

**New biomarkers for early diagnosis of Lesch-Nyhan disease revealed by metabolic analysis on a large cohort of patients. Ceballos-Picot et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2015) 10:7**

Nuovi biomarcatori per la diagnosi precoce della malattia di Lesch-Nyhan rivelati dall'analisi metabolica su una grande gruppo di pazienti

Il lavoro dimostra la presenza di marker biochimici caratteristici che possono facilitare una diagnosi veloce e sicura della malattia di LN. Vengono presi in esame 139 pazienti francesi con deficienza di HGprt, classificati in base ai loro sintomi: 98 con la sindrome LN completa e attività HGprt praticamente assente (LND), 26 con disfunzione neurologica lieve, senza automutilazioni e con qualche residuo di attività HGprt nei fibroblasti (HND: disfunzione neurologica legata all'HGprt), e 14 senza sintomi neurologici e attività HGprt residua pari a circa il 10% del normale (HRH: iperuricemia legata all' HGprt). Gli autori identificano le diverse mutazioni genetiche nei singoli pazienti, e misurano nei loro globuli rossi alcuni metaboliti caratteristici, che nei soggetti sani, o affetti da iperuricemia non dipendente da HGprt, non sono presenti, o lo sono in quantità molto più basse/più alte. Tali metaboliti appartengono alle categorie delle purine (AICAR, ipoxantina, ZTP, ATP, S-AMP), delle pirimidine (UMP) e delle piridine (acido nicotinico e nicotinammide). Le differenze di concentrazione fra i pazienti con deficit di HGprt e i controlli sono significative, come dimostrato mediante un'analisi statistica molto accurata, resa possibile dal grande numero di casi. La presenza e la quantità di queste sostanze non correla né con la gravità della sindrome né con l'età dei pazienti, né è possibile, secondo gli autori, comprendere il meccanismo biochimico mediante il quale potrebbero contribuire ai sintomi. Gli autori formulano alcune ipotesi, in parte già note, e concludono che la ricerca di questi metaboliti nel liquor potrebbe dare informazioni più importanti.

#### Commento

La presenza di metaboliti particolari, o di concentrazioni abnormi di metaboliti comuni, nei globuli rossi, nel plasma e nelle urine dei pazienti LN è stata descritta fin dai primi anni 80, quando le tecniche analitiche (HPLC) lo hanno consentito, in moltissime pubblicazioni internazionali (in particolare del gruppo di Londra e confermati anche dal gruppo di Siena). Tali "marker", verificati in TUTTI i pazienti con carenza, anche parziale, di HGprt sono: elevati livelli di NAD e UDPG, bassi livelli di GTP, presenza di ZTP negli eritrociti; elevati livelli di acido urico, ipoxantina e xantina nel plasma e nelle urine. Altri marker facili e sicuri (salvo alcune eccezioni dovute a varianti cinetiche) sono, oltre alla misura di attività dell'HGprt, quella dell'Aprt, (generalmente molto più alta). Tutti i marker biochimici citati sopra sono determinati mediante HPLC, come nel lavoro di Ceballos, ma assai diversa è la tecnica di preparazione degli estratti cellulari (descritta solo sommariamente in questo lavoro). I metaboliti descritti in questo lavoro sono in parte gli stessi già identificati, in parte sono probabilmente derivati dalla demolizione di quelli già descritti (causata dalle condizioni tecniche usate). Ci sono evidenti contrasti con i dati già pubblicati (es. nessuno ha mai riscontrato variazioni eritrocitarie dei livelli di ATP), ma gli autori non riportano i risultati presenti in letteratura, né commentano la discordanza dei loro dati con quelli della letteratura (probabilmente spiegabile con le differenti condizioni sperimentali con cui vengono usati i globuli rossi).