

La sindrome di Lesch-Nyhan Aspetti odontostomatologici Caso clinico (1996)

E. Calcagno, C. Fantini

Istituto scientifico G. Gaslini – Genova Servizio di Odontoiatria e Ortodonzia Centro cure odontostomatologiche per disabili. Primario: Dott. F. Ghezzi

Riassunto

La sindrome di Lesch-Nyhan riconosce come eziopatogenesi un difetto genetico che si esprime con un deficit di HPRT (enzima di recupero delle purine), il cui gene è localizzato sul cromosoma X. E' caratterizzata da iperuricemia, ritardo mentale, comportamento autolesivo, coreoatetosi e spasticità.

Questi pazienti, già sofferenti per un progressivo sviluppo dell'insufficienza renale, sono sovente affetti da autolesionismo soprattutto verso gli arti superiori e le labbra.

Per tale motivo proponiamo un metodo pratico di prevenzione per le lesioni orali.

Introduzione

La sindrome di Lesch-Nyhan (SLN) rappresenta una rara sindrome genetica i cui aspetti eziopatogenetici sono ancora vagliati sia in campo clinico che nella ricerca.

La sindrome è la conseguenza di un disordine ereditario del metabolismo delle purine, causato da un deficit quasi completo di ipoxantina guanina fosforibosiltransferasi (HPRT), un enzima di recupero delle purine, che catalizza la reazione in cui l'ipoxantina e la guanina sono convertite nei loro rispettivi nucleotidi.

L'enzima è espresso in tutti i tessuti, per lo più abbondantemente nel cervello.

La sindrome riconosce come causa un difetto genetico che si esprime con un deficit di HPRT il cui gene è localizzato sul cromosoma X e il disordine compare quasi esclusivamente nei maschi.

L'incidenza varia da 1:1000000 a 1:380000.

L'eterogeneità genotipica nell'espressione dei sintomi è messa in relazione con i vari gradi di attività residuale dell'HPRT.

La SLN è caratterizzata da iperuricemia, ritardo mentale, comportamento autolesivo, coreoatetosi e spasticità. Alla nascita questi pazienti non hanno disfunzioni neurologiche e in genere si sviluppano normalmente fino a 4-6 mesi, prima che il ritardo evolutivo e altre manifestazioni cerebrali diventino apparenti. L'eziologia dei sintomi neurologici non è chiara, sebbene molti studi puntino su anomalie nel metabolismo di neurotrasmettitori. L'iperuricemia, che se non trattata può portare a insufficienza renale in età precoce, è facilmente spiegata dal ruolo dell'HPRT nel sentiero di recupero del metabolismo purinico.

Nei pazienti con SLN l'iperuricemia è normalmente presente e può raggiungere livelli di 18 mg/dl. L'acido urico presente in circolo deriva in parte dall'assunzione di purine con la dieta e in parte dalla biosintesi endogena. Si è visto che una dieta priva di purine può determinare una riduzione del livello di uricemia di 1-2 mg/dl, ma non può correggere del tutto l'iperuricemia. Appare invece preponderante il ruolo della sintesi endogena. L'eliminazione avviene per due vie: gastroenterica e renale. La quota eliminata a livello del tubo digerente rappresenta il 25- 30% del totale ed è dovuta all'azione della flora batterica intestinale. Alcuni germi infatti possiedono l'enzima uricasi e sono quindi in grado di trasformare in allantoina l'acido urico presente nelle secrezioni gastrica, biliare, pancreatico e intestinale (circa 200-300 mg/die). Tale via di eliminazione non appare essere ridotta, nell'iperuricemia, ma anzi può rappresentare la principale via di escrezione nei soggetti con un deficit dell'eliminazione renale, quali i pazienti affetti da SLN. L'eliminazione renale è più importante e rappresenta il 65-75% nel soggetto sano.

Si è visto che le conseguenze biochimiche della virtuale assenza di ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HPRT) sono:

insufficiente riutilizzo dell'ipoxantina e della guanina nel percorso di recupero delle purine,

ossidazione delle stesse in acido urico;

aumento della concentrazione intracellulare di fosforibosilpirofosfato (PRPP) che porta ad aumento del tasso di biosintesi di purine ex novo, di riflesso a un aumento di acido urico. L'effetto combinato di queste anomalie determina:

iperuriciemia che predispone alla formazione di calcoli e cristalli di acido urico;

iperuricemia che porta ad artrite gottosa e depositi tofacei.

anormalità nella funzione della dopamina neuronale con sindrome neurologica devastante.

L'iperuricemia porta a nefropatia gottosa dovuta alla deposizione di microcristalli nell'interstizio, il che provoca un'inflammatione cronica, con una tendenza all'evoluzione sclerotica e all'insufficienza renale cronica; calcolosi urinaria con formazione di concrezioni cristalline di dimensioni variabili che sono in grado di traumatizzare la mucosa e che possono costituire un ostacolo al normale deflusso dell'urina lungo le vie escrettrici; gotta dove si evidenziano dei depositi imponenti di urati (tofi) a livello dei tessuti molli in particolare attorno alle articolazioni delle estremità.

L'assenza totale dell'attività enzimatica dell'HPRT porta anche disturbi neuropsichiatrici quali distonia, movimenti coreoatetosici, comportamenti aggressivi, ritardo mentale e atti coercitivi autolesivi.

I bambini affetti dalla tipica sindrome si sviluppano normalmente per i primi 4-6 mesi e non rilevano segni positivi all'esame neurologico. Il primo segno di malattia, normalmente è costituito da una manifestazione di cristalluria, spesso descritto come polvere arancione nei pannolini.

Gradualmente, entro la fine del primo anno si manifesta il ritardo dello sviluppo neurologico con l'insorgenza anche di segni extrapiramidali con movimenti coreici, atetoidi e distonici con spasmi opistotonici.

Nei primi anni comincia a manifestarsi il sintomo che sfocia in un comportamento aggressivo autolesivo associato alla malattia e che costituisce una delle caratteristiche peculiari della SLN ed è spesso presente nei pazienti con una malattia completamente sviluppata. I piccoli pazienti di solito mordono le loro labbra e le dita, con la risultante perdita di tessuto molle ed essendo la loro sensibilità algica conservata, ciò costituisce un notevole ostacolo alla loro normale alimentazione e al loro benessere già intralciato dalla patologia di base

Presentazione del caso

Il bimbo M.C. si è presentato presso il Servizio di Odontoiatria e Ortodonzia dell'Ospedale Giannina Gaslini di Genova per una visita specialistica, in merito alla possibilità di poter contenere le morsicature del labbro inferiore con qualche sussidio ortopedico-ortodontico.

Il bimbo, vivace e sorridente, era seduto su una carrozzina appositamente costruita con dei manicotti fissati allo schienale che contenevano gli arti superiori. I genitori avevano cercato di ridurre in parte le morsicature del labbro inferiore mediante un ciucciottino in gomma morbida fissato con elastici a un cappellino (fig. 1).



Nonostante questo ingegnoso sistema le parti del labbro più distali non venivano più protette dall'occlusione traumatica e quindi soggette a frequenti ulcerazioni (figg. 2,3).



I genitori ci hanno informato che il paziente aveva una

tendenza coercitiva a mordersi il labbro e che cercavano di trovare una soluzione funzionale ed estetica in quanto il bimbo con l'avanzare dell'età continuava ad avere sempre più rapporti interpersonali migliorabili senz'altro con l'abolizione del ciucciott.

Storia clinica

Il bimbo è nato da parto eutocito con un peso di 3 chili e 650 grammi. Dopo circa sette giorni dalla nascita si è verificato un improvviso calo ponderale con vomito e insufficienza renale; ricoverato in ospedale, dove ha trascorso i primi mesi di vita, ha incominciato ad avere movimenti atetoidi e spasmi opistotonici che ne riducevano le capacità motorie fino al quadro completo di tetraparesi spastica. Da prima il notevole ritardo motorio è stato imputato al prolungato ricovero in ospedale che aveva inciso sul normale sviluppo del bimbo, ma circa a sette mesi dalla nascita è stata fatta diagnosi di certezza di Sindrome di Lesch-Nyhan presso il Guys Hospital di Londra su prelievo di sangue e di tessuto.

Le prime manifestazioni autolesionistiche si sono manifestate a circa nove-dieci mesi: il bimbo inarcava indietro la schiena battendo la testa, successivamente ha iniziato, all'età di tre anni, a mordersi le dita, manifestazioni controllate con l'uso di una carrozzina dotata di imbragature e manicotti per gli arti superiori, le morsicature del labbro inferiore sono state ridotte in parte con l'uso del ciucciott.

Da un punto di vista generale il bambino è stato sottoposto a riabilitazione intensiva fisioterapica e psicologica per aiutare il suo sviluppo psico-motorio, frequenta regolarmente la seconda classe delle scuole elementari.

Da un punto di vista terapeutico segue il protocollo per la sindrome di LN, ma l'aggravarsi dell'insufficienza renale lo ha portato nel 1996 a doversi sottoporre tutti i giorni a dialisi peritoneale.

Esame odontostomatologico

Il bambino presenta una lesione ulcerosa dei tessuti molli labiali di sinistra di forma circolare e di ridotte dimensioni; intraoralmente non presenta lesioni sia nella zona labiale che molare, si presenta in dentatura mista con formula dentale adeguata alla sua età.

Il paziente è stato trattato nel servizio di Odontoiatria e Ortodonzia dell'Ospedale G. Gaslini.

Sono state eseguite le seguenti procedure:

scelta di cucchiari porta impronte adatti al paziente;

alginato a rapido indurimento per una più veloce esecuzione dell'impronta;

presa dell'occlusione in cera;

presa della seconda impronta con cucchiari individuali

Le impronte così eseguite sono state inviate al laboratorio odontotecnico in grado di eseguire tale manufatto ortodontico.

Tecnica di laboratorio

La tecnica di laboratorio per la costruzione del manufatto prevede le seguenti fasi:

L'impronta in alginato viene colata con gesso duro da laboratorio di classe III;

Il modello in gesso, se presenta sottoquadri, viene isolato con foglio Isoflan O, 1x125mm;

Il preparato che formerà l'apparecchio è composto da poliuretano termoplastico bicomponente con una matrice morbida e una resiliente. L'aspetto è quello di un foglio (1,8 x 125 mm) di cui 1,0 mm di matrice morbida e 0,8 mm di matrice resiliente;

Il foglio viene pretrattato in un fornello alla temperatura di 50° ed essiccato per circa due ore;

Il modello isolato viene sistemato dentro un forno a vuoto Ministar e immerso fino alla zoccolatura nella sabbia, il foglio pretrattato viene scaldato nel forno per 80 sec a 200° fino ad assumere un aspetto semifluido;

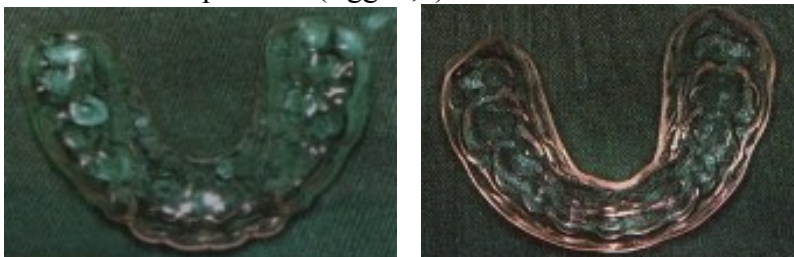
Dopodiché chiudendo il coperchio del forno il foglio va a ricoprire il modello e facendo un vuoto

d'aria di 4 atm se ne permette l'intima adesione;

Rimosso il modello dalla macchina, si asporta l'eccesso di foglio con una termospatola;

Una volta sgrossato, l'apparecchio di protezione viene rifinito al banco e ricondotto alla forma richiesta dallo studio medico;

L'apparecchio rifinito e lucidato viene riconsegnato al servizio di Odontoiatria per essere provato nella bocca del paziente (figg. 4,5)



Prova clinica

L'apparecchio viene inserito nel cavo orale del paziente e controllati i movimenti funzionali, se necessario, si procede a un molaggio selettivo occlusale.

Si verifica la stabilità dello stesso in situ, l'incapacità del paziente di mordersi il labbro inferiore e la mancanza d'interferenze lesive tra i bordi e i tessuti molli (fig.6).



Si danno le necessarie istruzioni ai genitori circa il posizionamento, la rimozione e l'igiene dell'apparecchio.

Discussione e conclusioni

Le maggiori problematiche che si sono verificate operativamente nell'esecuzione del manufatto sono state la presa dell'impronta e la realizzazione di una valida ritenzione senza l'ausilio di parti metalliche che avrebbero potuto ulteriormente ferire le mucose.

L'approccio psicologico con il piccolo paziente ci ha permesso di poter eseguire le più semplici manovre odontoiatriche quali la presa di una impronta, ma il riflesso del vomito accentuato dalla patologia di base ci ha ostacolato per qualche seduta.

L'impronta è stata così rilevata con un cucchiaio di tipo ortodontico con alginato a veloce indurimento in coincidenza con un ricovero in Day Hospital dove il bimbo si presentava a digiuno e al termine di una seduta dialitica.

Il problema emerso era quello di creare una valida ritenzione dell'apparecchio che non permettesse lo scalzamento dello stesso durante gli attacchi autolesionistici; ritenzione ricercata nelle caratteristiche del materiale usato, poiché il bambino in dentatura mista presentava pochi sottoquadri.

Il foglio di poliuretano termoplastico bicomponente è stato usato mettendo a contatto con l'arcata dentaria e la mucosa gengivale la matrice resiliente in maniera che frizionasse e a contatto con l'arcata antagonista la matrice morbida che per le sue peculiari proprietà impedisse l'occlusione traumatica.

Risolti questi problemi operativi e controllato il suo funzionamento nella bocca del paziente, la difficoltà maggiore è stata quella di far accettare questo corpo estraneo al bimbo, il quale pur essendo consapevole delle sue manifestazioni autolesionistiche e volendo da queste essere protetto con mezzi contenitivi, non riconosceva come mezzo protettivo l'apparecchio, bensì il ciuccio dal quale era inseparabile da anni.

Si ringrazia il laboratorio GAO di Antonio Gualco di Genova per la cortese collaborazione

Enrico Calcagno
Istituto Giannina Gaslini
Servizio di Odontoiatria
Largo Gerolamo Gaslini 5
16148 Genova Quarto
Tel. 0105636296
E-mail: odontoiatria@Ospedale-Gaslini.ge.it