again, and they are characteristic for that person.

		Frequency					Severity		
		Never	Monthly	Weekly	Daily	Hourly	Mild	Moderate	Severe
1	Self-biting (so hard that a tooth print can be seen for some time; bloodshot or breaking of skin may occur)	0	1	2	3	4	1	2	3
2	Hitting head with hand or other body part (e.g., face slapping, knee against forehead) or with/against objects (e.g., slamming against a wall, knocking head with a toy)	0	1	2	3	4	1	2	3
3	Hitting body (except for the head) with own hand or with any other body part (e.g., kicking self, slapping arms or thighs), or with/against objects (e.g., hitting legs with a stick, boxing the wall)	0	1	2	3	4	1	2	3
4	Self-scratching (so hard that reddening of the skin becomes visible; breaking of the skin may also occur)	0	1	2	3	4	1	2	3
5	Vomiting and rumination (deliberate regurgitation of swallowed food with rumination)	0	1	2	3	4	1	2	3
6	Self-pinching (so hard that reddening of the skin becomes visible; breaking of the skin may occur)	0	1	2	3	4	1	2	3
7	Pica: Mouthing or swallowing of objects which should not be mouthed or swallowed for health or hygiene reasons (non-food items such as feces, grass, paper, garbage, hair)	0	1	2	3	4	1	2	3
8	Inserting objects in body openings (in nose, ears, or anus, etc.)	0	1	2	3	4	1	2	3
9	Pulling finger or toe nails	0	1	2	3	4	1	2	3
10	Inserting fingers in body openings (e.g., eye poking, finger in anus)	0	1	2	3	4	1	2	3
11	Air swallowing resulting in extended abdomen	0	1	2	3	4	1	2	3
12	Hair pulling (tearing out patches of hair)	0	1	2	3	4	1	2	3
13	Extreme drinking (e.g., more than 3 liters per day)	0	1	2	3	4	1	2	3
14	Teeth grinding (evidence of ground teeth)	0	1	2	3	4	1	2	3
15	Other:	0	1	2	3	4	1	2	3

STEREOTYPED BEHAVIOR

Generic definition: Stereotyped behaviors look unusual, strange, or inappropriate to the average person. They are voluntary acts that occur repeatedly in the same way over and over again, and they are characteristic for that person. However, they do NOT cause physical damage.

		Never	Monthly	Weekly	Daily	Hourly	Mild	Moderate	Severe
16	Rocking back and forth	0	1	2	3	4	1	2	3
17	Sniffing objects	0	1	2	3	4	1	2	3
18	Spinning own body	0	1	2	3	4	1	2	3
19	Waving or shaking arms	0	1	2	3	4	1	2	3
20	Rolling head	0	1	2	3	4	1	2	3
21	Whirling, turning around on spot	0	1	2	3	4	1	2	3
22	Engaging in repetitive body movements	0	1	2	3	4	1	2	3
23	Pacing	0	1	2	3	4	1	2	3
24	Twirling things	0	1	2	3	4	1	2	3
25	Having repetitive hand movements	0	1	2	3	4	1	2	3
26	Yelling and screaming	0	1	2	3	4	1	2	3
27	Sniffing own body	0	1	2	3	4	1	2	3
28	Bouncing around	0	1	2	3	4	1	2	3
29	Spinning objects	0	1	2	3	4	1	2	3
30	Having bursts of running around	0	1	2	3	4	1	2	3
31	Engaging in complex hand and finger movements	0	1	2	3	4	1	2	3
32	Manipulating objects repeatedly	0	1	2	3	4	1	2	3
33	Exhibiting sustained finger movements	0	1	2	3	4	1	2	3
34	Rubbing self	0	1	2	3	4	1	2	3
35	Gazing at hands or objects	0	1	2	3	4	1	2	3
36	Maintaining bizarre body postures	0	1	2	3	4	1	2	3
37	Clapping hands	0	1	2	3	4	1	2	3
38	Grimacing	0	1	2	3	4	1	2	3
39	Waving hands	0	1	2	3	4	1	2	3

AGGRESSIVE/DESTRUCTIVE BEHAVIOR									
<i>Generic definition: Aggressive or destructive behaviors are offensive actions or deliberate overt attacks directed towards other individuals or objects. They occur repeatedly in the same way over and over again, and they are characteristic for that person.</i>									
		Never	Monthly	Weekly	Daily	Hourly	Slight	Moderate	Severe
41	Hitting others	0	1	2	3	4	1	2	3
42	Kicking others	0	1	2	3	4	1	2	3
43	Pushing others	0	1	2	3	4	1	2	3
44	Biting others	0	1	2	3	4	1	2	3
45	Grabbing and pulling others	0	1	2	3	4	1	2	3
46	Scratching others	0	1	2	3	4	1	2	3
47	Pinching others	0	1	2	3	4	1	2	3
48	Spitting on others	0	1	2	3	4	1	2	3
49	Being verbally abusive with others	0	1	2	3	4	1	2	3
50	Destroying things (e.g., rips clothes, throws chairs, smashes tables)	0	1	2	3	4	1	2	3
51	Being mean or cruel (e.g., grabbing toys or food from others, bullying others)	0	1	2	3	4	1	2	3
52	Other:	0	1	2	3	4	1	2	3
						Frequency Total			
								Severity Total	

Figura 4: Behavior Problems Inventory

B. YALE-BROWN OBSESSIVE COMPULSIVE SCALE (Y-BOCS) e CHILDREN'S YALE-BROWN OBSESSIVE COMPULSIVE SCALE (CY-BOCS)

La scala elaborata da Goodman et al. nel 1989 prevede due versioni, una per gli adulti (Y-BOCS) e una per l'infanzia/adolescenza (CY-BOCS); la struttura e l'assegnazione dei punteggi sono le medesime in entrambe le versioni. In entrambi i casi si tratta di interviste semistrutturate, che permettono di valutare la presenza e la gravità del Disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC); inoltre vengono indagati i subitem "sintomi ossessivi" e "sintomi compulsivi" separatamente, utilizzando 5 item per ciascun gruppo; la somma dei 10 item permette di determinare la gravità del DOC, suddividendolo in 5 differenti livelli di gravità. Il punteggio totale va da 0 a 40 punti.

Nella sindrome di Lesch-Nyhan non è stata descritta la presenza di DOC nel senso più comune del termine; dal momento che anche per la Sindrome di Lesch-Nyhan si ipotizza una disfunzione neurotrasmettitoriale principalmente dopaminergica a livello dei gangli della base, e poiché i disturbi comportamentali della LND quali gli agiti autoaggressivi ed eteroaggressivi paiono avere un carattere solo parzialmente involontario, riuscendo ad essere parzialmente controllati dal

paziente, abbiamo deciso di somministrare i test per valutare la presenza di eventuale DOC anche in questi pazienti.

Abbiamo considerato gli agiti auto ed etero aggressivi quali compulsioni. L'intervista è stata somministrata a tutti i 13 pazienti, tramite intervista semi-strutturata al caregiver.

L'intervista è suddivisa in due parti [81]:

- **Parte qualitativa**: si accerta la presenza di ossessioni (di contaminazione, aggressive, sessuali, di collezione/accumulo, a contenuto superstizioso, somatiche, religiose) e di rituali compulsivi (di lavaggio/pulizia, controllo, rituali ripetitivi, compulsioni a contare, riordinare, collezionare, rituali mentali, eccessivi giochi magici).
- **Parte quantitativa**: valuta la gravità dei sintomi ossessivi e compulsivi nelle ultime 2 settimane. Vengono valutati 5 items per le ossessioni e 5 items per le compulsioni, dalla somma dei quali si ottiene il punteggio globale e quindi la gravità del DOC.

Il punteggio per ciascun item va da 0 a 4, secondo gravità crescente. I cinque items si riferiscono a:

- a. Tempo trascorso (tempo occupato da pensieri ossessivi / compulsioni)
- b. Interferenze (compromissione causata dai pensieri ossessivi / comportamenti compulsivi)
- c. Bisogno di aiuto (disagio causato dai pensieri ossessivi / comportamenti compulsivi)
- d. Resistenza (alle ossessioni / compulsioni)
- e. Controllo (gradi di controllo sui pensieri ossessivi e su comportamenti compulsivi).

Livelli di gravità del Disturbo Ossessivo-Compulsivo secondo CY-BOCS e Y-BOCS:

1. Subclinico: 0 -7 punti
2. Lieve: 8 -15 punti
3. Moderato: 16 – 23 punti
4. Severo: 24 – 31 punti
5. Grave: 32 – 40 punti

CY-BOCS Severity Ratings
Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

Administering the CY-BOCS Symptom Checklist and CY-BOCS Severity Ratings

1. Establish the diagnosis of obsessive compulsive disorder.
2. Using the CY-BOCS Symptom Checklist (other form), ascertain current and past symptoms.
3. Next, administer the 10-item severity ratings (below) to assess the severity of the OCD during the last week.
4. Readminister the CY-BOCS Severity Rating Scale to monitor progress.

Patient _____

Date 1st Report _____ Date This Report _____

Obsession Rating Scale (circle appropriate score)
 Note: Scores should reflect the composite effect of all the patient's obsessive compulsive symptoms. Rate the average occurrence of each item during the prior week up to and including the time of interview.

QUESTIONS ON OBSESSIONS (ITEMS 1-5) "I AM NOW GOING TO ASK YOU QUESTIONS ABOUT THE THOUGHTS YOU CANNOT STOP THINKING ABOUT"
 (Review for the informant(s) the Target Symptoms and refer to them while asking questions 1-5).

1. Time Occupied by Obsessive Thoughts
 (Be sure to exclude ruminations and preoccupations which, unlike obsessions, are ego-syntonic and rational (but exaggerated))

	None	Mild less than 1 hr/day or occasional intrusion	Moderate 1 to 3 hrs/day or frequent intrusion	Severe greater than 3 and up to 6 hrs/day or very frequent intrusion	Extreme greater than 6 hrs/day or near constant intrusion
Score	0	1	2	3	4

2. Interference Due to Obsessive Thoughts
 • How much do these thoughts get in the way of school or doing things with friends?
 • Is there anything that you don't do because of them? (If currently not in school, determine how much performance would be affected if patient were in school)

	None	Mild slight interference with social or school activities, but overall performance not impaired	Moderate definite interference with social or school performance, but still manageable	Severe causes substantial impairment in social or school performance	Extreme incapacitating
Score	0	1	2	3	4

3. Distress Associated with Obsessive Thoughts

	None	Mild infrequent, and not too disturbing	Moderate frequent, and disturbing, but still manageable	Severe very frequent, and very disturbing	Extreme near constant, and disabling distress/frustration
Score	0	1	2	3	4

4. Resistance Against Obsessions
 • How hard do you try to stop the thoughts or ignore them? (Only rate effort made to resist, not success or failure in actually controlling the obsessions. If the obsessions are minimal, the patient may not feel the need to resist them. In such cases, a rating of "0" should be given.)

	None makes little effort to always resist, or symptoms so minimal doesn't need to actively resist	Mild tries to resist most of the time	Moderate makes some effort to resist	Severe yields to all obsessions without attempting to control them, but does so with some reluctance	Extreme completely and willingly yields to all obsessions
Score	0	1	2	3	4

5. Degree of Control Over Obsessive Thoughts

	Complete Control	Much Control usually able to stop or divert obsessions with some effort and concentration	Moderate Control sometimes able to stop or divert obsessions	Little Control rarely successful in stopping obsessions, can only divert attention with difficulty	No Control experienced as completely involuntary, rarely able to even momentarily divert thinking
Score	0	1	2	3	4

Obsession subtotal (add items 1-5) _____

Figura 5: Children's Yale Brown Obsessive Compulsive Scale

C. YALE GLOBAL TIC SEVERITY SCALE (YGTSS)

L'YGTSS è un'intervista semistrutturata che permette di indagare la presenza e la gravità di tic motori e fonici nelle settimane precedenti. Vengono indagati 5 aspetti separatamente: numero, frequenza, complessità, interferenza dei tic e, infine, coinvolgimento globale, cioè quanto la presenza di tic determini alterazioni nel funzionamento sociale, scolastico, lavorativo, familiare dell'individuo [83].

Dai punteggi ottenuti si possono valutare:

Punteggio totale dei tic motori (range 0 - 25)

Punteggio totale dei tic fonici (range 0 - 25)

Punteggio totale dei tic, dato dalla somma dei punteggi precedenti (range 0 – 50)

Coinvolgimento Globale (range 0 - 50)

Punteggio totale (range 0 - 100)

Nel nostro studio abbiamo deciso di somministrare tale scala, considerando i comportamenti auto ed eteroaggressivi quali tic motori complessi. La scala è stata somministrata telefonicamente al caregiver dal medico specializzando in NPI.

D. CHILD BEHAVIOR CHECKLIST FOR AGES 6 – 18 (CBCL) e ADULT BEHAVIOR CHECKLIST FOR AGES 18 – 59 (ABCL)

Sono due questionari facenti parte del Sistema ASEBA di Achenbach (2001): il questionario report-form Child Behavior Checklist (CBCL 6-18) compilato dai genitori o dai caregiver e il suo equivalente per l'età adulta Adult Behavior Checklist (18-59).

Il sistema di valutazione multiassiale su base empirica –Achenbach System of Empirically Based Assessment, ASEBA – è stato elaborato da Thomas Achenbach e collaboratori nell'ambito della creazione di un paradigma pensato per ottenere informazioni sull'adattamento, sulle competenze, sui problemi comportamentali ed emotivi del bambino e dell'adolescente, individuabili in situazioni diverse e derivate da fonti multiple (Achenbach, McConaughy,1997). L'approccio di tipo multiassiale ha permesso di costruire degli strumenti valutativi sotto forma di questionari autodescrittivi compilati dall'adolescente (self report), non utilizzati nel nostro studio, e questionari di valutazione – report form - per raccogliere informazioni sul bambino/adolescente o adulto fornite da persone familiari e a lui vicine (genitori, insegnanti, educatori, ecc).

Il sistema valutativo ASEBA permette di rilevare problemi e competenze dei soggetti esaminati; la procedura di assessment consiste nell'inquadrare tali problemi in insiemi sindromici e di costruire un profilo psicologico e/o psicopatologico del soggetto valutato. Il profilo diagnostico si ottiene confrontando i punteggi ottenuti in risposta agli item del questionario somministrato con i punteggi normativi derivati da campioni di riferimento della stessa età.

CBCL e ABCL sono due questionari *report-form*, compilati da persone che conoscono bene il soggetto in esame, che fanno parte di questo sistema di valutazione e che valutano le competenze sociali e i problemi emotivo - comportamentali di bambini ed adolescenti di età compresa tra i 6 e i 18 anni (CBCL) e di soggetti adulti di età compresa tra 18 e 59 anni (ABCL). Il questionario permette di valutare i problemi comportamentali attraverso scale 'empiricamente derivate', capaci di fornire indicazioni su diversi quadri sindromici (come, ad esempio, i problemi di attenzione, l'ansia, la depressione, l'aggressività etc.) e scale "DSM-IV oriented", in grado di orientare il clinico e il ricercatore sulla diagnosi da formulare in base ai criteri del DSM-IV per alcuni disturbi. Il questionario è strutturato in due parti: la prima raccoglie informazioni su varie aree del funzionamento personale e sociale, tramite domande sulla partecipazione a sport, gruppi, associazioni, sulle amicizie, sull'impegno in piccoli lavori domestici, sulle relazioni con altre figure familiari e sul rendimento scolastico o lavorativo. Sono inoltre contenute domande aperte su eventuali malattie, disabilità o handicap del soggetto valutato, su eventuali preoccupazioni dell'informatore in merito al soggetto esaminato e su quali siano, secondo il parere dell'esaminatore, le migliori qualità del soggetto. La seconda parte contiene invece 113 item che si presentano sotto forma di affermazioni relative a comportamenti in vari ambiti e a problemi emozionali. L'informatore risponde a ciascun item attribuendo un punteggio relativo al comportamento evidenziato: punteggio 0= raramente-mai/non vero, punteggio 1=qualche volta/parzialmente vero, punteggio 2=spesso o sempre/ molto vero. Dai punteggi, confrontati con i valori normativi, si ricavano due punteggi totali, uno per le competenze (attività, socialità, rendimento scolastico) e uno per i problemi emotivo - comportamentali e dunque due profili separati: profilo di competenze e profilo psicologico e/o psicopatologico. Nella nostra ricerca abbiamo preso in considerazione quest'ultimo.

2.3. RISULTATI

Descrizione dei pazienti

Il nostro campione è formato da 17 pazienti, di sesso maschile, di età compresa tra i 6 e i 47 anni; l'**età media** al momento dello studio è 21,4 anni, compresa fra 6 e 47 anni. L'**età mediana** dello studio è invece di 15 anni.

L'**età media d'esordio** della malattia risulta essere di 10,5 mesi, in un range compreso tra 0 e 42 mesi.

L'**età media alla diagnosi** risulta essere di 4 anni, compresa tra 5 mesi e 144 mesi.

All'esordio della malattia, la manifestazione più frequente è risultata essere l'ipotonia, riscontrata in 7 pazienti su 13 (54%), seguita dalla presenza di problemi renali (cristalli arancioni nelle urine, coliche renali, insufficienza renale) riscontrati in 3 pazienti su 13 (23%), ipertono in 2 pazienti su 13 (15%) e ritardo psicomotorio non specificato in 1 paziente su 13 (8%).

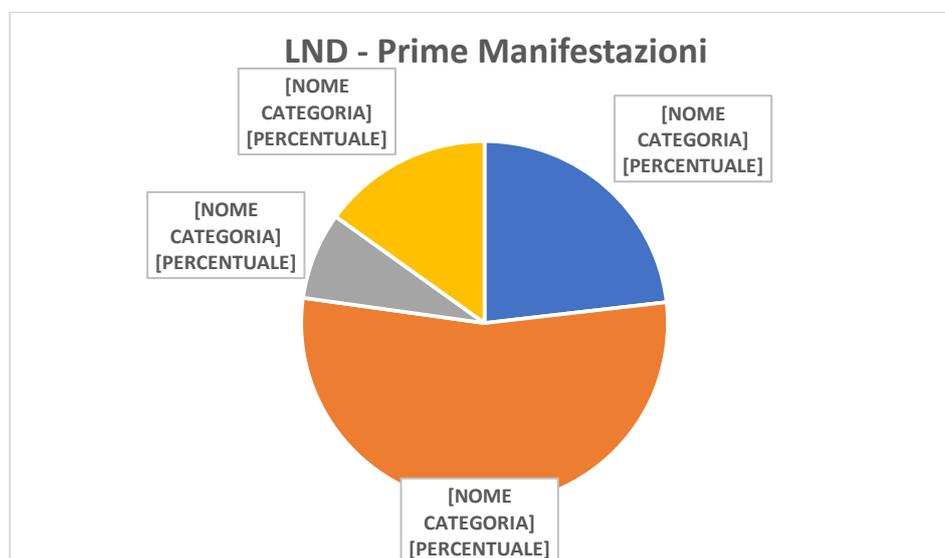


Grafico 1: Prime manifestazione di LND in percentuale

Tra le manifestazioni e caratteristiche della malattia indagate, la **disfagia** è stata riscontrata in 7 pazienti su 13 (54%), in 4 di questi (31%) risulta essere lieve/moderata, mentre è risultata grave in 3 pazienti su 13 (23%). Questi ultimi sono ricorsi ad enterostomia (digiunostomia o gastrostomia) per l'alimentazione.

L'**epilessia** è presente in 5 pazienti su 13 (38%), in tutti i casi risulta essere generalizzata ed è ben controllata dal trattamento farmacologico.

Su 13 pazienti, 3 (23%) presentano un disturbo del sonno, più precisamente 2 pazienti su 3 hanno risvegli frequenti e 1 paziente su 3 ha difficoltà nell'addormentarsi.

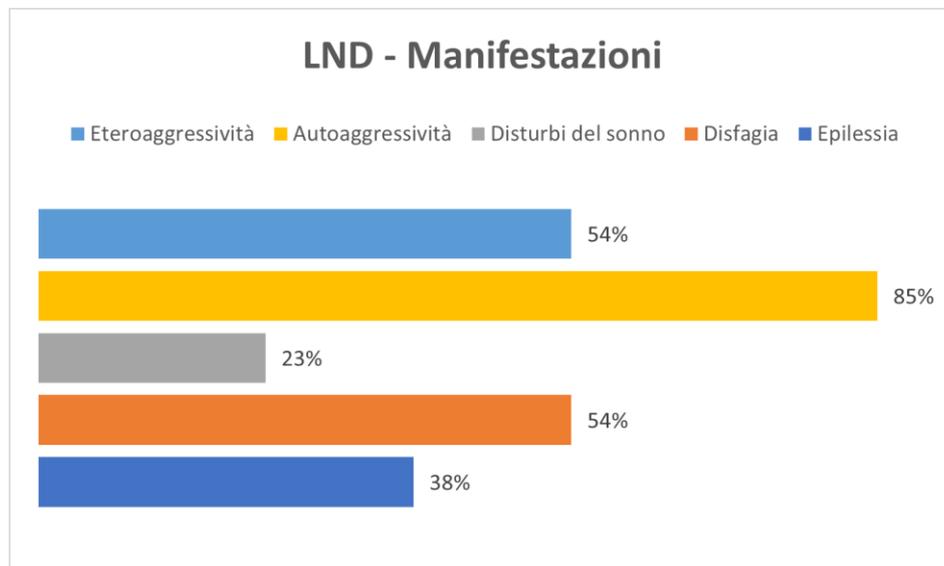


Grafico 2: manifestazioni LND in percentuale

Il **comportamento autoaggressivo** è un tratto distintivo di malattia, ed è stato riscontrato essere presente, al momento dello studio, in 11 pazienti su 13 (85%). Si manifesta in diversi modi: mordendosi le mani, le braccia, le labbra e sbattendo la testa se non immobilizzati. Per limitare tale pattern comportamentale, oltre ad un trattamento farmacologico sintomatico, 10 pazienti su 13 utilizzano mezzi di contenimento (77%). Vengono utilizzate diverse misure di contenimento: tra i pazienti che utilizzano mezzi di contenimento, 5 pazienti su 10 (50%) utilizzano bite, 4 pazienti su 10 (40%) indossano manicotti per proteggersi dai morsi, 3 pazienti su 10 (30%) hanno effettuato estrazioni dentali per evitare lesioni ed infine 8 pazienti su 10 (80%) indossano pettorine o presentano le mani legate per evitare di farsi male.

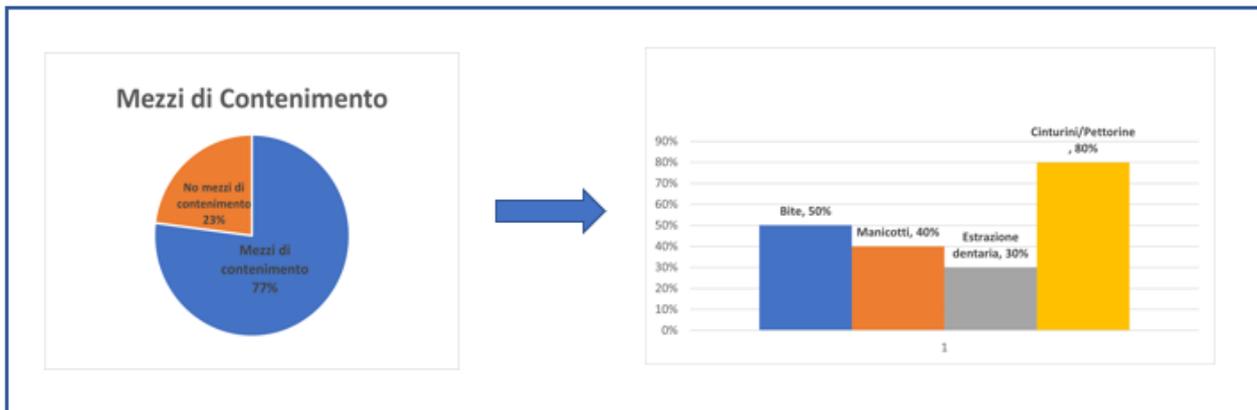


Grafico 3: mezzi di contenimento – percentuali di uso e tipologie

I **comportamenti eteroaggressivi** si riscontrano in 7 pazienti su 13 (54%), risultano essere di natura involontaria e riflessa manifestandosi quando, per qualsiasi motivo, i pazienti mostrano agitazione, stress o malessere. In seguito a ciò si mostrano pentiti, spesso chiedono scusa o in alcuni casi si mettono a piangere.

Per quanto riguarda il **trattamento farmacologico**, per le manifestazioni gottose 11 pazienti su 13 sono in terapia con Allopurinolo (85%) e 2 pazienti su 13 con Febuxostat (15%).

Per prevenire la formazione di calcoli di urato si utilizzano alcalinizzanti delle urine: Bicarbonato di Sodio in 11 pazienti su 13 (85%) e il Potassio Citrato in 9 in 13 (69%).

Il disturbo del movimento viene controllato con Baclofene in 10 pazienti su 13 (77%), di questi 3 pazienti utilizzano la pompa intratecale di Baclofene (23%), Eperisone Cloridrato in 1 paziente su 13 (8%), Gabapentin in 4 pazienti (30%) e Pregabalin in 1 paziente su 13 (8%); tetrabenazina e triesifenidile in 1 paziente su 13 rispettivamente (8% ciascuno).

Il Levetiracetam viene utilizzato per l'epilessia rispettivamente in 3 pazienti su 13 (23%), la carbamazepina in 2 pazienti su 13 (15%).

Per il trattamento dei disturbi dell'umore vengono utilizzati S-Adenosilmetionina (in 3 pazienti), Mirtazapina (in 2 pazienti), Sertralina (1 paziente su 13) e Trazodone (1 paziente su 13).

Le benzodiazepine (diazepam, mogadon, delorazepam, alprazolam etc.) sono prescritte in 7 pazienti su 13 (69%) come farmaci ansiolitici e sedativi.

Per favorire il sonno, invece, viene utilizzata la Melatonina in 2 pazienti su 13 (15%).

Tra i neurolettici, viene usato il Risperidone in 3 pazienti su 13 (23%).

Inibitori della pompa protonica sono utilizzati in 4 pazienti su 13 (31%) per prevenire e controllare l'acidità gastrica.

Per l'anemia, 2 pazienti su 13 (15%) utilizzano Darbopoiatina alpha, una eritropoietina ricombinante in grado, come quella endogena, di stimolare la proliferazione e la differenziazione delle cellule progenitrici degli eritrociti nel midollo osseo.

Per l'incontinenza urinaria e la ritenzione urinaria, rispettivamente vengono usati la Talterodina (antimuscarinico) e la Tamsulosina (alfa bloccante) in 3 pazienti su 13 (23%). Per la stipsi viene invece utilizzato il Macrogol in 5 pazienti su 13 (38%).

Altri farmaci utilizzati: Ciclosporina (immunosoppressore), Levotiroxina (ormone tiroideo sintetico), Calcio, Prednisone (antinfiammatorio), Acido folico (integratore), Condroitin Solfato, Bisoprololo (beta bloccante). Il numero medio di farmaci utilizzati per paziente è di 8,6 (range 2-12).

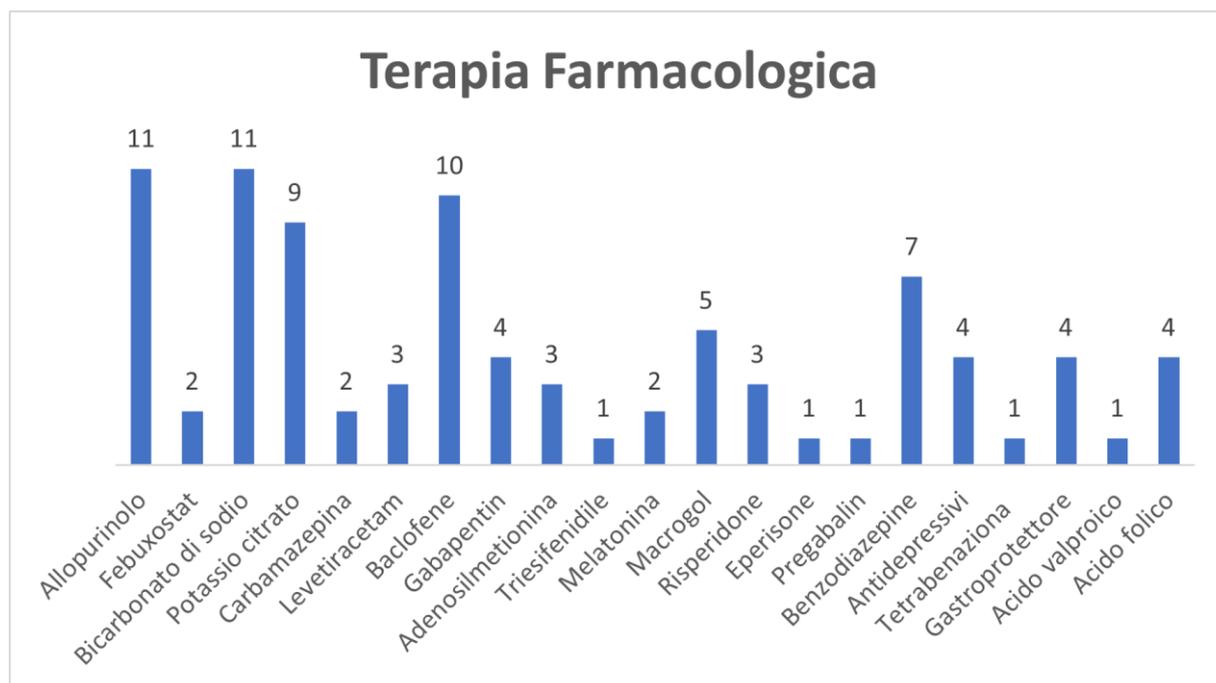


Grafico 4: Trattamento farmacologico

Caso	Famiglia	Età di esordio	Diagnosi	Mutazione HPRT	Terapia Farmacologica	Segni all'esordio	Diantrid	Difagia	Epilessia	Disturbo del sonno	Comportamento autoaggressivo	Comportamento e terroaggressivo
1	1	nascita	7 mesi	del E2-9	allopurinolo, bicarbonato di sodio, Levitracetam, Gabapentin, Baclofen, Adenosylmethionine, Diazepam, Carbamazepina, Calcio, Darbopoeina alpha, Prednisone	problemi renali	si	si	si	si	si	si
2	2	6 mesi	6 mesi	non definita	Allopurinolo, Bicarbonato di sodio, Levitracetam, Gabapentin, Baclofen, Adenosylmethionine, Diazepam, Carbamazepina, Calcio, Darbopoeina alpha, Prednisone	problemi renali	si	si	no	no	si	no
3	3	3 mesi	5 mesi	89-96dup8 SI	Darbopoeina alpha, Prednisone allopurinolo, Bicarbonato di sodio, Potassio Citrato, Baclofen, Trietilmedilic, acido folico, colecalciferolo, Condrotin solfato, Melatonina, Macrogol, Mogadon	problemi renali	si	si	si	si	si	si
4	4	4 mesi	7 mesi	c.486-1G>C	Allopurinolo, Bicarbonato di sodio, Potassio citrato, Baclofen, Clonazepam, Risperidone, Esomeprazolo, Colecalciferolo, Simeticone	Ipotonia	si	si	no	no	si	no
5	5	3-5 anni	8 anni	esone 7 C->T NONSENSE ARG170 -> STOP	allopurinolo, Bicarbonato di sodio, Potassio citrato, Gabapentin, Baclofen, Carbamazepina, Risperidone, acido folico, Darbopoeina alpha, Bisoprololo, Macrogol	Ipotonia	si	si	no	no	si	si
6	6	2 mesi	6 mesi	non definita	Febuxostat, Potassio citrato, Bicarbonato di sodio, Gabapentin, Baclofen, Risperidone, Pantoprazolo, acido folico, Darbopoeina alpha, Bisoprololo, Macrogol	Ipotonia	si	no	no	si	si	si
7	7	11 mesi	2 anni	c.403-1G>A	Allopurinolo, Baclofen	Ipotonia	si	no	no	no	si	si
8	8	3-6 anni	3 anni	c.539G>A	Allopurinolo, Bicarbonato di sodio, Potassio citrato, Baclofen, Macrogol, Levotiroxina, Melatonin	ritardo psicomotorio	si	no	no	no	si	no
9	9	nascita	12 anni	non definita	Allopurinolo, Bicarbonato di sodio, Potassio citrato, Clonazepam, Lorazepam, Mirtazapina, Trazodone, Sentralina, Baclofen, Macrogol, Tamsulosina	Ipotonia	si	no	no	si	si	si
10	9	1 anno	10 anni	non definita	Febuxostat, Bicarbonato di sodio, Potassio citrato, Eperisone cloridrato, Alprazolam, Mirtazapina, Pregabalin, acido folico, Tolterodina	Ipotonia	si	si	no	no	no	no
11	10	3 mesi	6 anni	esone2 HPRT	Allopurinolo, Potassio citrato, Carbamazepina, Tetrabenazina, Diazepam, Colecalciferolo, Lansoprazolo	Ipotonia	si	si	si	no	si	no
12	11	9 mesi	1-3 anni	c.233T>C	Allopurinolo, Bicarbonato di sodio, acido valproico, Levitracetam	Ipotonia	si	no	SI	no	no	no
13	12	3 mesi	9 anni	c.146C>T	Allopurinolo, Bicarbonato di sodio, Potassio citrato, Baclofen, adenosylmethionina, Pantoprazolo, Colecalciferolo	Ipotonia	si	no	no	no	si	si

Tabella 3: Descrizione dei pazienti

Disturbo motorio

I segni più tipici e frequenti della malattia di Lesch Nyhan risultano essere la distonia e la disartria, entrambi presenti nel 100% del nostro campione. La disartria nella maggior parte dei nostri casi risulta essere grave, fino alla completa anartria in 3 pazienti su 13 (23%) e a grave disartria in 5 pazienti (38%); i restanti 5 pazienti hanno una disartria lieve (38%).

Discinesie sono presenti in 7 pazienti (54%), mentre ipomimia e amimia in 4 pazienti (30,7%) del nostro campione.

Per quanto riguarda il tono muscolare, l'ipotonia si riscontra in 8 pazienti del nostro campione (61%), la spasticità in 4 pazienti (30,7%), rigidità in 1 paziente (8%).

Oltre alla spasticità, altri segni piramidali riscontrati sono iperreflessia e clono, entrambi riscontrati in 6 pazienti (46%).

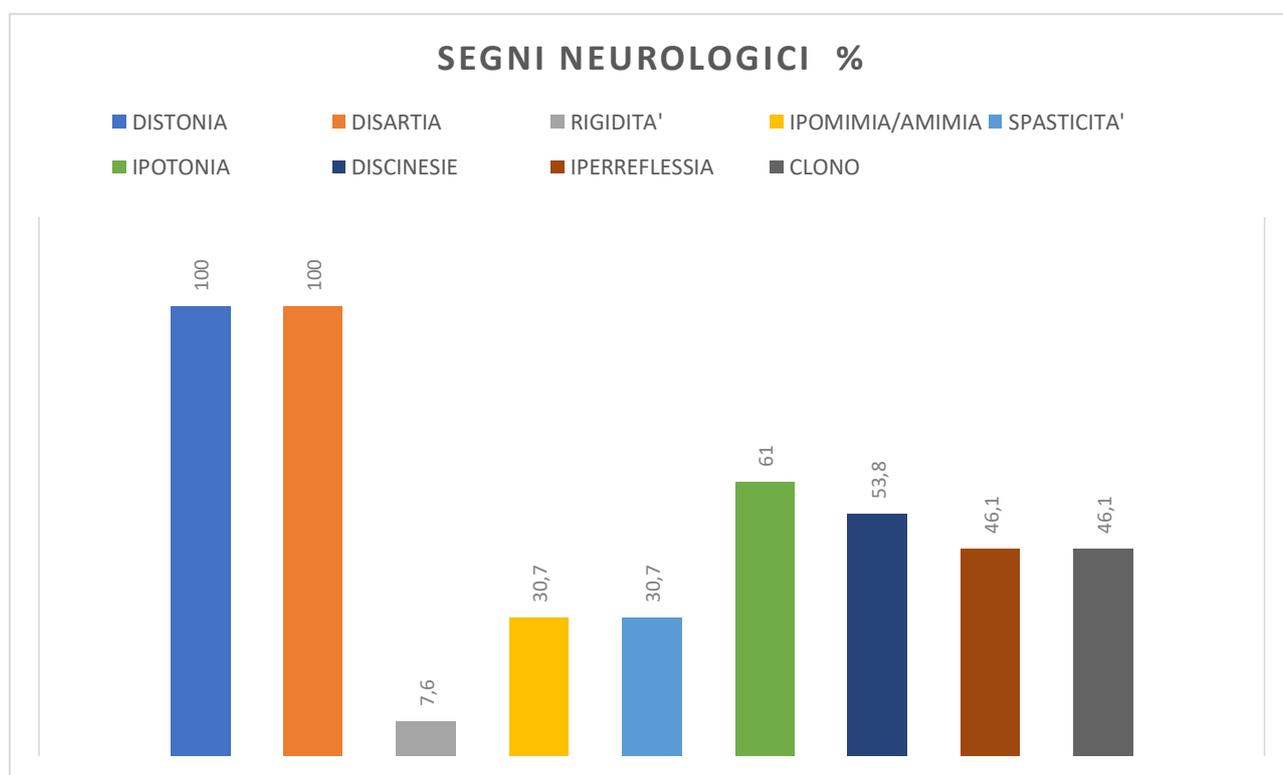


Grafico 5: segni neurologici in percentuale nella casistica analizzata

Caso	Famiglia	Tono Muscolare a Riposo			Segni extra piramidali		Segni piramidali	
		Ipotonia	Spasticità	Rigidità	Distonia	Discinesie	Iperreflessia	Clono
1	1	no	si	no	si	si	si	si
2	2	si	no	no	si	si	si	si
3	3	no	no	no	si	no	si	si
4	4	si	si	no	si	no	no	si
5	5	no	si	no	si	si	si	si
6	6	no	no	no	si	no	no	no
7	7	si	no	no	si	si	si	no
8	7	si	si	no	si	no	si	no
9	8	si	no	si	si	no	no	si
10	9	no	no	no	si	no	no	no
11	10	si	no	no	si	si	no	no
12	11	si	no	no	si	si	no	no
13	12	si	no	no	si	si	no	no

Tabella 4: segni neurologici nella nostra casistica

La distonia è stata valutata con le due scale specifiche Barry-Albright Dystonia Scale e Burke-Fahn-Marsden Disability Scale.

Nella **BFM-Disability Scale**, lo score medio della scala della disabilità nel nostro campione è risultato essere pari a 23,7 punti su 30, la mediana è pari a 25, compreso in un range che va da 10 a 28 punti, quindi nel nostro campione la disabilità appare, in media, di grado moderato – severo.

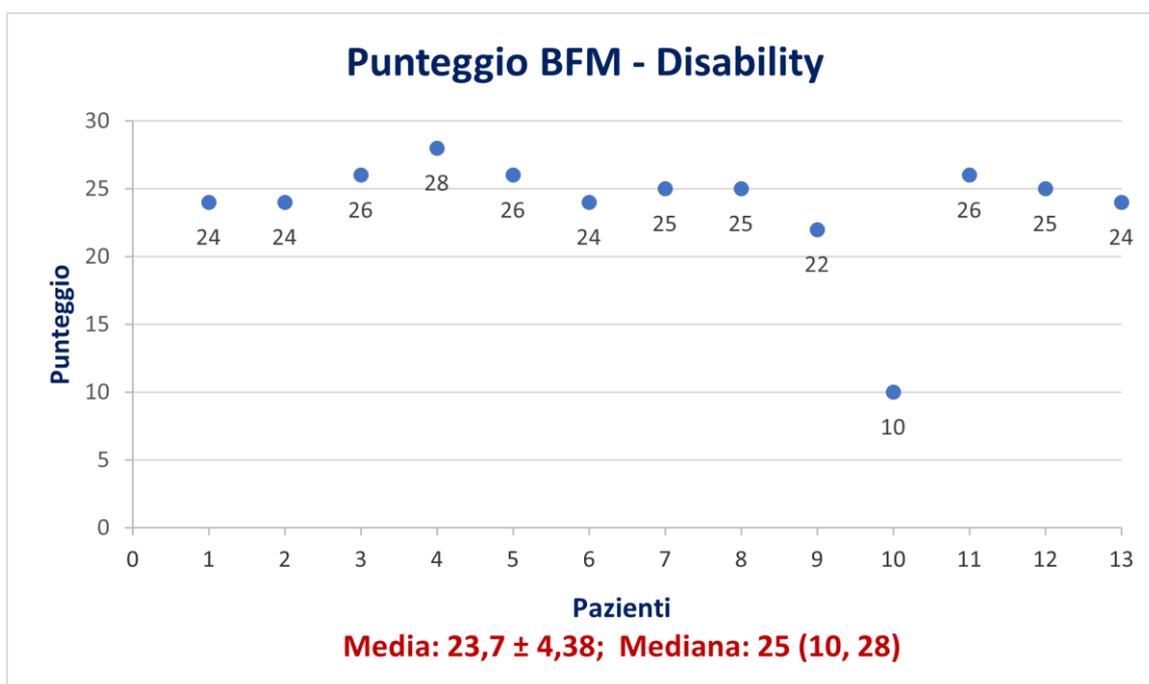


Grafico 6: Punteggio totale della scala BFM-Disability per ciascun paziente

La gravità della distonia è stata valutata con la **Barry Albright Dystonia Scale**. Lo score medio del nostro campione è risultato essere pari a 21 su 32 punti, la mediana pari a 22, in un range compreso tra 8 e 28 punti; quindi la distonia risulta essere in media di grado moderato nel nostro campione.

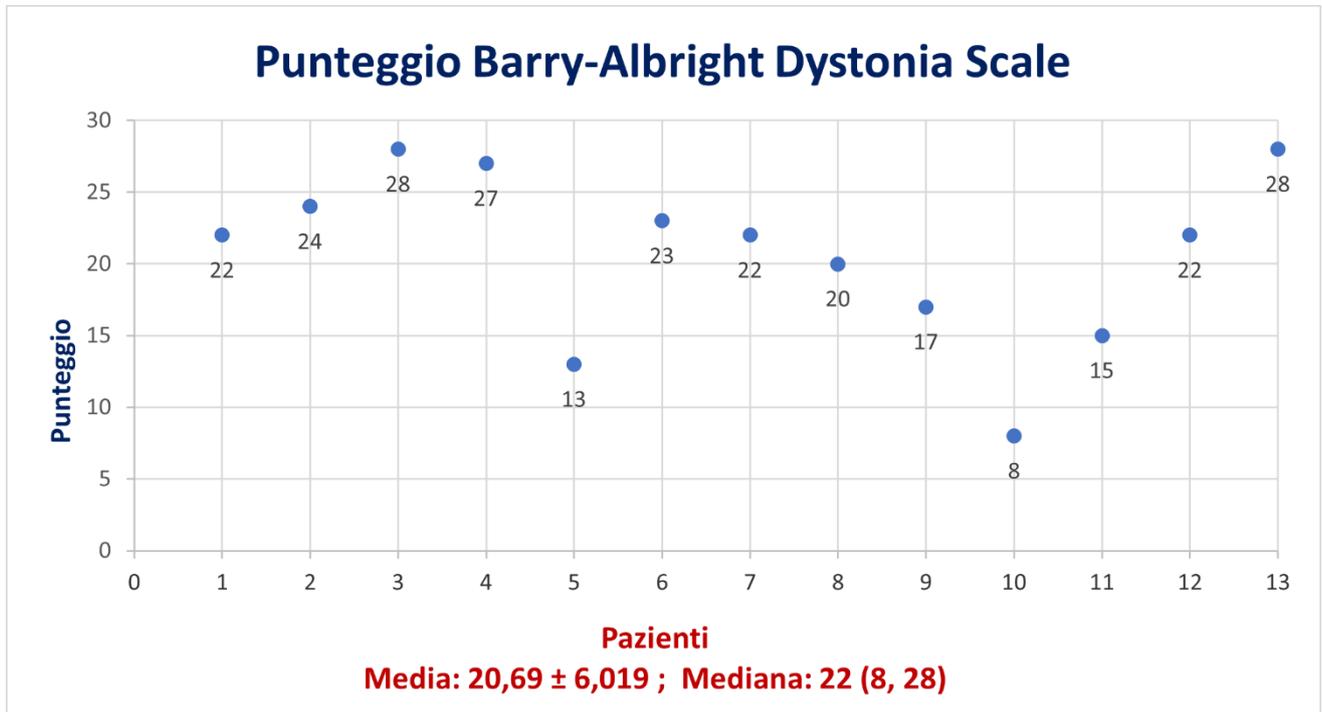


Grafico 7: Punteggio totale della scala BAD per ciascun paziente

Inoltre, tramite la Barry Albright Dystonia Scale è stata valutata la frequenza della distonia nei diversi segmenti corporei nel nostro campione e il suo livello medio di gravità della distonia per ogni distretto corporeo, secondo i 5 livelli di gravità previsti dalla Scala BAD (0= no distonia; 1= distonia molto lieve; 2=distonia lieve; 3=distonia moderata; 4=distonia grave).

La distonia oculare risulta essere presente in 5 pazienti su 13 (38%) con un valore medio di 0.5 punti (distonia assente/molto lieve), la distonia oro-buccale è presente nella totalità dei nostri pazienti 13 pazienti (100%) con valore medio di 2.1(distonia lieve), la distonia del collo in 12 su 13 pazienti (92%) con valore medio di 1.5 (distonia molto lieve/lieve), la distonia del tronco in 12 pazienti su 13 (92%) con valore medio di 3 (distonia moderata), la distonia degli arti inferiori e superiori sono risultati essere presenti nel 100% dei pazienti, con un valore medio per ciascuno di 3,5 (distonia moderata/grave).

DISTONIA DISTRETTI CORPOREI	% PAZIENTI COLPITI	PUNTEGGIO MEDIO INTENSITA' (0 - 4)
Oculare	38%	0,5 (± 0,776)
Orobuccale	100%	2,1 (± 0,8)
Collo	92%	1,5 (± 1,127)
Tronco	92%	3 (± 1,414)
Arto superiore dx	100%	3,5 (± 0,95)
Arto superiore sn	100%	3,5 (± 0,95)
Arto inferiore dx	100%	3,5 (± 1,51)
Arto inferiore sn	100%	3,5 (± 1,51)

Tabella 5: BAD – percentuali e punteggi medi della distonia nei diversi distretti corporei

Caratteristiche emotivo-comportamentali

CY-BOCS – Y-BOCS

Dalla somministrazione della scala Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) per i pazienti di età maggiore di 18 anni e l'equivalente per l'età pediatrica Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS), è risultato che 4 pazienti su 13 (31%) presentano un livello subclinico di tratti ossessivo-compulsivi; 5 pazienti su 13 (38%) presentano un livello lieve di tratti ossessivo-compulsivi; 3 pazienti su 13 (23%) presentano un livello moderato di tali tratti. Solo 1 paziente su 13 (8%) ha un livello severo di tratti ossessivo-compulsivi, mentre nessun paziente ha un livello grave di tale problematica. Il valore di punteggio medio ottenuto è di 12,23/40 punti (± 7,769) con mediana di 11 (0, 26)

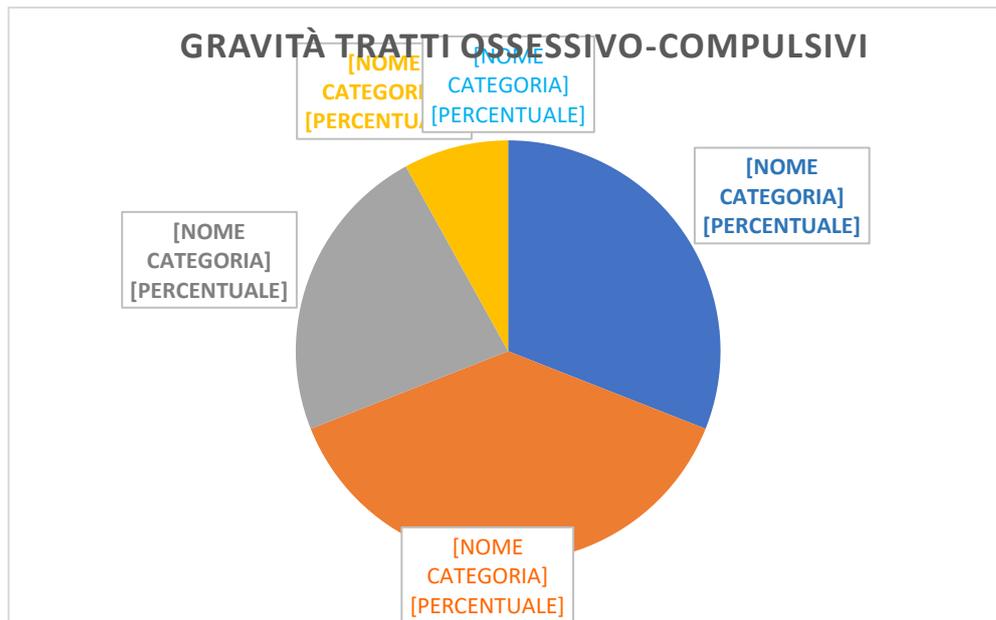


Grafico 8 : Gravità dei tratti ossessivo-compulsivi con la somministrazione di CYBOCS e YBOCS

Andando ad analizzare però separatamente i subitem "Obsessioni" e "Compulsioni", si è visto che il 46% dei pazienti (6 su 13) non presenta sintomi riconducibili a ossessioni o comunque il caregiver intervistato non sa dire se il paziente abbia o meno ossessioni (si pensi ad esempio ai soggetti non parlanti), mentre disturbi ossessivi si possono riscontrare nel 54% dei pazienti (8 su 13). Le ossessioni descritte sono di tipo aggressivo e di contaminazione, in un solo caso a contenuto sessuale.

Per quanto riguarda il subitem "Compulsioni", dove per compulsioni intendiamo gli agiti autoaggressivi ed eteroaggressivi, solo il 23% di pazienti non sembra presentare sintomi compulsivi, mentre risultano presenti nel 77% dei pazienti.

Il punteggio medio per il subitem "Obsessioni", che ha un range compreso tra 0 e 20 punti, è di 4,15/20 (\pm 4,73) con mediana pari a 3 (0, 14), mentre più alto è il punteggio medio per il Subitem "Compulsioni", che è di 8,08/20 (\pm 5,26) con mediana pari a 9 (0,14).

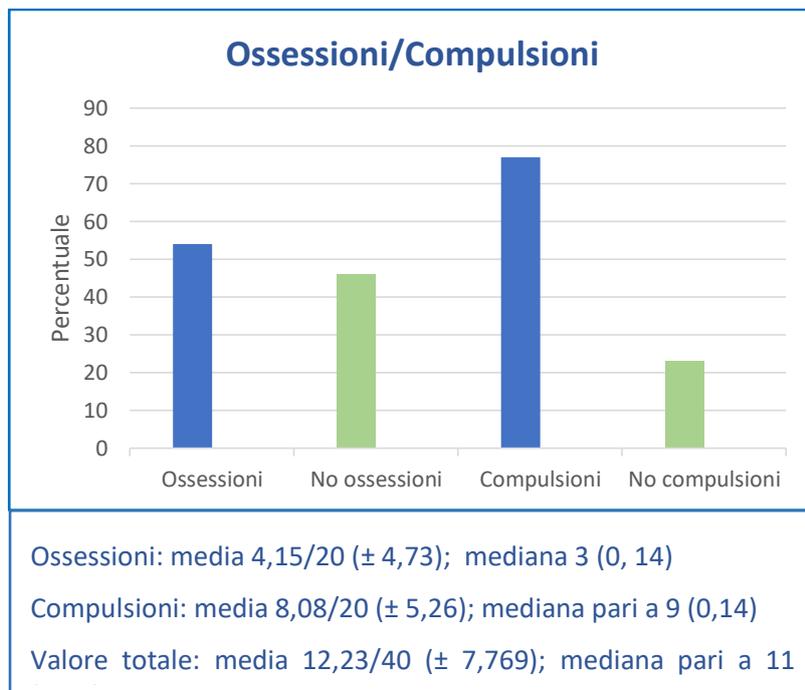


Grafico 9: Percentuali dei subitem Osessioni e Compulsioni e loro punteggio medio

BEHAVIOR PROBLEMS INVENTORY

Per valutare quanto si modificano frequenza e intensità degli agiti auto ed etero aggressivi con l'utilizzo di mezzi di contenimento, tipicamente utilizzati nei pazienti con Sindrome Lesch-Nyhan, abbiamo utilizzato lo strumento BPI (Behavior Problems Inventory), pensato per soggetti con disabilità intellettiva e che deve essere compilata dal caregiver stesso. Questo strumento può essere utilizzato soprattutto per confrontare nel tempo l'andamento dei disturbi del comportamento in termini di frequenza e intensità.

Abbiamo chiesto ai caregivers di compilare per ciascun paziente la scala in due modi: tenendo conto del comportamento quando vengono utilizzati mezzi di contenimento e quando invece il paziente è libero da tali presidi.

Hanno accettato di compilare la BPI 12 pazienti sui 13 della coorte. Di questi 12 pazienti, 3 non utilizzano normalmente mezzi di contenimento, pertanto non hanno compilato la BPI "con mezzi di contenimento".

Dall'analisi dei dati è emerso che:

- Per il **Comportamento Autolesivo**, il punteggio medio della frequenza risulta essere di 8,6/60 senza mezzi di contenimento e di 3,2/60 con i mezzi di contenimento, con una riduzione del 62% della frequenza. Anche considerando l'intensità il punteggio medio varia da 6,2/45 senza mezzi di contenimento a 1,9/45 con mezzi di contenimento, con una riduzione dell'intensità del 69,3%. Un qualche tipo di Comportamento Autolesivo è presente in 11 pazienti su 12 (91,6%). In media i pazienti presentano 3 comportamenti autoaggressivi su 15.
- Per il **Comportamento Stereotipato**, il punteggio medio della frequenza risulta essere di 15,2/100 senza mezzi di contenimento, mentre scende a 6,4/100 con i mezzi di contenimento, con una riduzione della frequenza del 58%; la media dell'intensità varia da 7,6/75 punti se senza mezzi di contenimento a 3/75 con mezzi di contenimento, con una riduzione del 60%. Almeno un Comportamento stereotipato è presente in 10 pazienti su 12 (83,3%). In media i pazienti presentano 5,5 comportamenti stereotipati su un totale di 25.
- Per il **Comportamento Aggressivo eterodiretto**, il punteggio medio della frequenza senza mezzi di contenimento è di 12,2/48, mentre con mezzi di contenimento scende a 2/48, con una riduzione del 83% della frequenza. Per l'intensità il punteggio medio senza mezzi di contenimento è di 7,6/36 e passa a 1,3/36 con l'utilizzo di mezzi di contenimento, con una riduzione di 82,8%. Almeno un tipo di Comportamento Eteroaggressivo risulta essere presente nel 91,6% dei soggetti esaminati. In media i pazienti presentano 4,8 comportamenti stereotipati su un totale di 12.
- Considerando il **punteggio totale** del BPI il punteggio medio della frequenza dei comportamenti-problema risulta essere di 36/208 senza mezzi di contenimento e di 11,6/208 con i mezzi di contenimento, con una riduzione della frequenza del 66,1%; L'intensità invece ha punteggio medio di 19,3/156 senza mezzi di contenimento e di 8,4/156 con l'utilizzo di tali presidi, con una riduzione del 57,6%.

L'analisi dei dati conferma che sia la frequenza che l'intensità dei comportamenti problema risultano diminuite di oltre il 50% in tutte e tre gli aspetti comportamentali (Autoaggressività-

Eteroaggressività-Comportamenti Stereotipati) considerati, grazie all'utilizzo di presidi di contenimento.

	Punteggio FREQUENZA			Punteggio INTENSITA'		
	Senza contenzioni media	Con contenzioni media	Riduzione %	Senza contenzioni media	Con contenzioni media	Riduzione %
COMPORAMENTO AUTOLESIVO	8,6/60	3,2/60	62%	6,2/45	1,9/45	69,3%
COMPORAMENTO STEREOTIPATO	15,2/100	6,4/100	58%	7,6/75	3/75	60%
COMPORAMENTO ETEROAGGRESSIVO	12,2/48	2/48	83%	7,6/36	1,3/36	82,8%
TOT.	36/208	11,6/208	66,1%	19,3/156	8,4/156	57,6%

Tabella 6: BPI - Frequenza e Intensità dei Comportamenti Autolesivi, Eterolesivi e Stereotipati e percentuale di riduzione con l'utilizzo di mezzi di contenimenti

Dall'analisi dei singoli item si evidenzia che, per quanto riguarda i **Comportamenti Autolesivi**, i più frequentemente osservati sono:

- Mordersi nel 50% degli intervistati
- Digriagnare i denti nel 50% dei casi
- Colpirsi il corpo nel 42%
- Colpirsi la testa nel 33%
- Graffiarsi nel 33%
- Vomitare e ruminare nel 33% dei soggetti
- Pica nel 16% dei soggetti

Per i **Comportamenti Stereotipati**, quelli più frequentemente osservati sono:

- Urlare e gridare nel 58%
- Ondulare/agitare il corpo nel 50%
- Fare smorfie nel 50%
- Movimenti ripetitivi del corpo nel 42%

- Ruotare la testa nel 42%
- Strofinarsi 33%
- Dondolarsi avanti/indietro nel 25%
- Andare a tempo in modo regolare nel 25%
- Manipolare ripetutamente oggetti nel 25%
- Fissare mani e oggetti nel 25%
- Posture bizzarre nel 25%
- Agitare le mani nel 25%
- Odorare gli oggetti nel 16%

Per i **Comportamenti Eteroaggressivi**, i più frequentemente rilevati sono:

- Afferrare /tirare gli altri nel 67%
- Dare calci nel 58%
- Mordere gli altri nel 50%
- Colpire gli altri nel 50%
- Dare pizzicotti agli altri nel 50%
- Offendere verbalmente nel 50%
- Comportamento distruttivo su oggetti nel 42%
- Graffiare gli altri nel 42%
- Spingere gli altri nel 25%
- Schiantarsi contro gli altri nel 25%
- Cattiveria e crudeltà nel 25%

COMPORAMENTI	
AUTOLESIVI	%
Mordersi	50%
Colpirsi la testa	33%
Colpirsi il corpo	42%
Graffiarsi	33%
Vomitare e ruminare	33%
Darsi pizzicotti	0%
Pica	16%
Riempirsi con oggetti gli orifici corporei	8%
Tirarsi le unghie delle dita	8%
Infilarsi le dita negli orifici corporei	8%
Ingoiare aria	8%
Tirarsi i capelli	8%
Bere eccessivamente	8%
Digrignare i denti	50%

Tabella 7: BPI - percentuali Comportamenti Autolesivi

COMPORAMENTI ETEROAGGRESSIVI	
	%
Colpire gli altri	50
Dare calci agli altri	58
Spingere gli altri	25
Mordere gli altri	50
Afferrare e tirare gli altri	67
Graffiare gli altri	42
Dare pizzicotti agli altri	50
Schiantarsi contro gli altri	25
Offendere gli altri verbalmente	50
Comportamento distruttivo	42
Cattiveria o crudelta'	25

Tabella 8: BPI - percentuali Comportamenti Eterolesivi

COMPORAMENTI	
STEREOTIPATI	%
Dondolarsi avanti e indietro	25%
Odorare gli oggetti	16%
Ruotare il proprio corpo	16%
Ondulare o agitare il proprio corpo	50%
Ruotare la testa	42%
Girare su se stesso	0%
Impegnarsi in movimenti ripetitivi	42%
Andare a tempo in modo regolare	25%
Far girare a mulinello le cose	8%
Assumere movimenti della testa <u>ripetitivi</u>	16%
Urlare e gridare	58%
Odorare il proprio corpo	0%
Rimbalzare	0%
Far ruotare gli oggetti	16%
Esplosione e andare in giro	16%
Movimenti complessi della mano e delle dita	25%
Manipolare ripetutamente oggetti	25%
Movimenti delle dita in modo continuativo	16%
Strofinarsi	33%
Fissare con lo sguardo mani e oggetti	25%
Assumere posture bizzarre col corpo o sue parti	25%
Applaudire	0%
Fare smorfie	50%
Agitare le mani	25%

Tabella 9: BPI - percentuali presentazione di Comportamenti Stereotipati

ABCL/ CBCL

Hanno deciso di partecipare ai questionari ABCL e CBCL 12 pazienti sui 13 del nostro campione.

Come precedentemente esposto, abbiamo deciso di focalizzarci sul profilo psicologico/psicopatologico e non su quello funzionale di ABCL e CBCL.

Per quanto riguarda gli Item **Problemi Internalizzanti**, **Problemi Esternalizzanti** e **Problemi Totali**, abbiamo preso in considerazione se i pazienti presentano un punteggio nella norma, borderline o patologico e il valore medio di T-score per ogni Item, ricordando che per tali items i valori di T-score inferiori a 60 sono nella norma, se tra 60 e 63 risultano borderline, tra 63 e 100 indicano un valore patologico.

Per quanto riguarda la presenza di **Problemi Internalizzanti**, sono stati riscontrati valori clinicamente significativi, quindi patologici, in 3 pazienti su 12 (25%), con valore medio di T-score pari a 67,33; è presente un valore borderline in 6 pazienti su 12 (50%) con T-score medio pari a 62,1; nei restanti 3 pazienti il valore ottenuto per i problemi internalizzanti risulta nella norma, con T-score medio pari a 51. Il valore medio di T-score totale è di 60,67 ($\pm 7,402$) e mediana di 62,5 (41, 70). Per i **Problemi Esternalizzanti**, il valore risulta patologico in 2 pazienti (17%) con T-score medio pari a 67, borderline in 4 casi (33%) e T-score medio di 61,7, nella norma in 6 dei nostri pazienti (50%) con T-score medio di 54,3. Il valore medio di T-score totale è risultato di 58,92 ($\pm 6,345$) e mediana di 59,50 (44, 67).

L'item **Problemi Totali** risulta patologico in 7 dei nostri pazienti (58%) con valore medio di T-score di 66,7, borderline in 1 paziente (8%) con T-score pari a 62 e nella norma nei restanti 4 pazienti (33%) con T-score medio di 41,5. Il valore di T-score medio totale è di 57,92 ($\pm 15,762$) e mediana di 64 (21, 73).

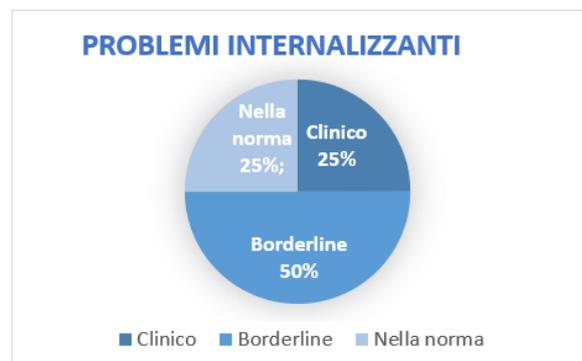
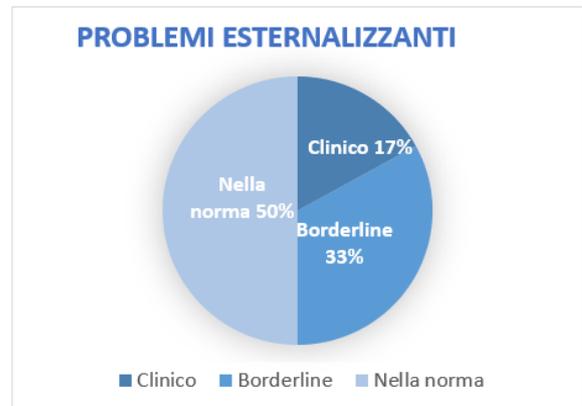
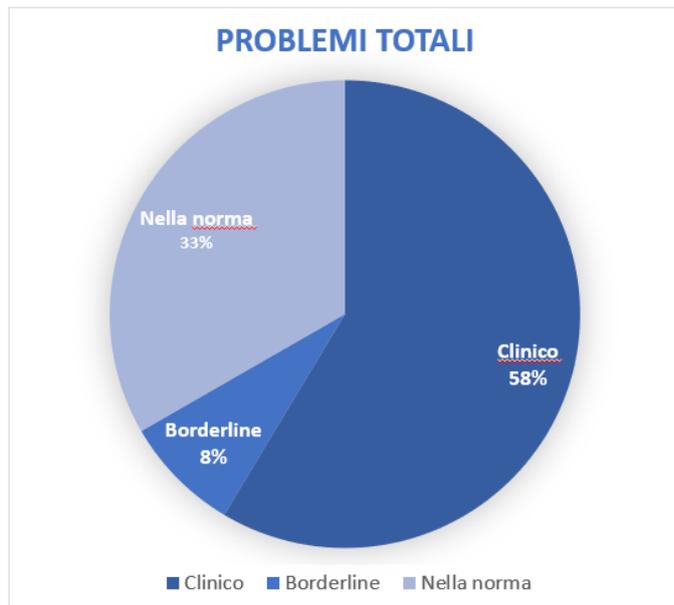


Grafico 10: ABCL/CBCL percentuale di presentazione di Problemi Internalizzanti, Esternalizzanti e Totali

Andando ad analizzare le **Scale Sindromiche**, abbiamo valutato con quale frequenza siano presenti nel nostro campione, con un valore clinico o borderline, e con quale punteggio di T-score medio.

Nello scoring delle Scale Sindromiche il T-score ha valore nella norma se inferiore a 65 punti sui 100 totali, borderline se tra 65 e 69 e clinico se maggiore o uguale a 70.

Le Scale Sindromiche sono:

- **Ansia/Depressione:** solo in 1 paziente su 12 è presente un valore clinico borderline (8%), con T-score di 66, mentre nei restanti 11 casi (98%) i valori per questo item rientrano nella norma con T-score medio di 59,5. Il T-score medio totale è di 60,08 ($\pm 4,1$) con mediana di 60 (50, 66).
- **Ritiro sociale:** solo in 2 pazienti su 12 (17%) è presente un valore di T-score patologico, mentre nei restanti 10 pazienti (83%) il valore è normale con T-score medio di 53,2. Il T-score tot. medio è di 56 ($\pm 7,211$) e mediana di 53,50 (50, 70).

- **Lamentele Somatiche:** in 4 pazienti su 12 (33,3%) questo item raggiunge valori patologici con T-score medio di 71,5; in altri 4 pazienti (33,3%) il valore è borderline con T-score di 67,2%; nei restanti 4 pazienti (33,3%) l'item ha valori nella norma con T-score medio di 52,2. Il valore di T-score medio totale è di 63,67 (\pm 8,937) con mediana pari a 67 (50, 74).
- **Comportamento aggressivo:** solo in 1 paziente (8%) si riscontra un valore patologico con T-score di 73; in 2 pazienti (17%) il valore è borderline con T-score medio di 67,5; nei restanti 9 pazienti (75%) il valore è nella norma con T-score medio di 56,6. Il T-score totale medio per questo item è pari a 59,83 (\pm 6,9) e mediana di 57,50 (50, 73).
- **Trasgressione delle regole:** in nessun paziente vi è un valore patologico o borderline per tale item, con T-score medio pari a 54,75 (\pm 3,720) e mediana di 54,5 (50, 60).
- **Problemi del Pensiero:** valori patologici si sono riscontrati in 3 pazienti (25%) con T-score medio di 73,3; in altri 3 pazienti i valori sono borderline con T-score medio di 65. Non risultano avere Problemi del Pensiero 6 pazienti su 12 (50%), con T-score medio di 54. Il valore medio totale di T-score è di 61,58 (\pm 9,150) e mediana di 62,5 (50,75).
- **Problemi di Attenzione:** in nessuno dei nostri casi risultano valori patologici o borderline per questo item, con T-score medio di 56 (\pm 4, 306) e mediana di 55,5 (51, 64).
- **Invasenza:** valutabile solo nei pazienti al di sopra dei 18 anni, quindi in 6 pazienti su 12. In 1 solo caso (17%) il T-score risulta patologico, con valore medio di 74; in 2 pazienti (34%) il valore è borderline con T-score medio di 67. Nei restanti 3 pazienti (50%) i valori sono nella norma, con T-score medio di 59,6. Il T-score medio totale è di 64,5 (\pm 6,285) con mediana di 65 (56, 74).
- **Problemi Sociali:** valutabile solo nei pazienti tra i 6 e i 18 anni, pertanto in 6 pazienti. In 1 solo paziente (17%) è presente un valore patologico, con T-score di 70; in 4 casi su 6 (66%) il valore di score è borderline con punteggio medio pari a 66,5; nella norma il valore in 1 solo paziente (17%) con T-score di 60. Il valore totale medio di T-score è di 66 (\pm 3,521) con mediana pari a 66 (60, 70).

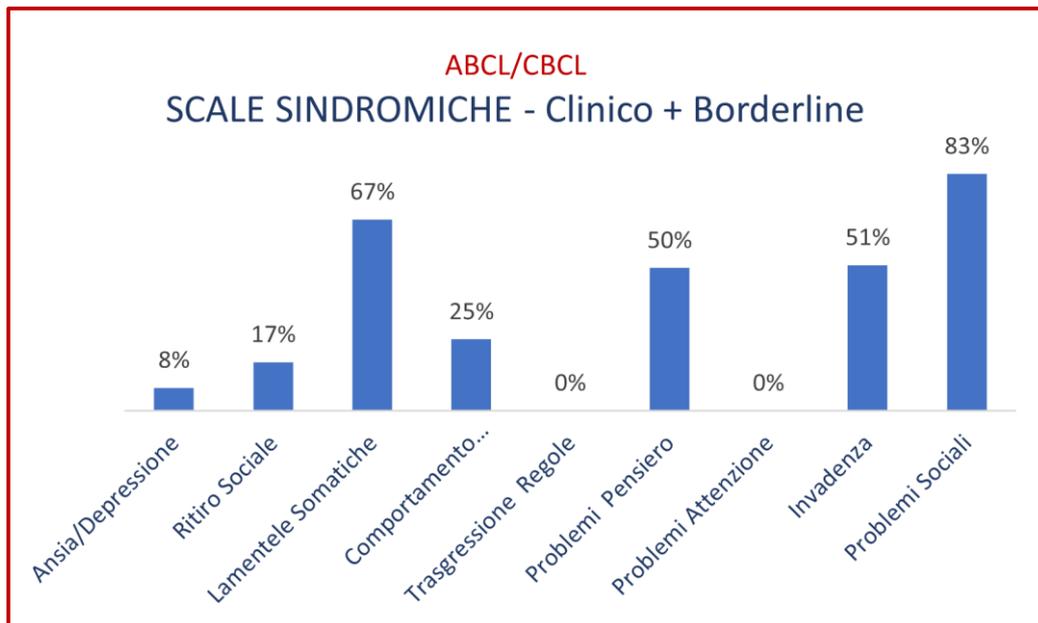


Grafico 11: ABCL/CBCL Scale sindromiche: percentuali di presentazione di valori clinici e borderline sommati insieme.

Abbiamo quindi analizzato i risultati ottenuti nelle **Scale "DSM-Oriented"**. Anche in queste scale, il T-score ha valore nella norma se inferiore a 65 punti sui 100 totali, borderline se tra 65 e 69 e patologico se maggiore o uguale a 70.

Le Scale **"DSM-Oriented"** sono rappresentate da:

- **Problemi Depressivi/Affettivi:** sono presenti con valore patologico in 3 casi su 12 (25%), con T-score medio di 72,7; in 1 caso (8%) il valore è borderline con T-score medio di 67; nei restanti 8 casi (67%) i valori per questa scala risultano nella norma con T-score medio di 58,4. Il valore medio totale del T-score è di 62,6 ($\pm 7,584$) e mediana pari a 62 (50, 76).
- **Problemi di Ansia:** in 2 casi (17%) i valori raggiunti sono patologici con T-score pari a 71,5; valore borderline è presente in 4 casi del campione (33%) con T-score medio di 67,7; nei restanti 6 pazienti (50%) i valori per questa scala sono nella norma con T-score medio di 54,8. Il T-score medio totale è di 61,25 ($\pm 7,653$) e mediana di 63,5 (50, 73).
- **Problemi Somatici:** Problemi somatici clinicamente significativi sono presenti in 6 pazienti su 12 (50%) con T-score pari a 71,5; valori borderline si riscontrano in 1 paziente solo del nostro campione (8%) con T-score di 68; nei restanti 5 casi i valori non risultano patologici (42%), con T-score medio di 55. Il T-score medio totale è di 64,33 ($\pm 8,958$) e mediana di 69 (50, 73).

- **Problemi di Attenzione/Iperattività:** in nessuno dei pazienti del campione è stato riscontrato un problema dell'attenzione o iperattività clinicamente significativo, mentre valori borderline sono presenti in 3 casi (25%) con T-score medio di 65; nei restanti 9 casi, i valori sono nella norma con T-score medio di 55,8. Il valore medio di T-score totale è di 58,17 ($\pm 5,844$) e mediana di 59 (50, 65).
- **Problemi Oppositivo-Provocatori:** si può valutare solo nei minorenni (CBCL). Si è riscontrato valore borderline per questa scala solo in 1 caso sui 6 esaminati, con T-score di 66; nei restanti 5 pazienti il valore rientra nella norma con T-score medio di 52,6. Il T-score medio totale è di 54,8 ($\pm 6,145$) e mediana di 52 (50, 66).
- **Problemi della Condotta:** valutato unicamente nelle CBCL. Nessun caso del nostro campione presenta valori patologici, il valore medio di T-score è di 55,8 ($\pm 5,382$) e mediana di 56 (50, 63).
- **Personalità Evitante:** valutabile solo con ABCL per soggetti sopra i 18 anni. Nei nostri 6 pazienti, nessuno ha valori patologici o borderline per questa scala, il valore medio di T-score è di 52,67 ($\pm 4,131$) e mediana pari a 51 (50, 61).
- **Personalità Antisociale:** valutabile solo con ABCL per soggetti sopra i 18 anni. Nei nostri 6 pazienti, nessuno ha valori patologici o borderline per questa scala, il valore medio di T-score è di 55,17 ($\pm 3,656$) e mediana pari a 56 (50, 60).

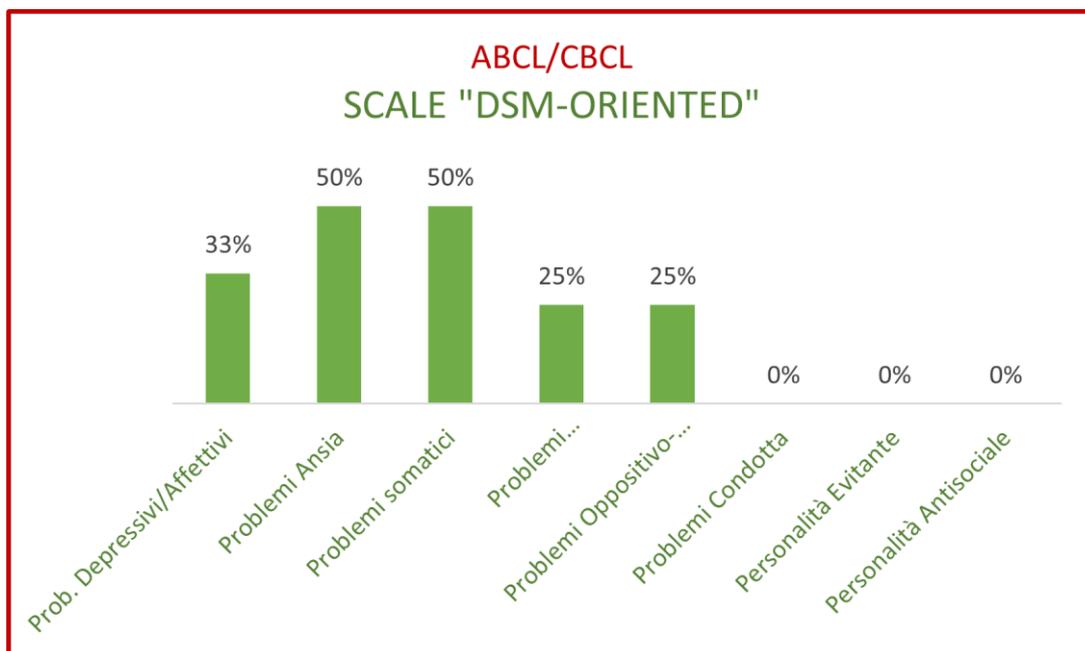


Grafico 12: ABCL/CBCL Scale "DSM-oriented: percentuali di valori clinici e borderline sommati insieme.

ABCL e CBCL permettono di andare poi a valutare anche altre problematiche: **Sluggish Cognitive Tempo**, che si indica la tendenza a sognare ad occhi aperti, ad avere la mente annebbiata, a percepire lentezza del pensiero, con influenza sulla capacità attentiva e **Problemi Ossessivo-Compulsivi**. I valori di T-score di riferimento sono i medesimi di quelle degli altri item precedentemente esposti.

Dall'analisi dei punteggi dell'item **Sluggish Cognitive Tempo** è risultato che valori clinicamente significativi sono presenti in 1 solo paziente su 12 (8%) con T-score di 75, in 3 pazienti su 12 vengono raggiunti valori borderline (25%) con T-score medio di 68, mentre in 8 casi (67%) i valori risultano nella norma con T-score medio di 54,1. Il valore medio di T-score totale è di 59,33 ($\pm 8,627$) e mediana pari a 56,5 (50, 75).

Dall'analisi dei punteggi dell'item **Problemi Ossessivo-Compulsivo** si sono riscontrati valori clinicamente significativi in 2 casi su 12 (17%) con T-score medio di 72,5, valori borderline in 1 solo caso (8%) con T-score di 68 e valori nella norma in 9 pazienti (75%) con T-score medio di 58,4; il valore medio di T-score totale è di 61,58 ($\pm 6,802$) e mediana di 61 (51, 75).

CBCL/ABCL	T-score Media ± SD	T-score Mediana
Problemi Internalizzanti	60,67 ± 7,402	62,5 (41, 70)
Problemi Esternalizzanti	58,92 ± 6,345	59,50 (44, 67)
Problemi Totali	57,92 ± 15,762	64 (21, 73)
Ansia/Depressione	60,08 ± 4,1	60 (50, 66)
Ritiro Sociale	56 ± 7,211	53,5 (50, 70)
Lamentele Somatiche	63,67 ± 8,937	67 (50, 74)
Comportamento Aggressivo	59,83 ± 6,913	57,5 (50, 73)
Trasgressione delle Regole	54,75 ± 3,72	54,5 (50, 60)
Problemi del Pensiero	61,58 ± 9,150	62,5 (50, 75)
Problemi di Attenzione	56 ± 4,306	55,5 (51, 64)
Problemi Sociali	66 ± 3,521	66 (60, 70)
Invadenza	64,5 ± 6,285	65 (56, 74)
Problemi Depressivi/Affettivi	62,67 ± 7,584	62 (50, 76)
Problemi di Ansia	61,25 ± 7,653	63,5 (50, 73)
Problemi Somatici	64,33 ± 8,958	69 (50, 73)
Prob. Attenzione/Iperattività	58,17 ± 5,844	59 (50, 65)
Prob. Oppositivo-Provocatori	54,83 ± 6,145	52 (50, 66)
Problemi Condotta	55,83 ± 5,382	56 (50, 63)
Personalità Evitante	52,67 ± 4,131	51 (50, 61)
Personalità Antisociale	55,17 ± 3,656	56 (50, 60)
Sluggish Cognitive Tempo	59,33 ± 8,627	56,5 (50, 75)
Prob. Ossessivo-Compulsivi	61,58 ± 6,802	61 (51, 75)

Tabella 10: Media e mediana di T-score per gli item di CBCL/ABCL considerati

YGTSS

Abbiamo somministrato il test YGTSS considerando i comportamenti autolesivi ed eterolesivi come tic motori complessi.

Dall'analisi dei dati ottenuti nei diversi item del test, è risultato che:

- **TIC VOCALI:** non risultano presenti in nessuno dei casi del nostro campione

- **TIC MOTORI:** sono presenti in tutti i 13 i casi del nostro campione (100%), con un valore medio di 12,69 ($\pm 2,562$) su 25 punti con mediana pari a 13 (8, 17), quindi anche i soggetti che non presentano agiti auto o eterolesivi presentano almeno un tic motorio, nel senso più comune del termine.

- **COINVOLGIMENTO GLOBALE:** in un range di punteggio compreso tra 0 e 50 punti, il valore medio è risultato di 27,69 ($\pm 12,352$), con mediana pari a 30 (10, 50). 2 pazienti su 13 (15,38%) hanno un Coinvolgimento Globale definito Grave, con tic associati a grave disistima, gravi difficoltà nella vita familiare, determinando restrizioni nella vita sociale. Il 46,15% (6 pazienti su 13) dei pazienti ha invece un Coinvolgimento Globale Moderato, con disistima e chiare difficoltà nella vita familiare, nell'accettazione sociale e nel funzionamento scolastico e lavorativo. Il 23% (3 casi su 13) presenta un grado Medio di Coinvolgimento Globale, con lieve interferenza dei tic in ambito familiare, sociale, scolastico. In 2 pazienti su 13 (15,38%) i tic determinano un Coinvolgimento Globale Minimo, con leggera interferenza nella vita sociale, ambientale, scolastica e lavorativa (cfr. Grafico 15).

- **PUNTEGGIO TOTALE:** il valore medio è risultato essere di 40,3 ($\pm 13,326$) su 100 punti e mediana di 43 (18, 64).

YGTSS	N (%)	MEDIA \pm DS	MEDIANA
TIC MOTORI (0 - 25)	13 (100%)	12,69 \pm 2,562	13 (8, 17)
TIC VOCALI (0 - 25)	0 (0%)	0	0
COINVOLGIMENTO GLOBALE (0 - 50)	13 (100%)	27,69 \pm 12,352	30 (10, 50)

YGTSS – TOT. (0 - 100)	13(100%)	40,38 ± 13,3	43 (18, 64)
------------------------	----------	--------------	-------------

Tabella 11: Media e mediana di T-score per gli item di YGTSS

Abbiamo valutato separatamente anche le 5 variabili prese in considerazione per ottenere il punteggio Tic motori, che sono rappresentate da: Numero, Frequenza, Intensità, Complessità, e Interferenza. Per ciascuna variabile può essere assegnato un punteggio tra 0 e 5, in un ordine crescente di gravità; abbiamo analizzato con quale frequenza vengono scelti i diversi punteggi (cfr. Tab. 14)

- Per quanto riguarda la variabile **Numero**, il valore medio ottenuto in un range compreso tra 0 e 5 è stato di 2,23. Il 61,5% dei nostri pazienti (8 su 13) presenta 2 -5 Tic, ben distinti tra loro. Nel 30,7% dei nostri pazienti i Tic risultano in numero >5, mentre solo 1 paziente (7,69%) presenta 1 tic singolo.
- Il valore medio per la variabile **Frequenza** è risultato essere 2,15 (range 0 - 5); in 9 pazienti su 13 (69,2%) i tic motori si presentano Occasionalmente, sono presenti quotidianamente ma ci sono intervalli liberi da tic, con accessi occasionali. Nel 23% dei pazienti i tic si presentano Frequentemente, con intervalli liberi presenti ma di durata non superiore alle 3 ore e con accessi regolarmente presenti. Solo in 1 paziente (7,69%) i tic si presentano Raramente, non tutti i giorni.
- Per quanto riguarda la variabile **Intensità**, in 2 pazienti (15,38%) risulta essere Grave, con tic violenti ed esagerati, che richiamano l'attenzione. In 4 pazienti (30,76%) l'intensità risulta Marcata, con tic più intensi dei gesti volontari e con carattere "esagerato", richiamando l'attenzione per le loro caratteristiche. In 5 pazienti su 13 (38,4%) l'Intensità risulta Moderata, quindi di intensità superiore ai gesti volontari, richiamano l'attenzione per la loro intensità. In 2 pazienti su 13 (15,38%), infine, l'Intensità risulta Media, con tic non più intensi di movimenti volontari. Il valore medio di questa variabile è risultato esser di 3,46 (range 0 - 5).
- Nella variabile **Complessità**, in 1 solo paziente è risultata Nessuna, con la presenza di soli Tic semplici; in 3 pazienti su 13 (23%) la Complessità è risultata media con alcuni tic chiaramente complessi; in 5 casi la è invece risultata Moderata con alcuni tic complessi difficili da mascherare. In 3 casi (23%) la Complessità è stata definita Marcata, con tic

complessi, ad accessi difficilmente mascherabili, inusuali, inappropriati e strani. Solo in 1 caso (7,69%) la Complessità è stata definita Grave. . Il valore medio di questa variabile è risultato esser di 2,9 (range 0 - 5).

- Infine , per la variabile **Interferenza**, il valore medio riscontrato è stato di 2,38 (range 0 - 5): 3 pazienti su 13 (23%) hanno indicato come Minima l'interferenza dei tic; 4 pazienti (30,76%) hanno segnalato un'Interferenza Media; ancora un altro 30,76% di pazienti (4 su 13) ha segnalato Interferenza Moderata, con tic che quando presenti interrompono frequentemente la fluenza dei comportamenti; infine 2 pazienti su 13 (15,38%) ha segnalato Interferenza Marcata dei tic sul comportamento e sulle azioni.

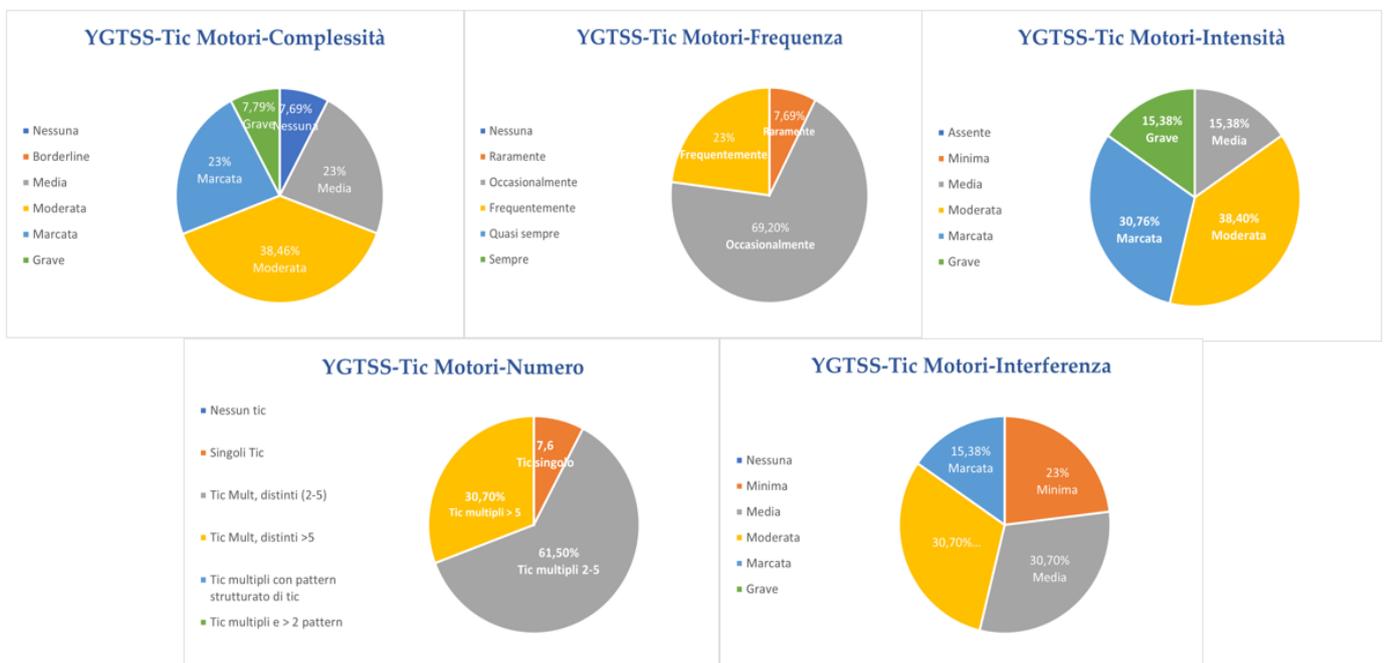


Grafico 13: YGTSS – Tic Motori-frequenza per ciascuna variabile.

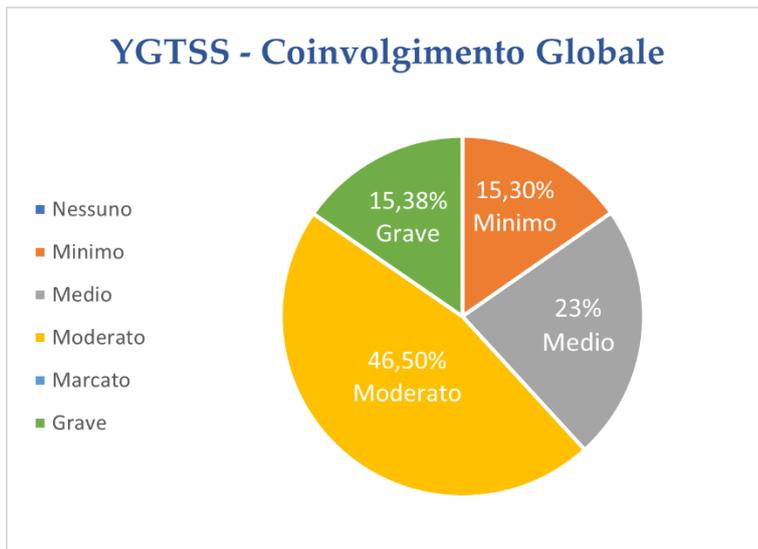


Grafico 14: YGTSS – Coinvolgimento Globale

Correlazioni statisticamente significative

Tra gli obiettivi del nostro studio vi era quello di andare a valutare la presenza di eventuali correlazioni tra gli aspetti neurologici, in particolare la gravità della distonia e del grado di disabilità, con gli aspetti emotivo-comportamentali e con la presenza di tratti ossessivo-compulsivi. Per valutare tale correlazione è stato utilizzato l'indice di correlazione di Spearman; tutti i p-value sono stati calcolati utilizzando test a due code, è stato considerato statisticamente significativo un p-value inferiore a 0.05.

- Dall'analisi effettuata, la **Barry-Albright Dystonia Scale** non ha presentato correlazione statisticamente significativa con nessuna delle scale con cui è stata comparata (BFM-Disability Scale, CYBOCS/YBOCS totale e subitem, YGTSS totale e subitem, item di ABCL/CBCL).
- Relativamente alla **Burke-Fahn-Marsden Disability Scale**, non sono state riscontrate correlazioni statisticamente significative con la scala Barry- Albright Disability Scale, con CYBOCS/ YBOCS totale e suoi item, ne' con YGTSS e suoi item. Confrontandola con i diversi item considerati di ABCL e CBCL, è stata trovata una correlazione negativa statisticamente significativa con gli item Ansia/Depressione (T-score) con $r = - 0,76$ e $p = 0,004$ e Sluggish Cognitive Tempo con $r = - 0,73$ e $p = 0,007$ (Tab. 11), a indicare che i pazienti con minore livello di disabilità, con minore compromissione generale, presentano livelli di Ansia/Depressione e tendenza a sognare ad occhi aperti più elevati, a nostro parere per possibile maggiore consapevolezza della patologia.

- Non sono state trovate correlazioni statisticamente significative tra **YGTSS e suoi item** e Barry-Albright Dystonia Scale e Burke-Fahn Disability Scale. Dall'analisi tra i risultati di YGTSS e ABCL e CBCL, è stata trovata correlazione statisticamente significativa tra il punteggio totale di YGTSS e gli item Problemi di Attenzione e Iperattività ($r = 0,71$ e $p = 0,01$) e Problemi della Condotta ($r = 0,93$ e $p = 0,008$); la stessa correlazione positiva è stata riscontrata tra il subitem di YGTSS Coinvolgimento Globale e Problemi di Attenzione e Iperattività ($r = 0,63$ e $p = 0,03$) e Problemi della Condotta ($r = 0,88$ e $p = 0,02$). Confrontando YGTSS e CYBOCS/YBOCS è risultata, come immaginabile, una correlazione positiva tra YGTSS-Tot. e CYBOCS/YBOCS Tot. ($r = 0,71$ e $p = 0,006$), inoltre è stata riscontrata correlazione positiva tra CYBOC/YBOCS Tot. e gli item di YGTSS Tic motori ($r = 0,55$ e $p = 0,05$) e Coinvolgimento Globale ($r = 0,61$ e $p = 0,03$) (Tab. 12).
- Per quanto riguarda **CYBOCS e YBOCS**, non è risultata alcuna correlazione significativa con Burke-Fahn Disability Scale, o con Barry Albright. Come suddetto, dal confronto CYBOCS/YBOCS e YGTSS sono state trovate correlazioni positive tra i valori totali di entrambi i test e tra il valore totale di CYBOCS e gli item Tic motori e Coinvolgimento Globale di YGTSS (valori riportati al punto precedente). Dal confronto con ABCL/CBCL, è stata riscontrata una correlazione positiva tra CYBOCS/YBOCS Tot. e gli item Problemi del pensiero ($r = 0,58$ e $p = 0,05$), Invadenza ($r = 0,81$ e $p = 0,05$), Problemi di Attenzione e Iperattività ($r = 0,75$ e $p = 0,005$), Problemi Ossessivo-Compulsivi ($r = 0,58$ e $p = 0,05$); considerando l'item Ossessioni, sono state riscontrate correlazioni con l'item Problemi Ossessivo-Compulsivi ($r = 0,62$ e $p = 0,03$); considerando l'item Compulsioni si sono ritrovate correlazioni con gli item Problemi del Pensiero ($r = 0,62$ e $p = 0,03$), Problemi Sociali ($r = 0,91$ e $p = 0,01$), Problemi Somatici ($r = 0,61$ e $p = 0,04$), Problemi di Attenzione e Iperattività ($r = 0,77$ e $p = 0,003$) e Problemi Oppositivo-Provocatoria ($r = 0,97$ e $p = 0,001$) (Tab. 13).

Di seguito le tabelle che riassumono correlazioni statisticamente significative e relativi valori riscontrati dall'analisi dei test somministrati.

Correlazioni BFM - DISABILITY		
	<i>r</i>	<i>p-value</i>
<i>ABCL/CBCL: Ansia/Depressione</i>	- 0,76	0,004
<i>ABCL/CBCL: Sluggish Cognitive Tempo</i>	- 0,73	0,007

Tabella 12: Correlazioni statisticamente significative BFM-Disability

Correlazioni YGTSS		
	YGTSS - Tot	
	<i>r</i>	<i>p-value</i>
<i>ABCL/CBCL: Prob. Attenzione- Iperattività</i>	0,71	0,01
<i>ABCL/CBCL: Prob. Condotta</i>	0,93	0,008
<i>CYBOCS/YBOCS Tot.</i>	0,71	0,006
	TIC MOTORI	
	<i>r</i>	<i>p-value</i>
<i>CYBOCS/YBOCS Tot.</i>	0,55	0,05
	COINVOLGIMENTO GLOBALE	
	<i>r</i>	<i>p-value</i>
<i>ABCL/CBCL: Prob. Attenzione- Iperattività</i>	0,63	0,03
<i>ABCL/CBCL: Prob. Condotta</i>	0,88	0,02
<i>CYBOCS/YBOCS Tot.</i>	0,61	0,03

Tabella 13: Correlazioni statisticamente significative YGTSS

Correlazioni CYBOCS/YBOCS		
	CYBOCS - Tot	
	<i>r</i>	<i>p-value</i>
<i>ABCL/CBCL: Prob. Pensiero</i>	0,58	0,05
<i>ABCL/CBCL: Invadenza</i>	0,81	0,05
<i>ABCL/CBCL: Prob. Attenzione- Iperattività</i>	0,75	0,005
<i>ABCL/CBCL: Prob. Ossessivo-Compulsivi</i>	0,58	0,05
<i>YGTSS - Tot.</i>	0,71	0,006
<i>YGTSS - TIC motori</i>	0,55	0,05
<i>YGTSS - Coinvolgimento globale</i>	0,61	0,03
	OSSESSIONI	
	<i>r</i>	<i>p-value</i>
<i>ABCL/CBCL: Prob. Ossessivo-Compulsivi</i>	0,62	0,03
	COMPULSIONI	
	<i>r</i>	<i>p-value</i>
<i>ABCL/CBCL: Prob. Pensiero</i>	0,62	0,03
<i>ABCL/CBCL: Prob. Sociali</i>	0,91	0,01
<i>ABCL/CBCL: Prob. Somatici</i>	0,61	0,04
<i>ABCL/CBCL: Prob. Attenzione- Iperattività</i>	0,77	0,003
<i>ABCL/CBCL: Prob. Oppositivo-Provocatori</i>	0,97	0,001

Tabella 14: Correlazioni statisticamente significative CYBOCS/YBOCS

2.4. DISCUSSIONE

Il nostro studio si è focalizzato sulla descrizione neurologica, con particolare attenzione al disturbo del movimento, e sulla descrizione del fenotipo emotivo-comportamentale, di una coorte di pazienti con Sindrome di Lesch-Nyhan, con lo scopo di permettere una migliore conoscenza della malattia e per meglio comprendere la natura del disturbo comportamentale, che appare unico nella sua presentazione.

Il campione di pazienti descritti in questo studio rappresenta un nutrito contributo casistico, data l'estrema rarità della sindrome. L'età media del nostro studio risulta essere 21,4 anni, compresa tra 6 e 47 anni. Altri autori hanno esaminato pazienti affetti con età compresa tra 4,2 e 18,7 anni [18], tra 2 e 38 anni Jinnah et al, 2006 [5] e tra 3 e 65 anni Jinnah et al, 2010 [4].

L'età media d'esordio della malattia è risultata essere di 10,5 mesi, in un range compreso tra 0 e 42 mesi, comparabile a quella dello studio di Madeo del 2019 [18] ma lievemente più alta rispetto allo studio di Jinnah del 2006 che indicava come età media d'esordio i 6 mesi [5]. L'età media alla diagnosi risulta essere di 4 anni (mediana di 3 anni e 8 mesi), compresa tra 5 mesi e 144 mesi, senza sostanziali differenze rispetto ai precedenti studi [18].

Come nei precedenti studi [18], anche nella nostra casistica si è confermata l'assenza, tra i sintomi d'esordio, delle problematiche comportamentali tipiche della LND o di movimenti involontari, a conferma che anche in loro assenza si può sospettare la malattia. I sintomi di esordio più comuni da noi rilevati sono stati l'ipotonia, nel 54% dei casi, e i problemi renali (che includevano insufficienza renale, coliche renali e cristalli arancioni nelle urine) nel 23% dei nostri pazienti, mentre ipertonia periferica nel 15% dei casi e ritardo motorio nell'8%. Lo studio di Madeo del 2019, che valuta 66 pazienti con LND, ha riscontrato una frequenza leggermente maggiore (67%) di ipotonia come sintomo d'esordio, ipertonia nel 23%, problemi renali nel 9,8% circa dei pazienti, mentre nello studio di Jinnah e al del 2006 [5] viene indicato il ritardo motorio come primo segno di malattia nella maggior parte dei soggetti LND.

Tra le manifestazioni caratteristiche della malattia, il nostro studio conferma la presenza di disfagia in circa la metà dei pazienti [18], in circa un quarto dei casi di livello grave, tale da richiedere enterostomia, come evidenziato anche dallo studio di Jinnah del 2006 [5].

L'epilessia è risultata più frequente nel nostro studio rispetto agli studi precedenti (38% vs 13,3%) [18], in tutti i casi è risultata essere generalizzata e ben controllata dal trattamento farmacologico.

Nel nostro studio si conferma la presenza di disturbi del sonno, ma in percentuali minore rispetto a studi precedenti (23% vs 85%) [18]; anche nella nostra casistica si confermano i risvegli frequenti come disturbo del sonno più comune.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, anche il nostro studio conferma, come gli studi precedenti, il ricorso a una politerapia farmacologica, sintomatica, utilizzata per il controllo dell'ipeuricemia, della distonia e della sintomatologia comportamentale [8]. Confermiamo che nessun farmaco è risultato risolutivo nel controllo del disturbo del movimento, mentre sono stati ottenuti parziali benefici nel controllo della sintomatologia. Il baclofene, come da precedenti studi [18], è risultato essere il trattamento farmacologico più utilizzato per la distonia (77%), nel 23% dei pazienti viene utilizzata la pompa intratecale al baclofene, con descritto miglioramento, seppur parziale, della distonia. L'eperisone cloridrato, assunto da un paziente della nostra coorte, non sembra dare risultati soddisfacenti e il paziente ha riferito peggioramento della sintomatologia. Gabapentin viene utilizzato dal 30% dei pazienti della nostra coorte, in una percentuale maggiore rispetto a studi precedenti [18]. Nessuno dei nostri pazienti ha riportato di essere stato sottoposto a intervento di Deep Brain Stimulation o a periodica inoculazione di tossina botulinica, pertanto non possiamo esprimerci sul risultato di tali interventi, che alcuni studi indicano come migliorativi sia sulla distonia che sul disturbo comportamentale [42] [57]. Le benzodiazepine (BDZ) risultano tra i farmaci più utilizzati nella nostra casistica, assunte dal 69% dei pazienti per alleviare sia i sintomi neurologici che quelli emotivo-comportamentali; studi precedenti indicano percentuali di utilizzo minori [5] o maggiori [18] ma comprese tra il 43% e oltre 80%, pertanto la nostra casistica appare comparabile con quelle di precedenti studi.

Nella nostra casistica, l'utilizzo di neurolettici è stato riservato a pazienti con comportamenti autolesivi di gravità tale da rendere necessaria l'estrazione dentaria; tra i neurolettici viene utilizzato solamente il risperidone, nel 23% dei pazienti, con riferito beneficio solo parziale sulla sintomatologia. Studi precedenti, che considerano casistica non solo nazionale, indicano maggiore frequenza di utilizzo di antipsicotici tipici, non usati dai nostri pazienti, e minor frequenza di utilizzo di neurolettici atipici [18] [5].

Il 23% dei nostri pazienti utilizza, in aggiunta ad altri farmaci miorilassanti, S-adenosilmetionina (SAM), con parziale beneficio sulla sintomatologia motoria e comportamentale, confermando i risultati ottenuti da precedenti studi sull'utilizzo SAM [84] [18].

L'utilizzo di antidepressivi (mirtazapina, trazodone, sertralina) nella nostra casistica risulta decisamente meno frequente rispetto a studi precedenti: nel nostro studio solo 2 pazienti (15%) ne fanno uso, peraltro utilizzando più di un farmaco antidepressivo contemporaneamente; studi precedenti indicano l'uso di antidepressivi in circa un quarto dei pazienti studiati [18] [5].

Analizzando il disturbo motorio, con particolare attenzione al disturbo del movimento, anche il nostro studio conferma che neurologicamente i pazienti con LND presentano un quadro di ipotonia con distonia sovrapposta. La distonia appare essere presente nel 100% dei nostri pazienti, confermando il risultato dell'importante studio di Jinnah del 2006 [5]; discinesie (coreoatetosi e ballismo) sono state rilevate nel 54% dei casi, risultato equiparabile allo studio di Jinnah [5], mentre lo studio retrospettivo di Madeo del 2019 [18] indica una frequenza decisamente maggiore di discinesie (96%): questa differenza potrebbe essere legata al fatto che nel presente studio e nello studio di Jinnah del 2006 i pazienti sono stati direttamente valutati con esame neurologico, con particolare attenzione al disturbo del movimento, mentre nel completo studio retrospettivo di Madeo et al. [18] i dati sono stati acquisiti dai genitori o dalle cartelle cliniche e non con valutazione diretta.

Per valutare quantitativamente la distribuzione e la gravità della distonia abbiamo utilizzato la Barry-Albright Distonia Scale (BAD), che ci ha permesso di rilevare uno score medio di 21/32 punti \pm 6,019, con mediana di 22 (8,28), valori che indicano intensità medio-grave della distonia; potrebbe essere utile rivalutare i pazienti nel tempo, utilizzando la stessa scala di valutazione, per valutare l'andamento del disturbo motorio nel tempo. Analizzando gli item della BAD separatamente, si evince che nella nostra coorte la distonia risulta pressoché sempre generalizzata, il distretto meno colpito risulta essere quello oculare sia come frequenza che come intensità, mentre la distonia del tronco e dei 4 arti risulta essere una costante nei pazienti con LND, con valori di distonia moderato-grave. Il 100% dei pazienti inoltre presenta distonia del distretto oro-buccale, con intensità variabile: tale dato rende ragione della presenza della disartria, che nella nostra casistica è risultata essere presente nel 100% dei casi, risultato equivalente a precedenti studi [5] [18]; il livello di gravità della disartria è risultato essere moderato nello studio di Madeo et al

[18] nell'81% dei casi e grave solo nel 19% dei pazienti, mentre nella nostra casistica la disartria è grave in oltre il 60% dei pazienti, nel 23% si ha completa anartria. Alcuni pazienti adulti o i loro genitori hanno sottolineato un peggioramento nel corso del tempo sia della disartria che del disturbo motorio, in particolare della distonia; un paziente adulto, in particolare, ha segnalato di aver perso la capacità di deambulare autonomamente, dovendo da qualche anno utilizzare la sedia a rotelle per gli spostamenti. Queste segnalazioni ci hanno fatto interrogare riguardo alla possibilità che la LND, per definizione non considerata patologia neurodegenerativa, possa evolvere negativamente nel tempo. Per analizzare tali aspetti potrebbe essere utile in futuro studiare l'evoluzione nel tempo del disturbo motorio e della disartria, valutandone un eventuale peggioramento.

L'utilizzo della scala BFM_Disability Scale ci ha permesso di quantificare numericamente il grado di compromissione funzionale nei pazienti con LND; dall'analisi della BFM-Disability abbiamo ottenuto uno score medio di 23,7/30 con mediana di 25, ad indicare un'importante compromissione funzionale dei pazienti. Sorprendentemente l'analisi statistica non ha messo in luce correlazioni statisticamente significative tra la BAD e la BFM Disability Scale, come se non vi fosse correlazione tra il grado di distonia e il grado di compromissione funzionale: possibili spiegazioni possono essere o il numero troppo esiguo di pazienti del campione oppure si può pensare che la compromissione funzionale non sia unicamente correlata alla distonia ma anche alla disabilità intellettiva, presente seppur a livelli moderati nella LND (ma non considerata nel presente studio) e alla presenza di agiti auto ed eterolesivi che richiedono che numerosi dei nostri pazienti siano contenzionati quasi costantemente, aumentando la gravità della compromissione funzionale indipendentemente dalla distonia.

Dalla valutazione neurologica, inoltre, sono emerse alterazioni del tono muscolare a riposo, rappresentate da ipotonia nel 61% dei nostri pazienti, spasticità nel 30,7% dei pazienti e rigidità nell'8%, mentre lo studio di Jinnah indica una frequenza lievemente maggiore per l'ipotonia (75%) e per la rigidità (13,6%), e lievemente inferiore per la spasticità (22,7%) [5]. Lo studio di Madeo et al. [18] ha riscontrato maggiore frequenza della spasticità, indicata essere presente in poco meno della metà dei casi esaminati (42,9%). Nella valutazione neurologica dei nostri pazienti si sono riscontrati anche segni piramidali – clono e iperreflessia- nel 46% dei pazienti, con una frequenza

maggiore rispetto a quella rilevata da Jinnah et al. [5], che indicava la presenza di clono nel 31,8% e di iperreflessia nel 20,4%.

In sintesi, il nostro studio conferma che le manifestazioni neurologiche della LND sono rappresentate prevalentemente da ipotonia con un quadro di distonia generalizzata di intensità moderata/grave sovrapposta, a cui possono variamente associarsi discinesie e segni piramidali. La compromissione distonica del distretto oro-buccale è di entità tale da determinare disartria di grado variabile, frequentemente grave, nella maggior parte dei pazienti.

Per quanto riguarda gli aspetti comportamentali della malattia, dalla raccolta anamnestica con i caregivers, il comportamento autoaggressivo, tratto distintivo di malattia, è risultato essere presente al momento dello studio nell'85% dei nostri pazienti, mentre altri studi indicano la presenza nel 100% dei casi [18]. Tale risultato può essere dovuto al fatto che alcuni dei nostri pazienti hanno sperimentato comportamenti autolesivi in passato, ma di lieve entità e in breve tempo gestiti dai caregiver con il temporaneo utilizzo di mezzi di contenimento e con apposite modifiche dell'ambiente, in modo da evitare la possibilità che il paziente sperimentasse ancora il comportamento autolesivo, col risultato che, in pochi casi, tali comportamenti non si sono ripresentati.

Mezzi di contenimento sono risultati essere utilizzati al momento dello studio nel 77% dei casi, mentre altri studi [18] indicano percentuali più elevate (94%); anche in questo caso, il risultato sembra essere correlato al fatto che per alcuni pazienti della nostra coorte, che avevano sperimentato comportamenti autoaggressivi di entità lieve, i mezzi di contenimento sono stati utilizzati solo temporaneamente e in seguito progressivamente tolti, pertanto al momento dello studio non ne facevano più uso. Il nostro studio ha rilevato che circa la metà dei pazienti utilizza bite per evitare agiti autolesivi a carico del distretto orobuccale, più di un quarto dei pazienti è andato incontro ad estrazione dentaria parziale o totale, mentre i mezzi di contenimento più utilizzati risultano essere pettorine e cinturini per legare polsi o caviglie, confermando studi precedenti [18]. Dai colloqui con i genitori o i caregivers è emerso, come descritto in letteratura, che i pazienti stessi chiedono di essere contenuti o comunque appaiono più ansiosi e agitati se non sono contenuti o se i mezzi di contenimento non sono ben posizionati, a suggerire la natura egodistonica di tali comportamenti.

Precedenti studi prendono in considerazione l'impulsività tipica dei pazienti con LND, riscontrandola in circa l'80% dei pazienti, ma senza focalizzarsi precisamente sulla frequenza degli agiti eteroaggressivi, che nel nostro studio sono risultati essere presenti, dalla raccolta anamnestica, in oltre la metà dei soggetti (54%).

Questi dati in realtà cambiano se al posto della raccolta anamnestica viene utilizzato uno strumento standardizzato quale la BPI, che è stato sottoposto ai medesimi caregiver che hanno fornito i dati clinici. La BPI è uno strumento che permette di valutare 52 comportamenti problematici suddividendoli in autolesivi, eterolesivi e stereotipati. Dall'analisi dei dati raccolti è emerso che almeno un comportamento autolesivo tra quelli considerati dalla BPI è presente nel 91,6% del nostro campione (dato che si avvicina maggiormente allo studio di Madeo [18]); almeno un comportamento eteroaggressivo, fisico o verbale, è presente nel 91,6% dei pazienti, dato che si discosta molto dal 54% ottenuto con la sola raccolta anamnestica; questa differenza sottolinea l'importanza di utilizzare uno strumento standardizzato, che vada ad indagare anche aspetti che i caregiver potrebbero tralasciare. Il dato meno atteso è che l'83,3% dei soggetti presenta almeno un comportamento stereotipato, a sottolineare come nel fenotipo comportamentale della LND anche questa caratteristica debba essere considerata. Tra i comportamenti autoaggressivi, i più frequentemente rappresentati sono risultati essere "mordersi" (bocca, labbra, dita o altri distretti corporei) presente nel 50% dei pazienti, dato paragonabile a quello riscontrato nello studio di Robey et al., focalizzato sugli agiti autoaggressivi nella LND [86], mentre lo studio di Madeo [18] riporta percentuali maggiori (71,4%), e "digrignare i denti", anch'esso presente nel 50% dei pazienti e raramente sottolineato in altri studi. Come riscontrato anche in precedenti studi, sono frequenti il "colpirsi parti del corpo" (42%) o "colpire la testa" (33%). Anche "vomitare e ruminare", inteso come agito autolesivo e non come sintomo gastrointestinale, risulta essere presente in un terzo del nostro campione. Tra i comportamenti eteroaggressivi, i più frequenti sono risultati quelli fisici quali "afferrare e tirare gli altri" (67% dei casi), dare calci e mordere (in oltre il 50% rispettivamente).

Tra i comportamenti stereotipati si ritrovano frequentemente quello di "urlare e gridare" (58%), "movimenti ripetitivi del corpo" (42%) e "ruotare la testa" (42%).

La BPI è stata utilizzata per valutare anche quanto l'utilizzo di mezzi di contenimento sia in grado di ridurre in frequenza e in intensità i comportamenti problematici: dall'analisi dei dati è risultato

che l'utilizzo dei mezzi di contenimento è in grado di ridurre di oltre il 60% sia in frequenza che in intensità, ma non di azzerare, i comportamenti autolesivi e quelli stereotipati; ancora maggiore è la riduzione in frequenza e intensità dei comportamenti eteroaggressivi, che arriva all'80%.

Se andiamo ad analizzare i valori medi di frequenza e intensità, con o senza mezzi di contenimento, per i Comportamenti Autolesivi, Stereotipati, Aggressivi e il punteggio medio totale, vediamo però che, sorprendentemente, i valori sono molto bassi, mentre ci saremmo aspettati valori elevati dal momento che il disturbo comportamentale della LND viene descritto come pervasivo e debilitante per la maggior parte dei pazienti. Questo risultato può essere dovuto al fatto che il test deve essere compilato tenendo conto dei comportamenti problematici occorsi nelle ultime 4 settimane: la maggior parte dei pazienti presenta un pattern di pochi comportamenti autolesivi/eteroaggressivi/stereotipati; in media i soggetti presentano 3 comportamenti aggressivi nello stesso periodo (su un totale di 15), 5,5 comportamenti stereotipati (su un totale di 25) e 4,8 comportamenti eteroaggressivi (su un totale di 12). Essendo numericamente pochi, pur se di intensità e frequenza elevate, il punteggio medio totale risulterà basso. Questi dati trovano conferma anche nell'analisi del test YGTSS, in cui si osserva che la maggior parte dei pazienti presenta un numero di comportamenti auto/eteroaggressivi (assimilati a tic motori complessi) in numero di 2-5 durante un certo arco temporale, come verrà più largamente discusso in seguito.

Da questa analisi appare chiaro che, sebbene la BPI possa essere utile per indagare la presenza di comportamenti problematici, anche meno comuni, e per valutarne l'andamento nel tempo, non riesce a quantificare correttamente l'intensità e la frequenza media dei comportamenti, che appare sottostimata dal test.

Dai colloqui con i caregivers è risultato evidente, così come confermato da precedenti studi [31], che i comportamenti problematici della LND non risultano intenzionali, ma non possono nemmeno definirsi completamente involontari dal momento che i genitori stessi riferiscono che, talvolta, i soggetti affetti tentano di controllare i comportamenti, talora riuscendovi.

I comportamenti vengono vissuti sempre come egodistonici, procurano disagio e angoscia nel paziente, potendo così ricordare le compulsioni, definite come comportamenti o azioni mentali che un individuo si sente in obbligo di compiere, di solito messe in atto in risposta ad un'ossessione o a uno stato emotivo negativo.

Abbiamo pertanto deciso di somministrare l'intervista semistrutturata YBOCS/CYBOCS nei nostri pazienti, per cercare la possibile presenza di ossessioni e considerando i comportamenti auto ed eteroaggressivi quali compulsioni.

Effettivamente in oltre la metà dei nostri pazienti (54%) sono state riscontrate ossessioni, perlopiù di tipo aggressivo o di contaminazione, in un solo caso a contenuto sessuale, ma con un punteggio medio di 4,15 su un totale di 20, a indicare che tali tratti ossessivi non risultano, in media, essere gravi in termini di frequenza e di intensità. "Compulsioni", dove per compulsioni intendiamo gli agiti autoaggressivi ed eteroaggressivi, sono risultate essere presenti nel 77% dei pazienti, in soli 2 casi è stata riscontrata una compulsione che non fosse un agito auto o eteroaggressivo (consisteva nel dover quotidianamente ripetere una lista di autoveicoli e vestirsi/svestirsi con una determinata sequenza). In media il punteggio delle compulsioni è risultato essere maggiore di quello delle ossessioni, con un valore di 8,08/20, ad indicare che frequenza, intensità e compromissione funzionale derivanti dalle compulsioni sono quelle più rilevanti. Tratti ossessivo-compulsivi significativi clinicamente si sono ritrovati nel 69% dei nostri pazienti, solo nell'8% di entità severa, in nessun caso di entità grave; valori subclinici invece si sono riscontrati nel 31% dei pazienti. Pertanto dall'analisi effettuata non sembra possibile parlare dell'effettiva presenza di un disturbo ossessivo-compulsivo nella sindrome di Lesch-Nyhan, i comportamenti-problema non sembrano correlati a pensieri ossessivi, sebbene mantengano il carattere egodistonico e la parziale volontarietà che caratterizza le compulsioni. Il riscontro di ossessioni in circa la metà dei pazienti ci fa supporre che tratti ossessivo-compulsivi possano comunque rientrare nel quadro psicopatologico della malattia; studi futuri su una più ampia casistica di soggetti potranno meglio delineare tali aspetti.

Come già esposto, i comportamenti auto ed eteroaggressivi della LND possono ricordare per molti versi i tic motori complessi, spesso evidenti nella Sindrome di Tourette, in cui, nei casi più gravi, possono essere presenti anche comportamenti autoaggressivi [85]. I tic vengono definiti come gesti, suoni, movimenti, rapidi, ricorrenti, stereotipati, parzialmente controllabili dalla volontà, che il soggetto compie in risposta a una sensazione di urgenza o di tensione e che alleviano tale precedente sensazione. In questi termini si possono notare le somiglianze dei disturbi comportamentali della LND con i tic motori complessi, nonostante venga a mancare il carattere

“egosintonico” tipico dei tic; al contrario, nella LND i pazienti sperimentano angoscia e shock dopo aver compiuto un’azione autolesiva [31].

Dalla somministrazione della YGTSS, che valuta la presenza e la gravità non solo dei tic ma anche della compromissione funzionale del soggetto a causa del disturbo, è emerso che nella nostra casistica non risultano presenti tic vocali, mentre tic motori, intesi sia come comportamenti auto ed eteroaggressivi sia come tic nel senso più comune del termine, sono presenti nel 100% dei nostri pazienti, quindi anche nei soggetti che non presentano agiti auto ed eteroaggressivi.

I tic motori risultano avere un punteggio medio di 12,69 su un totale di 25 punti. Quando si vanno ad analizzare le 5 variabili prese in considerazione per ottenere il punteggio Tic Motori, rappresentate da Numero, Frequenza, Intensità, Complessità, e Interferenza, si vede che oltre la metà dei nostri pazienti presenta un numero di tic motori compreso tra 2 e 5 (quindi nel nostro caso comportamenti autolesivi o eterolesivi), ben distinti, in nessun caso i comportamenti/tic si presentano in sequenze o pattern tipici; i genitori hanno confermato che i comportamenti solitamente si presentano con le medesime caratteristiche per un certo periodo, per poi cambiare successivamente.

Per quanto riguarda la Frequenza, il dato più eclatante è che in quasi il 70% del nostro campione i Tic motori/comportamenti problematici, si presentano Occasionalmente, ossia quotidianamente ma con intervalli liberi da tic, con accessi occasionali, nel 23% dei casi invece la frequenza è maggiore con intervalli liberi da tic motori/comportamenti problematici di più breve durata (non oltre le 3 ore). Nonostante la frequenza non sia drammatica, l’Intensità dei comportamenti risulta Grave in oltre il 15% dei pazienti, in quasi il 70% del nostro campione risulta Marcata/Moderata, a indicare che quando presenti i comportamenti sono estremamente intensi e violenti; l’Interferenza dei tic motori/comportamenti problematici sulla fluenza dell’attività a cui il soggetto si sta dedicando risulta pertanto Media/Moderata nel 61,5% dei pazienti, mentre è Marcata nel 15% dei pazienti circa, con tic e comportamenti che interrompono frequentemente la fluenza delle attività.

Dalla valutazione dell’item Coinvolgimento Globale, si è evidenziato che i tic motori, come sopra definiti, determinano una compromissione funzionale in tutti i pazienti, con valore medio di 30/50, che corrisponde a “coinvolgimento moderato”, che causa cioè franca disistima, chiare difficoltà nella vita familiare, nell’accettazione sociale e nel funzionamento scolastico e lavorativo.

Il test YGTSS ha messo in evidenza non solo che tic motori sono presenti anche nei pazienti che non hanno comportamenti auto o eterolesivi, facendo ipotizzare che il disturbo da tic possa essere presente nel fenotipo psicopatologico dei soggetti con LND, ma anche che i comportamenti problematici, pur quando a frequenza ridotta, determinano un'importante compromissione funzionale nel soggetto, perché di intensità e complessità tali da interferire con la vita quotidiana del paziente.

A nostro parere il test YGTSS, quindi, sembra più adatto rispetto alla CYBOCS per quantificare e valutare la presenza e l'intensità del disturbo comportamentale tipico della LND, proprio perché questo sembra avvicinarsi maggiormente ai tic complessi; risulta comunque chiaro che nessuno dei due test utilizzati si adatta completamente al disturbo, che rimane unico nel suo genere e che, come ben definisce il lavoro di Robey e Balboni [82], ancora non trova nella terminologia medica e più generalmente nel vocabolario, un termine in grado di descriverlo. Per l'unicità e peculiarità delle sue caratteristiche, ci sentiamo di avallare la proposta dello studio di Bozano e al [31] di indicare il disturbo comportamentale della LND proprio col termine "comportamento-LND".

Vista l'unicità delle sue caratteristiche, sarebbero necessarie scale apposite per poter valutare il "comportamento-LND"; i risultati ottenuti dal nostro studio, utilizzando scale note e validate, possono essere punto di partenza proprio per la creazione di scale dedicate alla LND.

In sintesi, comunque, possiamo affermare che nei soggetti con LND la frequenza di agiti auto ed eteroaggressivi è la stessa, che i comportamenti stereotipati possono essere considerati tra le caratteristiche della malattia e che in media i soggetti con LND presentano un numero ristretto di comportamenti problematici, che nella maggior parte dei casi si presentano quotidianamente, con intervalli lunghi liberi dalla sintomatologia comportamentale; quando presenti, però, i comportamenti sono di intensità e complessità rilevanti, tali da compromettere in modo importante il funzionamento del soggetto e la sua vita familiare, sociale, scolastica e lavorativa. La comprensione della natura di tali aspetti e la loro attenuazione, se non risoluzione, devono essere tra gli obiettivi principali di cura del paziente, perché ne condizionano profondamente la qualità di vita.

Nel nostro studio abbiamo inoltre provato a valutare se esista un profilo psicopatologico ricorrente nei soggetti con LND. Per farlo abbiamo utilizzato gli strumenti CBCL e ABCL, a seconda dell'età dei soggetti esaminati. Per quanto a nostra conoscenza, solo lo studio di Schretlen et al. [6] ha

utilizzato lo stesso strumento CBCL in un campione di 22 pazienti con LND di età simile a quella del nostro campione, confrontandone i risultati con quelli ottenuti dalla somministrazione di CBCL a una coorte di pazienti con forme varianti di Lesch-Nyhan e a una coorte di soggetti sani; questo studio, peraltro, non ha differenziato i pazienti in base all'età, utilizzando le CBCL anche nei pazienti adulti, mentre noi abbiamo deciso di utilizzare lo strumento consigliato e validato a seconda della diversa età dei pazienti, pertanto ai caregivers dei 7 pazienti di età >18 anni sono state somministrate le ABCL, mentre ai caregivers dei pazienti di età < 18 anni sono state somministrate le CBCL. Più in generale, in precedenti studi [18], viene indicata la presenza di disturbi dell'umore non meglio specificati nel 37,8% dei pazienti con LND.

Nel nostro studio non abbiamo preso in considerazione il profilo funzionale ma solo quello psicopatologico; dall'analisi dei dati ottenuti, si evince che i Problemi Internalizzanti, che rappresentano una specifica categoria di problematiche psicopatologiche, caratterizzata da difficoltà emotive e comportamentali con sintomi da ipercontrollo e dalla tendenza "internalizzare", cioè sviluppare e mantenere all'interno di sé le problematiche, sono presenti nel 25% dei pazienti a un livello clinicamente rilevante, mentre la metà del nostro campione presenta valori borderline per tale item. Per quanto riguarda i Problemi Esternalizzanti, in cui il disagio dell'individuo si riversa verso l'esterno, provocando una situazione di disturbo nell'ambiente circostante, sono risultati essere presenti con valori clinicamente significativi solo nel 17% del nostro campione e con valori borderline in 1/3 dei nostri pazienti. Se invece si considera l'item Problemi Totali, questi si riscontrano con valore clinicamente significativo in oltre la metà dei nostri casi (59%), mentre nell'8% dei casi i valori sono borderline.

Andando ad analizzare le Scale Sindromiche, l'item Ansia/Depressione, che nello studio di Schretlen et al. [6] risultava tra quelli più frequentemente compromessi nei soggetti con LND, non ottiene in nessuno dei nostri pazienti punteggi tali da avere un significato patologico; la problematica Ritiro Sociale ottiene valori patologici solo nel 17% dei casi, mentre le Lamentele Somatiche, che fanno parte dei Disturbi Internalizzanti, hanno valore patologico o borderline nel 66,6% dei nostri pazienti, mentre nello studio di Schretlen [6] non apparivano tra i disturbi più comuni. La stessa discrepanza si ha per quanto riguarda l'item Comportamento Aggressivo, che risulta patologico/borderline solamente nel 25% dei nostri casi, e l'item Problemi di Attenzione, che non risulta patologico nella nostra coorte; entrambi questi items nello studio di Schretlen et al.

[6] apparivano predominanti nei pazienti con LND, tanto che, secondo questo studio, i pazienti con LND presenterebbero livelli di aggressività maggiori rispetto alla popolazione generale, oltre a difficoltà attentive. Il 50% dei nostri pazienti risulta avere Problemi del Pensiero clinicamente significativi o con valori borderline. L'item Problemi Sociali, valutabile solo nei minori, risulta clinicamente significativo o borderline in oltre l'83% dei nostri pazienti, mentre l'item Invadenza, valutabile solo negli adulti, risulta patologico o borderline nella metà dei pazienti. Da quanto appena esposto, dalla valutazione delle scale sindromiche di CBCL e ABCL, non si ottiene un profilo psicopatologico omogeneo per i pazienti con LND, che possono presentare variegata e diverse problematiche, ma di certo si evince che Comportamento Aggressivo e Disattenzione non risultano tra gli item da attenzionare, quantomeno nella nostra coorte.

Se però si analizzano le Scale "DSM-Oriented" di ABCL e CBCL, si ottengono risultati per certi versi differenti: Problemi Depressivi/affettivi sono presenti con valore clinico/borderline nell'33% dei casi, dato comparabile con quello dello studio di Madeo et al. [18], nel 50% dei pazienti si riscontrano Problemi di Ansia (con valore patologico o borderline) e nel 58% dei casi si riscontrano Problemi Somatici. Quindi, in sintesi, sembrano essere i problemi internalizzanti a giocare un ruolo più rilevante da un punto di vista psicopatologico nella LND.

Anche utilizzando le Scale DSM-oriented si conferma l'assenza di problemi di Attenzione/Iperattività se non in 1 solo paziente, con valori peraltro borderline. L'item Problemi Oppositivo-provocatori è risultato borderline in 1 solo paziente del campione esaminato, mentre in nessun caso si sono raggiunti valori clinici o borderline per gli item Problemi della Condotta, Personalità Evitante, Personalità Antisociale; i Problemi esternalizzanti quindi, anche utilizzando le scale "DSM-oriented", non appaiono comuni nella nostra coorte.

Nel 33% dei nostri pazienti l'item Sluggish Cognitive Tempo ha ottenuto valori borderline o clinici; questo item indica la propensione a perdersi col pensiero, sognare a occhi aperti, con ripercussioni sull'attenzione: per questo, forse, i pazienti con LND vengono talora indicati come inattenti.

In generale il nostro studio descrive un fenotipo psicopatologico disomogeneo, in cui i Problemi internalizzanti, in particolare Ansia, Depressione e problemi Somatici sembrano preponderanti.

I disturbi esternalizzanti, che ci aspetteremmo a livelli clinicamente significativi, data la tipologia di disturbo comportamentale della LND, sono rari o assenti nella casistica da noi studiata, forse a indicare che la problematica comportamentale tipica della LND non è espressione di aggressività o disagio, ed è indipendente dal profilo psicopatologico, o meglio può forse essere tra gli elementi che facilitano l'insorgenza di ansia/depressione e problematiche sociali. Il nostro studio appare condizionato in tutti i suoi aspetti dal numero esiguo di pazienti, dovuto alla rarità della patologia. Ampliare la casistica di soggetti da sottoporre ai medesimi test potrà meglio chiarire gli aspetti studiati.

Tra gli obiettivi del nostro studio vi era quello di andare a valutare la presenza di eventuali correlazioni tra gli aspetti neurologici, in particolare la gravità della distonia e del grado di disabilità, con gli aspetti emotivo-comportamentali e con la presenza di tratti ossessivo-compulsivi o di Tic motori. Come già sopra discusso, non sono state trovate correlazioni tra la scala BAD, che valuta la distonia, e la scala BFM-Disability; le possibili ragioni di questo risultato sono già state esaminate precedentemente e ad esse si rimanda.

Inoltre, inaspettatamente, non si sono riscontrate correlazioni significative tra la BAD e le altre scale applicate, a indicare la possibile indipendenza tra il disturbo motorio e gli aspetti comportamentali, che ipotizzavamo essere positivamente correlati tra di loro. Questo dato, che potrebbe essere influenzato dal numero limitato del campione, può indicare che i due aspetti della malattia viaggiano separatamente, e che quindi a disturbo motorio più grave non necessariamente corrisponde una sintomatologia comportamentale più florida. Questo ci fa ovviamente pensare alle varianti di LND, in cui, nonostante sia presente il disturbo motorio, talora anche grave, il disturbo comportamentale risulta assente o estremamente lieve. L'indipendenza di queste due variabili, da verificare ampliando la casistica dello studio, riporta al quesito fondamentale, cioè a quale sia il meccanismo patogenetico preciso alla base della malattia e dei suoi sintomi.

Il nostro studio ha inoltre permesso di identificare una correlazione negativa tra la BFM-Disability e gli item di ABCL/CBCL Ansia/Depressione e Sluggish Cognitive Tempo, probabilmente perché i pazienti con minore compromissione generale sono quelli con maggiore cognizione della patologia e pertanto più frequentemente affetti da Ansia/depressione e con tendenza a sognare a occhi aperti.

E' stata trovata correlazione tra il punteggio globale ottenuto con il test YGTSS e gli item di ABCL/CBCL Problemi di Attenzione e Iperattività e Problemi della Condotta; la stessa correlazione è stata riscontrata tra il subitem Coinvolgimento Globale di YGTSS e gli item Problemi di Attenzione e Iperattività e Problemi della Condotta. La correlazione positiva tra disturbo da tic e disattenzione, iperattività e problemi della condotta è nota da tempo e non rappresenta un risultato inaspettato.

Anche la correlazione tra CYBOCS e YGTSS era attesa, dal momento che sono stati somministrati entrambi considerando gli agiti autolesivi o eterolesivi alla stregua di tic motori complessi (per YGTSS) o di compulsioni (per CYBOCS).

Sono state riscontrate correlazioni significative, inoltre, tra CYBOCS e alcuni item di ABCL/CBCL, a indicare che una più rilevante presenza di tratti ossessivo-compulsivi correla con una maggiore gravità di Problemi del Pensiero, Invadenza, Problemi di Attenzione e Iperattività, mentre quanto più sono frequenti o intense le Compulsioni (e quindi gli agiti auto ed eteroaggressivi), tanto più il soggetto presenterà Problemi Sociali, Somatici, di Attenzione e Oppositivo-provocatori.

Il nostro studio, come già affermato in precedenza, ha come limite il numero esiguo del campione; è nostra intenzione proseguire lo studio ampliando il numero di pazienti arruolati. Durante la somministrazione dei test e dal risultato da essi ottenuto, è apparsa inoltre chiara la necessità, per una patologia con caratteristiche uniche e peculiari come la LND, di creare scale apposite di valutazione, soprattutto relativamente agli aspetti comportamentali. I dati raccolti in questo studio possono indirizzare e aiutare nella creazione di tali strumenti.

2.5. CONCLUSIONI

Anche il nostro studio conferma che il quadro neurologico della LND è rappresentato da una distonia generalizzata di intensità moderata/grave sovrapposta, frequentemente, a un quadro di ipotonia, a cui possono associarsi variamente discinesie e segni piramidali.

Il disturbo comportamentale rappresenta un aspetto peculiare della malattia; la frequenza di agiti auto ed eteroaggressivi risulta essere la medesima, e sembra che anche i comportamenti stereotipati possano essere considerati tra le caratteristiche della malattia. In media i soggetti con LND presentano un numero ristretto di comportamenti problematici, a frequenza perlopiù quotidiana, con intervalli lunghi liberi dalla sintomatologia comportamentale; quando presenti, però, i comportamenti sono di intensità e complessità rilevanti, tali da compromettere il funzionamento del soggetto in ambito familiare, sociale, scolastico e lavorativo. La comprensione della natura delle problematiche comportamentali e la loro attenuazione, se non risoluzione, devono essere tra gli obiettivi principali di cura del paziente, perché ne condizionano profondamente la qualità di vita. Data la peculiarità e unicità del disturbo comportamentale, che ha alcune caratteristiche assimilabili ai tic motori complessi o alle compulsioni, ma senza soddisfarne completamente i criteri, sarebbe utile creare scale apposite per valutarne l'andamento, la frequenza e l'intensità. I dati ottenuti da questo studio possono essere un buon punto di partenza per la creazione di scale dedicate alla LND.

Non è stata riscontrata correlazione tra gravità della distonia e gravità del disturbo comportamentale: l'indipendenza di queste due variabili, da verificare ampliando la casistica dello studio, riporta al quesito fondamentale, cioè a quale sia il meccanismo patogenetico preciso alla base della malattia e dei suoi sintomi.

Dal punto di vista psicopatologico, i nostri dati indicano la preponderanza di Problemi internalizzanti, in particolare Ansia, Depressione e problemi Somatici, mentre i Problemi Esternalizzanti, che ci si aspetterebbero a livelli clinicamente significativi, data la tipologia di disturbo comportamentale della LND, sono rari o assenti nella casistica da noi studiata.

Per meglio chiarire o per confermare i dati ottenuti, è nostra intenzione proseguire lo studio, ampliando il numero di pazienti arruolati, per permettere una migliore conoscenza della malattia, in particolare per meglio comprendere la natura del disturbo comportamentale, che resta unico e distintivo della LND.

3. BIBLIOGRAFIA

1. Zilli EA, Hasselmo ME. A model of behavioral treatments for self-mutilation behavior in Lesch-Nyhan syndrome. *NeuroReport*. 5 marzo 2008;19(4):459–62.
2. Apoorva Nanagiri; Nadeem Shabbir. *Lesch Nyhan Sindrome*. 2020;
3. Torres RJ, Garcia MG, Puig JG. Partial HPRT Deficiency Phenotype and Incomplete Splicing Mutation. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 10 giugno 2010;29(4–6):295–300.
4. Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ, Visser JE, Schretlen DJ, Verdu A, et al. Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Brain*. 1 marzo 2010;133(3):671–89.
5. Jinnah HA, Visser JE, Harris JC, Verdu A, Larovere L, Ceballos-Picot I, et al. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain*. 1 maggio 2006;129(5):1201–17.
6. Schretlen DJ, Ward J, Meyer SM, Yun J, Puig JG, Nyhan WL, et al. Behavioral aspects of Lesch-Nyhan disease and its variants. *Dev Med Child Neurol*. 12 settembre 2005;47(10):673.
7. Fu R, Chen C-J, Jinnah HA. Genotypic and phenotypic spectrum in attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Mol Genet Metab*. agosto 2014;112(4):280–5.
8. De Gregorio L, Nyhan WL, Serafin E, Chamoles NA. An Unexpected Affected Female Patient in a Classical Lesch-Nyhan Family. *Mol Genet Metab*. marzo 2000;69(3):263–8.
9. Kostalova E, Pavelka K, Vlaskova H, Stiburkova B. Hyperuricemia and gout due to deficiency of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase in female carriers: New insight to differential diagnosis. *Clin Chim Acta*. febbraio 2015;440:214–7.
10. Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. dicembre 2007;2(1):48.
11. Nyhan WL. Dopamine function in Lesch-Nyhan disease. *Environ Health Perspect*. giugno 2000;108(suppl 3):409–11.
12. Daria Riva, Matilde Taddei. *The neuropsychology of basal ganglia*. 2018;
13. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Jons PH, Hardy K, et al. Presynaptic Dopaminergic Deficits in Lesch-Nyhan Disease. *N Engl J Med*. 13 giugno 1996;334(24):1568–72.
14. Fischer J-F, Mainka T, Worbe Y, Pringsheim T, Bhatia K, Ganos C. Self-injurious behaviour in movement disorders: systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. luglio 2020;91(7):712–9.
15. Kranen S, Keough D, Gordon RB, Emmerson BT. Xanthine-Containing Calculi During Allopurinol Therapy. *J Urol*. aprile 1985;133(4):658–9.
16. Jathar P, Panse AM, Jathar M, Gawali PN. Lesch-Nyhan Syndrome: Disorder of Self-mutilating Behavior. *Int J Clin Pediatr Dent*. giugno 2016;9(2):139–42.
17. Fu R, Chen CJ, Jinnah HA. Genotypic and phenotypic spectrum in attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Mol Genet Metab*. 2014 Aug;112(4):280-5. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.05.012. Epub 2014 May 28. PMID: 24930028; PMCID: PMC4122630.
18. Madeo A, Di Rocco M, Brassier A, Bahi-Buisson N, De Lonlay P, Ceballos-Picot I. Clinical, biochemical and genetic characteristics of a cohort of 101 French and Italian patients with HPRT deficiency. *Mol Genet Metab*. giugno 2019;127(2):147–57.
19. Mekler LB. On the problem of oncogene of tumour viruses. *Acta Virol*. novembre 1975;19(6):501–8.

20. Ankem M, Glazier DB, Barone JG. Lesch-Nyhan syndrome presenting as acute renal failure secondary to obstructive uropathy. *Urology*. dicembre 2000;56(6):1056.
21. Visser JE, Harris JC, Barabas G, Eddey GE, Jinnah HA. The Motor Disorder of Classic Lesch-Nyhan Disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 31 dicembre 2004;23(8-9):1161-4.
22. Jinnah HA, Lewis RF, Visser JE, Eddey GE, Barabas G, Harris JC. Ocular motor dysfunction in lesch-Nyhan disease. *Pediatr Neurol*. marzo 2001;24(3):200-4.
23. Neychev VK, Jinnah H. Sudden death in Lesch-Nyhan disease. *Dev Med Child Neurol*. novembre 2006;48(11):923.
24. AR. Favazza RJ Rosenthal. *Varieties of pathological self mutilation*. 1990;
25. Robey KL, Reck JF, Giacomini KD, Barabas G, Eddey GE. Modes and patterns of self-mutilation in persons with Lesch-Nyhan disease. *Dev Med Child Neurol*. 13 febbraio 2007;45(3):167-71.
26. Cauwels RGEC, Martens LC. Self-mutilation behaviour in Lesch-Nyhan syndrome. *J Oral Pathol Med*. ottobre 2005;34(9):573-5.
27. Glick N. Dramatic reduction in self-injury in Lesch-Nyhan disease following S-adenosylmethionine administration. *J Inher Metab Dis*. ottobre 2006;29(5):687-687.
28. Maramattom BV. Self-mutilation in the Lesch-Nyhan syndrome. *Neurology*. 13 dicembre 2005;65(11):E25-E25.
29. Anderson LT, Ernst M. Self-injury in Lesch-Nyhan disease. *J Autism Dev Disord*. febbraio 1994;24(1):67-81.
30. Fardi K, Topouzelis N, Kotsanos N. Lesch-Nyhan syndrome: a preventive approach to self-mutilation: Case report of Lesch-Nyhan syndrome. *Int J Paediatr Dent*. 22 gennaio 2003;13(1):51-6.
31. Bozano A, Schiaffino A, Spessa A, Valeriani F, Mancinelli R, Micheli V, et al. Description of the Lesch-Nyhan neurobehavioral disorder and its management through participant observation of three young individuals. *JIMD Rep*. marzo 2020;52(1):63-71.
32. Hall S, Oliver C, Murphy G. Self-injurious behaviour in young children with Lesch-Nyhan syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 30 ottobre 2001;43(11):745.
33. T.Mizuno R.Ohta. *Self mutilation and sleep phase in Lesch Nyhan Syndrome*. 1979;
34. Saito Y, Hanaoka S, Fukumizu M, Morita H, Ogawa T, Takahashi K, et al. Polysomnographic studies of Lesch-Nyhan syndrome. *Brain Dev*. dicembre 1998;20(8):579-85.
35. Cakmakli HF, Torres RJ, Menendez A, Yalcin-Cakmakli G, Porter CC, Puig JG, et al. Macrocytic anemia in Lesch-Nyhan disease and its variants. *Genet Med*. febbraio 2019;21(2):353-60.
36. Torres RJ, Prior C, Puig JG. Efficacy and safety of allopurinol in patients with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *Metabolism*. settembre 2007;56(9):1179-86.
37. Meagher MF, Bechis SK. Recurrent Xanthine Stones in a Young Patient with Lesch-Nyhan Syndrome. *J Endourol Case Rep*. 1 dicembre 2020;6(4):268-70.
38. Pais VM, Lowe G, Lallas CD, Preminger GM, Assimos DG. Xanthine urolithiasis. *Urology*. maggio 2006;67(5):1084.e9-1084.e11.
39. I. De Antonio R Torres Jiménez. *Treatment of Lesch Nyhan Syndrome*. 2002;
40. Sabus A, Feinstein J, Romani P, Goldson E, Blackmer A. Management of Self-injurious Behaviors in Children with Neurodevelopmental Disorders: A Pharmacotherapy Overview. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. giugno 2019;39(6):645-64.

41. Pozzi M, Piccinini L, Gallo M, Motta F, Radice S, Clementi E. Treatment of motor and behavioural symptoms in three Lesch-Nyhan patients with intrathecal baclofen. *Orphanet J Rare Dis.* dicembre 2014;9(1):208.
42. Gilbert C, Sauer M, Cheng J. Reduction of self-mutilating behavior and improved oromotor function in a patient with Lesch-Nyhan syndrome following botulinum toxin injection: A case report. *J Pediatr Rehabil Med.* 24 marzo 2021;14(1):133–6.
43. Gutierrez, Dott. Cristiano. botulinum toxin: treatment of self-mutilation in patients with Lesch Nyhan syndrome. 2008;
44. Daniels LK. Rapid in-office and in-vivo desensitization of an injection phobia utilizing hypnosis. *Am J Clin Hypn.* gennaio 1976;18(3):200–3.
45. Bell S, Kolobova I, Crapper L, Ernst C. Lesch-Nyhan Syndrome: Models, Theories, and Therapies. *Mol Syndromol.* 2016;7(6):302–11.
46. Harris JC. Lesch–Nyhan syndrome and its variants: examining the behavioral and neurocognitive phenotype. *Curr Opin Psychiatry.* marzo 2018;31(2):96–102.
47. Chen BC, Balasubramaniam S, McGown IN, O’Neill JP, Chng GS, Keng WT, et al. visseryoung Malaysians, including a girl. *Brain Dev.* agosto 2014;36(7):593–600.
48. Masami Togawa Yoshiaki Toiko. Treatment of self aggressive behaviors in the Lesch Nyhan Syndrome with S Adenosylmethionine. 2017;
49. Diego Dolcetta Pietro Parmigiani. quantitative evaluation of the clinical effects of S adenosylmethionine on mood and behavior in Lesch Nyhan patients. 2013;
50. Visser JE, Schretlen DJ, Bloem BR, Jinnah HA. Levodopa is not a useful treatment for Lesch-Nyhan disease: Levodopa for Lesch-Nyhan Disease. *Mov Disord.* marzo 2011;26(4):746–9.
51. Menozzi E, Latorre A, Balint B, Bhatia KP. Dystonia in Handcuffs: A Picture Typical of Lesch-Nyhan Syndrome. *Mov Disord Clin Pract.* settembre 2019;6(7):612–3.
52. Campolo González A, Vargas Díaz A, Fontboté Riesco D, Hernández Chávez M. Síndrome de Lesch-Nyhan y automutilación oral. Reporte de un caso. *Rev Chil Pediatr.* febbraio 2018;89(1):86–91.
53. Rashid N, Yusuf H. Oral self-mutilation by a 17-month-old child with Lesch-Nyhan syndrome. *Int J Paediatr Dent.* 24 aprile 2009;7(2):115–7.
54. LaBanc J, Epker BN. Lesch-Nyhan syndrome: Surgical treatment in a case with lip chewing. *J Maxillofac Surg.* gennaio 1981;9:64–7.
55. Darragh P. Devine. Animal Models of Self-Aggressive Behavior: An Update. 2019;
56. Gilbert S, Spellacy E, Watts RWE. Problems in the Behavioural Treatment of Self-injury in the Lesch-Nyhan Syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1979 Dec;21(6):795–800.
57. Kantharuby Tambirajoo,. Deep Brain Stimulation of the Internal Pallidum in Lesch–Nyhan Syndrome: Clinical Outcomes and Connectivity Analysis. 2020;
58. Piedimonte F, Andreani JC, Piedimonte L, Micheli F, Graff P, Bacaro V. Remarkable Clinical Improvement with Bilateral Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation in a Case of Lesch-Nyhan Disease: Five-Year Follow-Up: DBS in Lesch-Nyhan Disease. *Neuromodulation Technol Neural Interface.* febbraio 2015;18(2):118–22.
59. Harkness RA, McCreanor GM, Watts RWE. Lesch-Nyhan syndrome and its pathogenesis: Purine concentrations in plasma and urine with metabolite profiles in CSF. *J Inherit Metab Dis.* settembre 1988;11(3):239–52.

60. Davidson BL, Tarlé 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.* 1 luglio 1989;84(1):342–6.
61. Gibbs RA, Nguyen P-N, Edwards A, Civitello AB, Caskey CT. Multiplex DNA deletion detection and exon sequencing of the hypoxanthine phosphoribosyltransferase gene in Lesch-Nyhan families. *Genomics.* giugno 1990;7(2):235–44.
62. Maruta K, Ohi T, Yamada Y, Goto H, Ogasawara N, Matsukura S. A Japanese family with Lesch-Nyhan syndrome resulting from a new point mutation in hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase gene. 1997;
63. Lee WJ, Lee HM, Chi CS, Yang MT, Lin HY, Lin WH. Genetic analysis of the HPRT mutation of Lesch-Nyhan syndrome in a Chinese family. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1995;
64. Ogasawara N. Complete and partial deficiency of HPRT. 1996;
65. Stout JT, Jackson LG, Caskey CT. First trimester diagnosis of lesch-nyhan syndrome: Applications to other disorders of purine metabolism. *Prenat Diagn.* maggio 1985;5(3):183–9.
66. Zoref-Shani E, Bromberg Y, Goldman B, Shaki R, Barkai G, Legum C, et al. Prenatal diagnosis of Lesch-Nyhan syndrome: Experience with three fetuses at risk. *Prenat Diagn.* settembre 1989;9(9):657–61.
67. Mateos Antón F, García Puig J, Ramos Hernández T, López Jiménez M, Romera Menoyo N. Diagnóstico prenatal del síndrome de Lesch-Nyhan. 1990;
68. Mateos FA, Puig JG, Ramos TH, Jiménez ML, Romera NM, González AG. Prenatal Diagnosis of Lesch-Nyhan Syndrome by Purine Analysis of Amniotic Fluid and Cordocentesis. In: Harkness RA, Elion GB, Zöllner N, curatori. *Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII* [Internet]. New York, NY: Springer US; 1991 [citato 8 luglio 2021]. pag. 47–50. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 309B). Disponibile su: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-7703-4_11
69. Mccarthy GT, Green EM, Ogunbona O, Simmonds HA, Fairbanks L, Pountney T, et al. A population study of Lesch-Nyhan disease in the UK: Population Study of LND in the UK. *Dev Med Child Neurol.* gennaio 2011;53(1):34–9.
70. American Psychiatric Association Raffaello Cortini Editore. *Manuale Diagnostico e statistico dei disturbi mentali V edizione.*
71. Torres RJ, Prior C, Garcia MG, Puig JG. A review of the implication of hypoxanthine excess in the physiopathology of Lesch-Nyhan disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2016 Dec;35(10-12):507-516. doi: 10.1080/15257770.2016.1147579. PMID: 27906640
72. López JM, Outtrim EL, Fu R, Sutcliffe DJ, Torres RJ, Jinnah HA. Physiological levels of folic acid reveal purine alterations in Lesch-Nyhan disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(22):12071-12079. doi:10.1073/pnas.2003475117
73. Jeong TS, Lee JH, Kim S, Kim JH, Tootla RG. A preventive approach to oral self-mutilation in Lesch-Nyhan syndrome: a case report. *Pediatr Dent.* 2006 Jul-Aug;28(4):341-4. PMID: 16903443.
74. Taira T, Kobayashi T, Hori T. Disappearance of self-mutilating behavior in a patient with Lesch-Nyhan syndrome after bilateral chronic stimulation of the globus pallidus internus. Case report. *J Neurosurg.* 2003;98:414–416
75. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. *Principles and Practice of Movement Disorders.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011
76. Fahn S. Classification of movement disorders. *Mov. Disord.* 2011 May

77. Bryan J. Lynch, Michael J. Noetzel, Recurrent coma and Lesch-Nyhan Syndrome, *Pediatric Neurology*, Vol 7, Issue 5, 1991, Pages 389-391
78. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology*. 1985 Jan;35(1):73-7. doi: 10.1212/wnl.35.1.73. PMID: 3966004.
79. Barry MJ, VanSwearingen JM, Albright AL. Reliability and responsiveness of the Barry-Albright Dystonia Scale. *Dev Med Child Neurol*. 1999 Jun;41(6):404-11. doi: 10.1017/s0012162299000870. PMID: 10400175.
80. Rojahn, J., Matson, J. L., Lott, D., Esbensen, A. J., & Smalls, Y. (2001). The Behavior Problems Inventory: An instrument for the assessment of self-injury, stereotyped behavior and aggression/destruction in individuals with developmental disabilities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31, 577 – 588.
81. Scahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M, Ort SI, King RA, Goodman WK, Cicchetti D, Leckman JF. Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Jun;36(6):844-52. doi: 10.1097/00004583-199706000-00023. PMID: 9183141.
82. Scahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M, Ort SI, King RA, Goodman WK, Cicchetti D, Leckman JF. Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Jun;36(6):844-52. doi: 10.10\97/00004583-199706000-00023. PMID: 9183141.
83. Storch EA, Murphy TK, Geffken GR, Sajid M, Allen P, Roberti JW, Goodman WK. Reliability and validity of the Yale Global Tic Severity Scale. *Psychol Assess*. 2005 Dec;17(4):486-91. doi: 10.1037/1040-3590.17.4.486. PMID: 16393016
84. Ken Momosakia Jun Kidoa Shiro Matsumotoa Atsuo Taniguchib Tomoyuki Akiyamac Takaaki Sawadaa Shiro Ozasaa Kimitoshi Nakamura. The Effect of S-Adenosylmethionine Treatment on Neurobehavioral Phenotypes in Lesch-Nyhan Disease: A Case Report ; *Case Rep Neurol* 2019;11:256–264 Sept 2019; DOI: 10.1159/000502568
85. Set KK, Warner JN. Tourette syndrome in children: An update. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2021 Jul 22:101032. doi: 10.1016/j.cppeds.2021.101032. Epub ahead of print. PMID: 34305006.
86. Robey KL, Reck JF, Giacomini KD, Barabas G, Edey GE. Modes and patterns of self-mutilation in persons with Lesch-Nyhan disease. *Dev Med Child Neurol*. 2003 Mar;45(3):167-71. doi: 10.1017/s001216220300032x. PMID: 12613772.