

Description of the Lesch-Nyhan neurobehavioral disorder and its management through participant observation of three young individuals

Anna Bozano¹ | Alessandra Schiaffino¹ | Alessandra Spessa¹ | Francesca Valeriani¹ | Raimondo Mancinelli² | Vanna Micheli³ | Diego Dolcetta¹

¹LND Famiglie Italiane, Genoa, Italy

²University of Surrey, Guildford, UK

³Università di Siena and “LND Famiglie Italiane”

Siena, Italy

JIMD Reports, 2020; 1-9

VERSIONE IN ITALIANO DEL TESTO (le Tavole sono in lingua inglese)

ABSTRACT

Background: La malattia di Lesch-Nyhan (LND, OMIM 300322) è un disordine genetico molto raro caratterizzato da assenza o livelli molto bassi di attività dell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HPRT), che nella sua forma classica causa, oltre all'iperuricemia e alla compromissione motoria e cognitiva variabile, uno specifico disordine comportamentale (Lesch-Nyhan Behavior, LNB). Il presente lavoro si focalizza su quest'ultimo aspetto, solitamente descritto in letteratura solo come autolesionismo e automutilazione, con lo scopo di ampliarne la descrizione.

Metodo: Attraverso il metodo dell'osservazione partecipe tre bambini con diagnosi di LND sono stati osservati in diversi contesti di vita quotidiana, in presenza del caregiver e con gli usuali sistemi di contenimento.

Sono state realizzate 60 sessioni osservative per oltre 90 ore in totale che hanno portato alla descrizione di 292 LNB, che interferiscono su diversi aspetti di vita e possono venire classificati a seconda del danno che arrecano al paziente. Per ogni LNB sono state registrate le situazioni ambientali antecedenti, lo stato emotivo del bambino e le diverse strategie di gestione messe in atto, così come le sue reazioni conseguenti.

Risultati: Viene confermata una normale percezione del dolore e le reazioni emotive conseguenti più frequentemente riscontrate sono il dispiacere e lo stupore. Dopo un LNB non viene mai registrata soddisfazione e incrementa l'ansia del paziente nella quasi totalità dei casi. Le strategie utilizzate dal caregiver per interrompere e prevenire gli LNB vengono riportate e discusse.

Conclusioni: La proposta è quella di ampliare la descrizione del problema neurocomportamentale nella Lesch-Nyhan rispetto al tradizionale concetto di autolesionismo date le sue specifiche caratteristiche e la pervasività in tutti gli aspetti della vita dei malati. Conoscere i diversi modi in cui il disordine neurocomportamentale della Lesch-Nyhan può esprimersi, può aiutare caregiver e operatori a riconoscere un LNB in corso per poter aiutare al meglio il malato.

PAROLE CHIAVE: LNB (Lesch-Nyhan Behavior), Lesch-Nyhan Disease (LND), LNB Management, self-injurious behavior (SIB)

SINOSI

Il comportamento patognomico che caratterizza la Malattia di Lesch-Nyhan (LND), precedentemente chiamato self-injurious behavior (SIB), dovrebbe essere inteso in un modo più vasto e complesso, perché condiziona ogni aspetto della vita del paziente (Lesch-Nyhan Behavior LNB). Una più profonda conoscenza può aiutare la gestione dei pazienti e la comprensione della malattia.

1. INTRODUZIONE

La Malattia di Lesch-Nyhan (LND, OMIM 300322), è un disordine genetico molto raro, caratterizzato da deficit dell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HPRT). La forma classica della malattia, con una virtuale assenza di attività HPRT, comporta disordini neurologici in tre ambiti: neuromotorio, cognitivo e neurocomportamentale, quest'ultimo oggetto del presente studio.

Dal punto di vista neuromotorio, i pazienti presentano una disabilità motoria severa caratterizzata da grave distonia sovraimposta a ipotonia di base, accompagnata talvolta da coreoatetosi o spasticità (1-3).

Dal punto di vista cognitivo, le limitazioni appaiono molto variabili (4-6) ma non ci sono ancora studi approfonditi in merito, anche per la difficoltà della valutazione a causa delle interferenze dovute alle specificità dei disturbi motorio e neurocomportamentale (7).

Il disordine comportamentale è tipicamente descritto in letteratura con il termine autolesionismo (self-injurious behavior, SIB). Tuttavia, le sue peculiarità e le sue caratteristiche patognomiche, che differiscono significativamente dal SIB associato ad altre patologie, come l'autismo e la disabilità intellettiva, sono ormai comunemente riconosciute, in particolare per la gravità e per l'età di insorgenza (8-10).

Come descritto in letteratura, il disturbo neurocomportamentale (e in particolare il comportamento autolesivo) è il problema più rilevante e sconvolgente, è scarsamente controllato farmacologicamente e produce un enorme stress sia alle famiglie che ai pazienti. (2,4,11). Allo stato attuale ci sono pochissimi studi su questo aspetto della Malattia. L'obiettivo del presente articolo è raccogliere e sistematizzare maggiori informazioni sulle diverse manifestazioni del comportamento Lesch-Nyhan (che di seguito sarà nominato come Lesch-Nyhan Behavior, LNB), proporne una dettagliata descrizione, e analizzare l'efficacia dei metodi messi in atto per gestirlo.

2. METODI

2.1 Partecipanti

2.1.1. Paziente 1

All'inizio dello studio aveva 5 anni. E' affetto da mutazione c.485+1G>A, che annulla l'attività enzimatica HPRT rilevabile su eritrociti. Il bambino presenta una forma clinica classica, di gravità severa, diagnosticata a sei mesi. L'inizio del disturbo comportamentale con attività autolesiva è esordito a 2 anni. Segue una terapia a base di biperidene e risperidone. Utilizza un sistema di posizionamento molto contenitivo, bite dentale, tutori per le braccia. L'eloquio è molto limitato e la comunicazione è prevalentemente non verbale. Frequenta regolarmente la scuola materna e la piscina, effettua trattamenti fisioterapici.

2.1.2 Paziente 2

All'inizio dello studio il bambino aveva 5 anni. Nel paziente è stata rilevata una mutazione g.IVS6-1G>C nell'introne 6 del gene HPRT1, che comporta la perdita di un sito di splicing. Non era rilevabile alcuna attività di HPRT negli eritrociti. Presenta una forma clinica classica. L'inizio del disturbo comportamentale con attività autolesiva è riferito a 2 anni. L'eloquio è pressoché assente. Soffre di disfagia. Assume una terapia con clonazepam e risperidone. Utilizza un sistema di posizionamento molto contenitivo, bite dentale a livello dell'arcata sia superiore che inferiore, contenimenti a braccia e gambe. Frequenta la scuola materna e un centro di riabilitazione.

2.1.3 Paziente 3

Il bambino aveva 12 anni e 6 mesi all'inizio dello studio. Gli eritrociti mostravano assenza di attività HPRT ed è stato registrato autolesionismo dall'età di 5-6 anni, ma la diagnosi di LND è stata

effettuata solo all'età di nove anni. Assume terapia con carbamazepina, triesifenidile e baclofen. Usa una carrozzina con sbarra antiribaltamento e usa guanti. Ha un eloquio gravemente disartrico, ma è in grado di formulare frasi complesse. Frequenta regolarmente la scuola media e la piscina, effettua trattamenti fisioterapici.

I tre soggetti, che non si sono mai incontrati nel corso della ricerca, vivono tutti con le loro famiglie e frequentano scuole a normale organizzazione, con insegnante di sostegno in rapporto 1:1.

Il trattamento neurofarmacologico non è stato modificato nel corso dello studio.

Ciascuna famiglia è stata pienamente informata su finalità e metodologia dello studio e prima di iniziare i genitori hanno firmato un consenso scritto. Un ulteriore consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti (informazioni sono incluse in questo articolo).

La pubblicazione dello studio è stata approvata dal Comitato Etico Regionale della Liguria (Pr. N° 012/2019).

2.2 Metodologia

Abbiamo usato l'osservazione partecipe, come concettualizzata dalle ricerche in Infant Observation (12, 13), supportata da video-registrazioni.

Uno psicologo specificamente formato è stato assegnato a ciascun soggetto partecipe. Ogni mese sono state effettuate due sessioni osservative di 90 minuti per un periodo di 18 mesi.

2.3 Raccolta dei dati

Il differenti tipi di danno, sviluppati in base a una precedente pubblicazione (14) che ha coinvolto altri pazienti, sono stati raggruppati in quattro categorie:

1. Danno a sé (self-inflicted harm): identifica un'azione che arreca un danno fisico al proprio corpo (ad es. mordersi, sfregare o sbattere gli arti, inarcarsi e sbattere il capo).
2. Danno ad altri, ad oggetti (harm/damage to other people/objects): Identifica un'azione che arreca danno fisico ad altre persone o danneggia oggetti raggiungibili nello spazio peripersonale (ad es. mordere o colpire persone, buttare per terra oggetti).
3. Danno alla comunicazione in corso (harm to communication in progress): Identifica un atto comunicativo che arreca danno alla comunicazione causando confusione, fraintendimento o un effetto contrario a quello desiderato

(ad es. non rispondere, dare la risposta sbagliata, urlare, insultare).

4. Danno all'attività in corso (harm to an activity in progress): Identifica un'azione che arreca un danno all'attività del caregiver sul bambino impedendo le opportune sinergie motorie per raggiungere l'obiettivo (es. durante l'alimentazione o l'abbigliamento, ostacolare un operatore durante le manovre di accudimento come il cambio, l'alimentazione, il far indossare abiti o scarpe) o che arreca danno alla propria stessa performance (ad es. cancellare il lavoro appena fatto al pc).

Ciascun LNB registrato è stato analizzato secondo i criteri descrittivi di seguito elencati:

1. *Ambiente*: in quale contesto si è verificato l'LNB, se in famiglia, a scuola, durante le attività riabilitative oppure in ambiente non abituale o sconosciuto al paziente.

2. *Interruzione*: Chiaro tentativo non portato a termine: se l'azione dannosa veniva interrotta in tempo per evitarne le conseguenze negative.

3. *Reiterazione*: se l'LNB è stato ripetuto dopo poco tempo (inferiore a 30 secondi).

4: *Antecedenti*:

a. Stato emotivo del bambino: tranquillo o agitato.

b. Antecedenti qualitativi situazionali: categorie qualitative, non tra loro mutualmente esclusive, che descrivono le condizioni ambientali antecedenti ciascun LNB.

- *Evocazione del comportamento*: viene evocato, nominato o sottinteso, un comportamento non desiderato o pericoloso (ad es. dire "non morderti" o far notare uno spigolo).
- *Cambio di posizionamento*: il paziente viene spostato da una posizione nello spazio ad un'altra o da un ausilio all'altro.
- *Opportunità per l'azione dannosa*: uno stimolo che rappresenta un rischio si presenta nello spazio raggiungibile dagli effettori del bambino.
- *Pressione alla prestazione*: è presente un'aspettativa ambientale rispetto a una performance (ad es. dire al bambino "Dai ora tocca a te!").
- *Fretta/confusione*: il paziente viene sottoposto a molti stimoli in modo incalzante e poco chiaro.
- *Vuoto/noia*: il paziente non è impegnato in alcuna attività, né stimolato dall'esterno in alcun modo.
- *Altro*: nessuna delle precedenti categorie è soddisfatta.

5. *Conseguenze per il bambino*.

a. Conseguenze psicofisiche

- la presenza di dolore secondo i parametri usati nelle scale di tipo fisiologico comportamentale in età evolutiva ("Il dolore del bambino", Ministero della Salute, 2010).
- l'aumento dell'ansia secondo i parametri usati nelle scale di tipo fisiologico comportamentale (scala CEMS, Journal of Clinical Nursing, 2007).

b. Reazioni emotive in seguito all'LNB, tra loro non mutualmente esclusive: Angoscia; Stupore; Dispiacere; Rabbia; Soddifazione.

Con il termine "soddifazione" intendiamo il sentimento di piacere ottenuto tramite il comportamento lesivo. Nel comportamento autolesivo questo presuppone la dispercezione del dolore. Trovare tale reazione emotiva nei pazienti avrebbe supportato la precedentemente diffusa opinione che gli stimoli in genere dolorosi per il resto della popolazione non lo sono per i pazienti con LND o che gli effetti secondari (come ad esempio attirare l'attenzione) sono preferibili al dolore fisico, data la insensibilità parziale o totale al dolore.

6. Modalità di gestione da parte del caregiver

a. Strategie fisiche o psicoeducazionali e relazionali raggruppate in categorie non mutualmente esclusive

- *Contenimento fisico*: contatto, restrizione, aggiunta o aggiustamento degli ausili di contenimento (es. manicotti, bite, fasce, guanti ecc..) sul distretto corporeo interessato.
- *Allontanamento della persona o dell'oggetto*: allontanare il paziente dalla fonte di danno potenziale oppure l'altra persona o l'oggetto dallo spazio raggiungibile dagli effettori del paziente.
- *Richiesta di aiuto ad altre persone*: far intervenire altre persone per gestire una situazione critica.
- *Rassicurazione verbale o non-verbale*: dire "Non importa", "E' la Nyhan", "Lo so che non volevi farlo", fare un sorriso, una carezza.
- *Distrazione*: distogliere l'attenzione o proponendo un nuovo focus d'interesse o dando un deciso stop verbale.
- *Ironia*: scherzare in modo lieve e bonario.
- *Rimprovero*: sgridata, sarcasmo o ignorare in modo impassibile.

- *Lasciar correre*: riconoscere senza dare peso o importanza e dare tempo in modo benevolo.

b. Stato emotivo del caregiver al momento dell'avvio dell'LNB: tranquillo o agitato

2.4. Analisi Statistica

Abbiamo usato il software Microsoft Office Excel per raccogliere i dati e calcolare le percentuali. Nella tavola 4° sono riportate le

correlazioni fra le categorie di strategie di gestione (“Management”) e l’interruzione dell’LNB. I valori sono inclusi fra -1 e 1 e sono stati calcolati con la Seaborn Python library e la funzione heat-map. I valori positivi rappresentano le strategie di gestione efficaci. I valori vicino a 0 indicano la mancanza di efficacia, i valori negativi rappresentano le strategie che hanno un effetto controproducente.

TABLE 1 Frequency and repetition rate of each type of harm/damage

	Self-inflicted harm	Harm/damage to other people/objects	Harm to communication taking place	Harm to an activity taking place
Nonrepeated LNBs	84%	94%	88%	60%
Repeated LNBs	16%	6%	12%	40%

Note: The type of harm at highest risk of reiteration is that to an activity in progress. Percentages are calculated on the total number of observations for each harm/damage category.

TABLE 2 Antecedents

A. Antecedent patient mood in the different types of harm/damage				
Previous mood ^a	Self-inflicted harm	Harm/damage to other people/objects	Harm to communication taking place	Harm to an activity taking place
Calm	49%	84%	76%	52%
Agitated	51%	16%	24%	48%
B. Situational antecedents in the different types of harm/damage				
Antecedents ^b	Self-inflicted harm	Harm/damage to other people/objects	Harm to communication taking place	Harm to an activity taking place
Behavioral evocation	29%	9%	20%	30%
Change of position	7%	0%	2%	19%
Pressure to perform	29%	13%	85%	61%
Opportunity	56%	97%	0%	11%
Emptiness/boredom	7%	3%	2%	4%
Urgency/confusion	24%	3%	22%	11%
Other	17%	0%	7%	11%

Note: Percentages are calculated on the observations' total number for each harm/damage category.

^aDespite LND children are considered to display poor mood control, the antecedent mood before an LNB is more frequently calm than agitated.

^bThe simple opportunity is the most frequent situational antecedent in case of self-injurious behavior and harm to other/object. The pressure to perform is always badly tolerated and frequently predisposing to harm to communication and to an activity in progress.

TABLE 3 Reactions

A. Psychophysical reactions of pain ^a					
Pain	Self-inflicted harm	Harm/damage to other people/objects	Harm to communication taking place	Harm to an activity taking place	
No	2%	95%	100%	99%	
Yes	98%	5%	0%	1%	
B. Psychophysical reactions of anxiety ^b					
Anxiety increase	Self-inflicted harm	Harm/damage to other people/objects	Harm to communication taking place	Harm to an activity taking place	
No	3%	25%	15%	10%	
Yes	97%	75%	85%	90%	
C. Emotional reactions ^c					
Emotional reactions	Self-inflicted harm	Harm/damage to other people/objects	Harm to communication taking place	Harm to an activity taking place	
Anguish-terror	49%	38%	7%	53%	
Shock-disconcert	37%	84%	56%	48%	
Regret	29%	78%	68%	78%	
Anger	11%	6%	10%	32%	
Satisfaction	0%	0%	0%	0%	
D. Emotional reactions in repeated LNBs ^d					
Emotional reactions	Self-inflicted harm	Harm/damage to other people/objects	Harm to communication taking place	Harm to an activity taking place	Total of LNBs
Anguish-terror	82%	50%	0%	73%	69%
Shock-disconcert	27%	50%	40%	50%	46%
Regret	27%	50%	40%	85%	73%
Anger	18%	50%	0%	50%	42%
Satisfaction	0%	0%	0%	0%	0%

Note: Percentages are calculated on the observations' total number for each harm/damage category.

^aReaction of pain is observed only in case of self-inflicted harm.

^bIncrease in anxiety is the common reaction to every LNB.

^cEmotional reactions associated with different types of harm/damage can widely vary, but satisfaction has never been observed.

^dThe most frequently observed emotional reaction to self-inflicted harm is terror.

3. RISULTATI

Abbiamo considerato il concetto operativo di “Lesch-Nyhan Behavior” (LNB), ovvero ogni atto compulsivo, egodistonico, con un pattern di movimento inusuale per forza, velocità e precisione, che arreca danno al soggetto. Ogni LNB è stato estrapolato dal materiale osservativo raccolto in relazioni scritte e discusso in gruppo.

Un totale di 292 LNB sono stati descritti, e registrati in base alle relazioni tratte da 60 sessioni per oltre 90 ore di osservazione.

La tavola 1 mostra la frequenza di ciascun tipo di danno e la percentuale di reiterazione. Solo il 27% di tutti gli LNB registrati sono reiterati, la maggior parte di essi fanno parte della tipologia “Danno all’attività in corso”.

3.1. Umore e Antecedenti Situazionali

Malgrado i bambini malati siano descritti come scarsamente in grado di controllare l’umore, nella loro terapia quotidiana non sono presenti farmaci che aiutino tale aspetto. Avere a disposizione i propri contenimenti fisici, di cui i bambini fanno richiesta con fermezza, è l’aiuto migliore per consentire il controllo dell’umore. Comunque, come mostrato nella tavola 2A, l’umore del bambino prima dell’emissione di un LNB non sembra una variabile significativa nel caso del danno al proprio corpo e del danno all’azione in corso, mentre l’umore risulta spesso tranquillo nel caso del danno alla comunicazione e ancor più nel caso del danno ad altre persone/oggetti.

Il più comune antecedente situazionale (Tav. 2B) nel caso di danno al proprio corpo era la semplice

opportunità di metterlo in atto. Anche l'evocazione del modo possibile di farsi male può scatenare il comportamento autolesivo.

L'aspettativa o la pressione ambientale, come quando viene esplicitamente richiesto di non mordersi, non solo non aiuta il paziente a trattenersi, ma anzi elicit il comportamento.

Nel caso di danno ad altri o ad oggetti nello spazio peripersonale la percentuale di rilevazione nel contesto di un'opportunità ambientale diventa schiacciante. A volte viene anche registrata la pressione alla prestazione e l'evocazione del comportamento pericoloso.

Nel caso di danno alla comunicazione in corso l'antecedente situazionale più frequente è l'aspettativa o la pressione alla prestazione, seguita dalla fretta e la confusione e dalla evocazione di un comportamento non desiderato, come nel caso di domande dicotomiche in cui viene verbalizzata anche l'opzione non voluta.

Nel caso di danno all'azione in corso l'antecedente situazionale più frequente risulta essere la pressione alla prestazione, come nelle sollecitazioni a cooperare durante le manovre di accudimento. Seguono l'evocazione di un comportamento pericoloso e il cambio di posizionamento.

3.2 Dolore, Angoscia e reazioni emotive conseguenti

Il dolore (Tav. 3A) è di norma la reazione al comportamento di danno al proprio corpo, e questo spiega perché l'aumento dell'angoscia/ansia è la tipica reazione psicofisica dopo ogni LNB (tav. 3B)

La reazione emotiva più frequente (Tav. 3C) è il dispiacere, che è decisamente prevalente nel caso di danno ad altre persone/oggetti e nel caso di danno all'attività in corso.

Lo stupore è riportato nella metà del campione totale di LNB, prevale nettamente nel caso di danno alle altre persone/oggetti, è frequente nel caso di danno alla comunicazione e all'attività in corso, ma anche nel caso di danno inflitto al proprio corpo.

La reazione di angoscia è frequente nel caso di danno all'attività in corso, di danno al proprio corpo e nel caso di danno ad altre persone/oggetti.

La reazione di rabbia è registrata prevalentemente nel danno all'attività in corso ed è rara nelle altre categorie di danno.

Nessuna reazione di soddisfazione è stata mai registrata, in nessuno dei 292 LNB del campione. Negli LNB reiterati (Tav.3D) aumentano le reazioni di rabbia, angoscia e dispiacere.

3.3. Strategie di gestione e umore del caregiver

La strategia più efficace per interrompere (Tav.4A) il comportamento di danno al proprio corpo è allontanare il soggetto o l'oggetto fonte di pericolo, il contenimento fisico e la distrazione.

L'unica strategia efficace in caso di danno ad altre persone/oggetti sembra essere rimuovere l'oggetto o allontanare la persona.

Le strategie più utili nel danno alla comunicazione in corso e alla attività in corso sono l'ironia, la distrazione e per ultimo il contenimento fisico.

Il coefficiente per la strategia del rimprovero è negativo in tutti i tipi di danno e soprattutto nel caso di danno ad altre persone/oggetti.

A prescindere dalla strategia usata, l'approccio alla gestione dell'LNB da parte di un caregiver agitato è poco probabile che sia efficace; d'altra parte la calma da sola non è sufficiente a interrompere l'LNB in corso (Tav. 4B)

4. DISCUSSIONE

L'ampio numero di dati raccolti attraverso il metodo dell'osservazione partecipe ha consentito di estendere la gamma delle espressioni del danno arrecato a se stessi tipico del disturbo neurocomportamentale nella LND. Ciascun LNB comporta conseguenze negative per il soggetto, sia direttamente (nel caso del danno al proprio corpo), sia indirettamente (nel caso del danno ad altre persone/oggetti, alla comunicazione e all'attività in corso). La bassa frequenza di reiterazione registrata nel nostro campione (27%) e la bassa frequenza di danno rivolto verso il proprio corpo (24%) sono probabilmente dovute al sistema dei contenimenti fisici e alla costante presenza di un caregiver attento e dedicato.

A differenza di altri disordini del neurosviluppo o psichiatrici, l'autolesionismo nella LND non si manifesta in risposta a stati di agitazione o di noia, ma lo stress può essere un fattore aggravante rispetto al rischio di avvio.

TABLE 4 Management

A. Correlation between management actions and their effectiveness ^a				
Management	Self-inflicted harm ^b	Harm/damage to other people/objects	Harm to communication taking place	Harm to an activity taking place
Moving object/patient	0.45	0.37		0.08
Distraction	0.26		0.20	0.28
Irony	0.05	-0.06	0.43	0.17
Physical containment	0.32	0.03		0.16
Verbal reassurance	-0.17	0.09	0.09	0.13
Asking/receiving help				-0.10
Ignoring LNB	-0.46	-0.39	0.14	-0.30
Scolding	-0.24	-0.54	-0.38	-0.16
B. Caregiver's mood during management ^c				
Caregiver's mood	Interrupts	Does not interrupt	Total of LNBs	
Upset	29% ^d	71%	27%	
Calm	52%	48%	73%	

^aManagement effectiveness in interrupting or preventing the LNB repetition. For each harm category positive values represent efficacious management; values close to 0 indicate lack of effectiveness, and negative values represent counterproductive effect of the management.

^bRemoval of the object from patient's reach is the most efficacious strategy in case of Self-Inflicted harm and harm to other/objects, while distraction and irony are the most efficacious ones in case of harm to communication and activity in progress. Ignoring the LNB and scolding, instead, almost always seriously worsen the self-harming behavior.

^cCalmness is preferable, but not sufficient to prevent the LNB.

^dThe percentages are calculated on the total number of LNBs observed.

L'inconsistenza dell'ipotesi della non-sensibilità al dolore è stata confermata dal nostro studio, in accordo con altri studi precedenti (18-20). Nessuno dei 292 LNB registrati ha comportato nei bambini una risposta emotiva di soddisfazione di sé e le più frequenti reazioni emotive sono non solo il dispiacere e l'angoscia, ma anche lo stupore e questo conferma l'assenza di intenzionalità (19) e indica come e quanto l'LNB possa essere inatteso e intrusivo per il soggetto stesso. I pazienti spesso chiedono aiuto per essere messi in sicurezza e per mettere in sicurezza gli altri e gli oggetti, e questo conferma che non è possibile chiedere loro di inibire volontariamente un LNB (20) e che i contenimenti fisici sono vissuti come una protezione rassicurante.

Nel nostro campione, l'LNB più frequente e quello più reiterato è *il danno a un'attività in corso*. Questo tipo di danno comprende l'innescio di movimenti opposti a quelli che sarebbero opportuni e necessari per raggiungere gli obiettivi o per coordinarsi in modo reciproco con successo; probabilmente il "comportamento oppositivo" descritto in letteratura come tipico dei pazienti con LND è dovuto proprio alla difficoltà di gestione di accadimenti complessi (la rimozione dei contenimenti, il cambio di posizionamento, l'igiene personale) (11, 21, 22).

Il più pericoloso e temuto LNB, quello che riguarda l'infliggere un *danno al proprio corpo*, è il secondo per frequenza. Se non è interrotto in tempo, inevitabilmente produce una reazione psicofisica di dolore. La mera presenza nell'ambiente di una opportunità di farsi male

spesso innesca il comportamento autolesivo in un numero estremamente vario di modalità e di tipologie. Solo un sistema di contenimenti fisici continuamente monitorato e riaggiustato può ridurre il pericolo e l'angoscia dei pazienti, perché il rischio di farsi male è sempre presente, con modi non prevedibili e spesso esperiti per la prima volta in modo casuale. L'automutilazione, spesso descritta come un tipico sintomo della LND, appare invece come la conseguenza estrema del fallimento nella gestione dell'LNB e nella prevenzione della sua reiterazione. Le reazioni emotive prevalenti sono l'angoscia/terrore e anche lo stupore, a ulteriore conferma della specificità del danno a sé nella LND.

La frequenza relativamente modesta di LNB con *danno alla comunicazione in corso*, per lo più descritti come difficoltà nell'iniziare a parlare o come dare la risposta sbagliata, è in parte ascrivibile alla giovane età di due dei tre soggetti coinvolti nel nostro studio. La risposta non-voluta è spesso descritta come caratterizzata da forza nel tono della voce e molto veloce, come "sparata", con minima latenza rispetto alla formulazione della domanda, e appare dunque molto simile all'azione non-voluta. Dispiacere e stupore sono le più frequenti reazioni emotive, e questo suggerisce che anche le parolacce e gli insulti spesso ascritti in letteratura (5, 22) a una caratteristica "aggressività verbale" siano del tutto non intenzionali.

Il *danno a altre persone/oggetti* è la categoria di danno meno rappresentata nel nostro campione (11%) e caratterizzata da tre parametri altamente

significativi: l'umore antecedente tranquillo (84%), la reazione emotiva conseguente di stupore (84%) e l'opportunità di arrecare danno nello spazio peripersonale come praticamente unico antecedente situazionale (97%). Il trend univoco di questi dati e la minima latenza nell'emissione del gesto dall'opportunità al raggiungimento della persona o dell'oggetto suggeriscono la mancanza di intenzionalità e l'esclusione di una valutazione cognitiva. Pertanto i termini (21,22) aggressività/comportamento aggressivo appaiono inappropriati per descrivere questa tipologia di LNB, a prescindere dalla gravità delle conseguenze che producono.

Non è stato facile esaminare e sottoporre ad analisi quantitativa le strategie di gestione degli LNB usate dai caregiver. I caregiver spesso usano più di una strategia per la gestione di un singolo LNB. Nonostante questo, abbiamo definito un set di strategie e sono stati raccolti alcuni dati preliminari sulla loro efficacia. Nei casi di danno al proprio corpo e di danno ad altre persone/oggetti, la strategia primaria per mettere in sicurezza è allontanare il paziente dalla fonte di pericolo. Inoltre è stato a volte difficile decidere se registrare alcuni LNB come danno a sé o danno agli altri, in quanto una singola azione era in grado di provocare fisicamente ambedue le conseguenze.

Lasciar correre con benevolenza, probabilmente allentando la pressione alla prestazione, sembra funzionare solo nel caso di danno alla comunicazione in corso. Ugualmente anche l'ironia sembra essere di aiuto per il suo effetto di minimizzare e quindi abbassare la tensione. La distrazione presenta un coefficiente di correlazione positivo, soprattutto in caso di danno all'attività in corso, ma anche di danno al proprio corpo. Rimproverare/sgridare o ignorare restando impassibili un LNB non è mai efficace e può anzi diventare molto pericoloso nel caso di danno al proprio corpo.

I caregiver descrivono delle situazioni di "crisi" durante le quali il soggetto ripete e reitera molte volte uno specifico LNB e non può smettere finché qualcuno non interviene in aiuto. Il malato infatti dipende completamente dal caregiver per poter evitare le conseguenze dannose causate dall'LNB. Nuovi LNB possono entrare nel repertorio personale di ciascun soggetto, a volte occasionalmente, mentre altri, se ben gestiti, possono diventare via via sempre meno frequenti. Ulteriori studi, basati su un più ampio numero di soggetti, sono necessari per mettere a fuoco quali siano le migliori strategie per la gestione degli LNB.

5. CONCLUSIONI

L'articolo suggerisce una visione più complessa del disordine neurocomportamentale nella LND e propone una nuova descrizione dell'LNB, più ampia rispetto al classico autolesionismo (SIB).

La scomposizione del danno nelle quattro diverse tipologie descritte nell'articolo è utile per analizzare i fattori ambientali di rischio e consente suggerimenti pragmatici per la gestione degli LNB e per la prevenzione della loro reiterazione. Caregiver e operatori della salute, della riabilitazione e dell'educazione dovrebbero essere consapevoli e formati nel riconoscere i diversi tipi di LNB al fine di trovare il modo migliore per gestire il comportamento e per comunicare con i pazienti.

RINGRAZIAMENTI

Ringraziamo l'Associazione "LND Famiglie Italiane" Onlus che ha interamente sponsorizzato lo studio, e in particolare la Presidente Paola Mazzuchi, che lo ha proposto e sostenuto. LND Famiglie Italiane ha finanziato tutta la ricerca: il pagamento delle tre psicologhe, Anna Bozano, Alessandra Spessa e Francesca Valeriani, per l'intera raccolta dei dati, e il rimborso delle spese di viaggio.

CONFLITTO DI INTERESSI

Anna Bozano, Alessandra Spessa e Francesca Valeriani hanno ricevuto un pagamento da LND Famiglie Italiane Onlus. La stessa Onlus ha pagato le spese di viaggio per gli incontri a tutti gli autori.

CONTRIBUTI DEGLI AUTORI

A.B. ha seguito un paziente e ha dato il principale contributo nell'analizzare i dati e nello scrivere l'articolo. Schiaffino A. ha dato un grande contributo nell'analizzare i dati e nello scrivere l'articolo. Spessa A. ha seguito un paziente, redatto i protocolli osservativi e discusso i risultati. V.F. ha seguito un paziente, redatto i protocolli osservativi e discusso i risultati. M.R. ha fornito il supporto statistico. M.V. è stata di grande aiuto nel discutere i risultati e nello scrivere l'articolo. D.D. ha organizzato il progetto, scritto l'articolo, ed è l'autore di riferimento del lavoro.

APPROVAZIONE DEL COMITATO ETICO

La pubblicazione dello studio è stata approvata (Pr. N. 012/2019) dal Comitato Etico della Regione Liguria (Ospedale Policlinico S. Martino, Largo R. Benzi 10, 16132 Genova)

CONSENSO DEI PAZIENTI

Dopo essere stati pienamente informati circa il progetto, i genitori hanno firmato un consenso scritto, disponibile su richiesta. Tutte le procedure

seguite erano in accordo con gli standard etici del comitato responsabile della sperimentazione umana (istituzionale e nazionale) e con la Dichiarazione di Helsinki del 1975, rivista nel 2000.

BIBLIOGRAFIA

1. Fu R, Ceballos-Picot I, Torres RJ, et al. Genotype-phenotype correlations in neurogenetics: Lesch-Nyhan disease as a model disorder. *Brain*. 2014;137(Pt 5):1282-1303.
2. Jinnah HA. Lesch-Nyhan disease: from mechanism to model and back again. *Dis Model Mech*. 2009;2(3-4):116-121.
3. Jinnah HA, Visser JE, Harris JC, et al. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain*. 2006;129(5):1201-1217.
4. Anderson LT, Ernst M. Self-injury in Lesch-Nyhan disease. *J Autism Dev Disord*. 1994;24(1):67-81.
5. Anderson LT, Ernst M, Davis SV. Cognitive abilities of patients with Lesch-Nyhan disease. *J Autism Dev Disord*. 1992;22(2):189-203.
6. Schretlen DJ, Harris JC, Park KS, et al. Neurocognitive functioning in Lesch-Nyhan disease and partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Int Neuropsychol Soc*. 2001;7(7):805-812.
7. Madeo A, Di Rocco M, Brassier A, et al. Clinical, biochemical and genetic characteristics of a cohort of 101 French and Italian patients with HPRT deficiency. *Mol Genet Metab*. 2019;127 (2):147-157.
8. Anderson L, Dancis J, Alpert M. Behavioural contingencies and self-mutilation in Lesch-Nyhan disease. *J Consult Clin Psychol*. 1978;46(3):529-536.
9. Anderson L, Dancis J, Alpert M, Herrmann L. Punishment learning and self-mutilation in Lesch-Nyhan disease. *Nature*. 1977;265(5593):461-463.
10. Hall S, Oliver C, Murphy G. Self-injurious behavior in young children with Lesch-Nyhan syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(11):745-749.
11. Robey KL, Reck JF, Giacomini K, Barabas G, Edey GE. Modes and patterns of self-mutilation in persons with Lesch-Nyhan disease. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45(3):167-171.
12. Hollway W. Infant observation: opportunities, challenges, threats. *Infant Observation*. 2012; 15(1):21-32.
13. Rustin M. Infant observation research: what have we learned so far? *Infant Observation*. 2006;9(1):35-52.
14. Dolcetta D, Parmigiani P, Salmaso L, et al. Quantitative evaluation of the clinical effects of S-adenosylmethionine on mood and behavior in Lesch-Nyhan patients. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2013;32(4):174-188.
15. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. Validity of parent ratings as proxy measures of pain in children with cognitive impairment. *Pain Manag Nurs*. 2005;6(4):168-174.
16. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs*. 1988;14(1):9-17.
17. Li HCW. Evaluating the effectiveness of preoperative interventions: the appropriateness of using the Children's emotional manifestation scale. *J Clin Nurs*. 2007;16(10):1919-1926.
18. Dicks JL. Lesch-Nyhan syndrome: a treatment planning dilemma. *Pediatr Dent*. 1982;4(2):127-130.
19. Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med*. 1964;36 (4):561-570.
20. Zilli EA, Hasselmo ME. A model of behavioral treatments for self-mutilation behavior in Lesch-Nyhan syndrome. *Neuroreport*. 2008;19(4):459-462.
21. Harris JC. Lesch-Nyhan syndrome and its variants: examining the behavioral and neurocognitive phenotype. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(2):96-102.
22. Schretlen DJ, Ward J, Meyer SM, et al. Behavioral aspects of Lesch-Nyhan disease and its variants. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(10):673-677.