

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
RESIDÊNCIA MÉDICA EM NEUROLOGIA PEDIÁTRICA

MARIANA RIBEIRO E SILVA

**SÍNDROME DE LESCH-NYHAN -
RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

PORTO ALEGRE

2022

MARIANA RIBEIRO E SILVA

**SÍNDROME DE LESCH-NYHAN -
RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão da Residência apresentado ao Programa de Residência Médica em Neurologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientador: Dr Rudimar dos Santos Riesgo, Médico, neurologista pediátrico. Chefe do serviço de Neurologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Professor de Neurologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

PORTO ALEGRE

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Silva, Mariana Ribeiro e
Síndrome de Lesch Nyhan - Relato de Caso e Revisão
da Literatura / Mariana Ribeiro e Silva. -- 2022.
18 f.
Orientador: Rudimar dos Santos Riesgo.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Neurologia Pediátrica, Porto Alegre,
BR-RS, 2022.

1. Síndrome de Lesch-Nyhan. I. Riesgo, Rudimar dos
Santos, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a toda equipe da Unidade de Neurologia Pediátrica por todo o aprendizado ao longo desses dois anos de residência. Principalmente, ao meu preceptor e orientador dr Rudimar por me acompanhar nessa trajetória e confiar no meu trabalho.

SUMÁRIO

1 RESUMO.....	7
2 INTRODUÇÃO	8
3 METODOLOGIA	10
4 RELATO DE CASO	11
5 DISCUSSÃO	14
6 CONCLUSÃO	16
REFERÊNCIAS	17

1 RESUMO

A Síndrome de Lesch-Nyhan é uma desordem genética rara caracterizada pela deficiência da atividade enzimática da hipoxantina guanina fosforribosiltransferase (HPRT), caracterizada por hiperuricemia, hiperuricosúria e diversas alterações neurológicas concomitantes, principalmente distúrbios do movimento, déficit cognitivo e auto-mutilação. Os pacientes geralmente apresentam hipotonia e atraso motor, evoluindo com distúrbios do movimento e automutilação em torno de 6 meses de idade até estabelecer-se distonia severa sobreposta à hipotonia de base estável aos 2 anos de idade. Com o manejo terapêutico apropriado, os pacientes alcançam sobrevivência entre a segunda e terceira década de vida. No entanto, os pacientes podem apresentar complicações respiratórias, neurológicas e infecciosas, causando impacto em sua morbimortalidade. A seguir é exposto um raro caso desta síndrome, que cursou com graves complicações, bem como sua evolução e manejo.

PALAVRAS CHAVE

Lesch-Nyhan Syndrome, Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyltransferase e Hyperuricemia.

2 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Lesch-Nyhan é uma desordem genética caracterizada pela deficiência da atividade enzimática da hipoxantina guanina fosforribosiltransferase (HPRT), em que os pacientes afetados apresentam produção exacerbada de ácido úrico. [1] Até a presente data, mais de 300 mutações genéticas foram associadas a esta síndrome. [2] Sua prevalência é estimada em 1/380.000 nascidos vivos no Canadá e 1/235.000 nascidos vivos na Espanha. [3]

A deficiência de HPRT é uma doença genética recessiva ligada ao X com prevalência estimada de três a cada um milhão de pessoas. [1] Há mutações no gene HPRT, o qual codifica a enzima HPRT, responsável por atuar no metabolismo de purina, resultando no acúmulo de ácido úrico característico desta síndrome. [2]

Esta deficiência é caracterizada por hiperuricemia, hiperuricosúria e um vasto espectro de alterações neurológicas concomitantes, as quais dependem da severidade do defeito enzimático, dentre elas é possível observar principalmente distúrbios do movimento, déficit cognitivo e auto-mutilação. [4]

A produção aumentada de ácido úrico desencadeia a precipitação de cristais de ácido úrico, provocando principalmente artrite gotosa, tofo e alterações urogenitais diversas. [5] A patogênese das alterações neurológicas é menos compreendida, mas estudos neuroquímicos e de neuroimagem demonstram uma disfunção seletiva de dopamina nos gânglios da base, alteração ainda não completamente elucidada. [6,7] Quanto às demais manifestações clínicas, acredita-se que as alterações no metabolismo da purina levam a efeitos adversos sobre o crescimento somático, a maturação da medula óssea e a motilidade intestinal [5].

Os portadores desta síndrome iniciam sua apresentação neurológica de maneira similar à paralisia cerebral discinética, com clínica de hipotonia e atraso da aquisição de marcos motores a partir dos 3-6 meses de idade. Os pacientes evoluem com movimentos involuntários em torno de 6-24 meses de idade. Após, o curso clínico mantém-se relativamente estável, com distonia severa sobreposta à hipotonia de base. Alterações comportamentais e auto-mutilação em geral se iniciam concomitantes à erupção dentária. [4]

O diagnóstico pode ser confirmado através de análises de atividades enzimáticas, demonstrando atividade baixa ou indetectável da HPRT [8] Outra maneira de confirmação diagnóstica é através de exames moleculares para identificar mutações no gene HPRT, as quais estão documentadas desde deleções, inserções e duplicações, até mutações pontuais de alta heterogenicidade [9].

O tratamento com alopurinol é capaz de reduzir a hiperuricemia e hiperuricosúria, prevenindo as manifestações clínicas causadas por estas alterações e, portanto, esta medicação deve ser iniciada logo após o diagnóstico. [10] A espasticidade e distonia presentes nos pacientes podem ser manejadas com benzodiazepínicos e inibidores do ácido gama-aminobutírico. [4] Entretanto, os sintomas comportamentais devem ser manejados através da combinação de contenção mecânica, terapia comportamental e tratamento farmacológico. [11]

Com o manejo terapêutico apropriado, a função renal é geralmente preservada e os pacientes alcançam sobrevida entre a segunda e terceira década de vida. [10] No entanto, casos de morte súbita e óbitos por complicações respiratórias, neurológicas e infecciosas não são infrequentes.[12]

3 METODOLOGIA

Será realizada uma revisão sumária da literatura sobre o tema no PubMed utilizando as palavras-chave “Lesch-Nyhan” e seleção dos artigos relevantes ao tema.

Revisão do prontuário eletrônico do paciente do caso para exposição do início ao fim de sua evolução. Todos os dados serão armazenados no computador pessoal do pesquisador principal fora do alcance de nuvens de compartilhamento. A equipe de pesquisa se compromete com a confidencialidade dos dados.

4 RELATO DE CASO

BAV, sexo masculino, primeira consulta com equipe de neuropediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre aos 9 meses, encaminhado por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Apresentava também queixas de momentos de rigidez de membros superiores e engasgos frequentes com alimentos sólidos, restringindo sua alimentação para líquida e pastosa. Em seu histórico médico progresso havia exposição vertical ao HIV, com tratamento adequado e três cargas virais indetectáveis, sem demais intercorrências relevantes, bem como história mórbida familiar sem doenças neurológicas. Com relação ao seu desenvolvimento, o paciente iniciou o sorriso social por volta dos dois meses de idade e seguia objetos com o olhar a partir de 6 meses. Ao exame neurológico desta consulta, apresentava bom contato visual, sustento cefálico parcial, hipotonia axial e hipertonia de membros superiores, pior à direita, com reflexos miotáticos profundos exacerbados e redução de força no mesmo lado, sem demais alterações dignas de nota. Com impressão diagnóstica de síndrome piramidal de predomínio em hemisfério direito, com atraso do desenvolvimento e disfagia, a conduta nesta consulta consistiu em iniciar baclofeno, encaminhamento para otorrinolaringologia, genética, oftalmologia, fonoaudiologia e fisioterapia, bem como manter investigação e acompanhamento com equipe de neuropediatria.

Nesta época, devido a um resultado positivo para citomegalovírus em exame de urina, foi realizado tomografia computadorizada de crânio e coleta de líquido cefalorraquidiano, ambos dentro dos limites da normalidade e este negativo para citomegalovírus. Também foram realizadas avaliação oftalmológica e exame de potencial evocado auditivo de tronco cerebral, ambos sem evidência de alterações. O paciente seguiu acompanhamento e investigação com equipes da pediatria, neuropediatria e genética deste hospital, com exames físicos por vezes divergentes em relação ao tônus muscular: ora hipotonia global ora hipertonia apendicular com hipotonia axial.

Com 1 ano e 6 meses, apresentou necessidade de internação por broncopneumonia e meningoencefalite viral, com enterovírus detectado em exame de líquido. Durante internação apresentou estridor laríngeo pós extubação, diagnosticado

com laringomalácea através de nasofibrolaringoscopia. Recebeu alta após pouco mais de 3 semanas, com sonda nasoenteral por disfagia e baixo peso, bem como risperidona por relato de agitação.

Dentre os exames realizados nesta época, solicitados pelas equipes assistentes tanto durante a internação quanto ambulatorial, a ressonância magnética de encéfalo com espectroscopia não demonstrou alterações, assim como cariótipo, lactato, hormônios tireoidianos, somatomedina C, alfa glicosidase, beta galactosidade, isoeletro para transferrina, acilcarnitina, aminoácidos em tandem e cromatografia líquida de alta eficiência de aminoácidos.

Prosseguiu-se o acompanhamento com as equipes e, deste momento em diante, o paciente apresentou nos exames neurológicos subsequentes uma hipotonia de base e não mais evidenciou-se assimetria entre hemicorpos. Aos 2 anos e 3 meses, o paciente iniciou comportamento de mordedura de dedos importante, quando foi então aventada a hipótese de síndrome de Lesch-Nyhan e solicitados hemograma, ácido úrico, creatinina sérica e urinária. Porém, paciente perdeu seguimento com todas as equipes assistenciais nesta época, sem descrição no prontuário eletrônico de justificativa para tal ou mesmo relato da evolução do paciente neste período.

O atendimento foi retomado aos 3 anos e 8 meses, quando o paciente necessitou de nova internação por disfunção respiratória, recebendo tratamento para broncoespasmo com boa evolução, em condições de alta hospitalar 6 dias após. Avaliado pela equipe da neuropediatria durante internação por queixa de crises de distonia, sendo necessário ajuste de dose de baclofeno, com melhora significativa das distonias.

Pouco mais de 3 semanas após a alta, paciente foi trazido novamente à emergência pediátrica do hospital, com diagnóstico de fratura no ombro esquerdo e deslocamento da cabeça do úmero. O responsável pelo paciente notou as alterações no ombro na noite anterior, mas não soube relatar como ocorreu a fratura. Na chegada à emergência paciente apresentava sinais de choque séptico e foi encaminhado à UTI pediátrica para melhor manejo. Foi avaliado pela equipe de genética do hospital, que revisou os resultados dos últimos exames, constatando hiperuricemia e hiperuricosúria importantes, confirmando diagnóstico clínico e bioquímico de Síndrome de Lesch-Nyhan. Foi coletado painel genético, porém o mesmo não

apresentou alterações. O paciente manteve uso de risperidona e baclofeno, mas não iniciou alopurinol devido história de possível mielotoxicidade e exame de ultrassonografia de vias urinárias recente sem anormalidades.

No decorrer da internação, o paciente apresentou diversas intercorrências, evoluindo com infecção sistêmica descontrolada após o uso de diversos antibióticos subsequentes, sendo considerada refratária mesmo após a última linha de antibioticoterapia, com baixa probabilidade de recuperação. Também persistiu com agitação importante, bem como movimentos coreoatetósicos, distônicos e automutilação. Para controle destes, foram instituídos clonidina, quetiapina, carbamazepina e, posteriormente, triexifenidil, porém paciente apresentou pouca resposta às medidas instituídas. Com aproximadamente um mês de internação, foram instituídos cuidados paliativos e terminais, sendo priorizado o conforto do paciente. Foi iniciado em bomba de infusão contínua morfina e, posteriormente, midazolam, porém paciente necessitava de doses progressivamente maiores por permanecer agitado e com aparente desconforto. Por fim, o mesmo evoluiu para óbito pouco mais de uma semana após, atestada causa de óbito sendo insuficiência respiratória secundária a doença infecciosa por germe multirresistente.

5 DISCUSSÃO

A síndrome de Lesch-Nyhan é uma doença genética rara causada por uma deficiência enzimática relacionada ao metabolismo de purinas. É caracterizada por uma alteração recessiva ligada ao X sendo, portanto, mais frequente no sexo masculino. [3]

Os indivíduos afetados apresentam-se clinicamente com hiperuricemia, déficit cognitivo, distúrbios do movimento e comportamento de automutilação. [5] A apresentação clínica começa sinalizando um atraso motor a partir do segundo trimestre de vida, evoluindo para sinais extrapiramidais a partir dos 6 meses. [4] Em nosso relato de caso, foi possível observar que a partir do primeiro contato com o paciente, aos 9 meses, já eram observados movimentos involuntários e alterações no exame neurológico. É importante salientar que há relatos de pacientes com diferentes apresentações ao exame neurológico, dentre elas a mais presente é a hipotonia global, mas também pode haver espasticidade e tônus assimétrico, bem como sinais piramidais e extrapiramidais [13].

No presente relato, houve divergência nos exames físicos subsequentes, o que pode ter dificultado o raciocínio clínico inicial. Dentre as possíveis razões para as divergências de exame neurológico no paciente em questão, destacam-se o fato de que as características da síndrome de Lesch-Nyhan variam conforme a idade e o desenvolvimento do paciente, além de que a própria distonia se assemelha a outros sinais neurológicos associados a uma disfunção corticoespinal, o que também pode gerar confusão. [14]

A média de idade no momento do diagnóstico é em torno de 2 anos e 6 meses, marcada pelo início do comportamento de automutilação. [15] Neste caso, a suspeita clínica de síndrome de Lesch-Nyhan foi aventada quando o paciente tinha 2 anos e 9 meses e iniciou com tal comportamento, porém, pela perda de seguimento do paciente, seus exames só foram coletados mais tarde.

O diagnóstico de síndrome de Lesch-Nyhan é principalmente através de sua apresentação clínica unida às alterações bioquímicas típicas. Exames de função enzimática e moleculares são utilizados para confirmação diagnóstica. [3] No entanto,

em 5% dos pacientes o defeito molecular não é encontrado, considerado então uma alteração de expressão do gene HPRT1 de causa desconhecida. [16] O paciente em questão não apresentou alterações no exame de painel genético, impossibilitando a confirmação diagnóstica mais precisa.

Com relação ao tratamento específico das manifestações neurológicas da síndrome de Lesch-Nyhan, os estudos sugerem uso de benzodiazepínicos e inibidores do ácido gama-aminobutírico para manejo de distonia e espasticidade, e medicações como a carbamazepina e haloperidol para o manejo de sintomas comportamentais. Porém, a resposta clínica a estes medicamentos geralmente não é satisfatória ou mesmo confiável, assim como foi observado no caso em questão. [3,4]

6 CONCLUSÃO

Apesar de ser uma doença rara, a síndrome de Lesch-Nyhan causa significativa morbidade para o paciente acometido. O seu diagnóstico é mais tardio e isto dificulta um início de tratamento precoce. O presente estudo reforça a necessidade de maiores pesquisas que colaborem para o diagnóstico mais precoce e manejo adequado destes pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1- Jinnah HA, Friedmann T. Lesch-Nyhan disease and its variants. In *The metabolic and molecular basis of inherited disease* 8th edition. Edited by: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. McGraw-Hill, New York; 2000:2537-2570.
- 2- Jinnah HA, De Gregorio L, Harris JC, Nyhan WL, O'Neill JP. The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutat Res* 2000, 463:309-326.
- 3- Torres RJ, Puig JG: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 48.
- 4- Jinnah HA, Visser JE, Harris JC, Verdu A, Larovere L, Ceballos-Picot I, Gonzalez-Alegre P, Neychev V, Torres RJ, Dulac O, Desguerre I, Schretlen DJ, Robey KL, Barabas G, Bloem BR, Nyhan W, De Kremer R, Edey GE, Puig JG, Reich SG. Lesch-Nyhan Disease International Study Group: Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain* 2006, 129:1201-1217.
- 5- Jinnah HA. Lesch-Nyhan disease: from mechanism to model and back again. *Disease Models & Mechanisms* 2009, 2:116-121.
- 6- Lloyd KG, Hornykiewicz O, Davidson L, Shannak K, Farley I, Goldstein M, Shibuya M, Kelley WN, Fox IH. Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *N Engl J Med* 1981, 305:1106-1111.
- 7- Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Jons PH, Hardy C, Hankerson JG, Doudet DJ, Cohen RM. Presynaptic dopaminergic deficits in Lesch-Nyhan disease. *New Engl J Med* 1996, 334:1568-1572.
- 8- Rylance HJ, Wallace RC, Nuki G. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase assay using high performance liquid chromatography. *Clin Chim Acta* 1982, 121:H159-165.
- 9- Gibbs RA, Nguyen PN, Edwards A, Civitello AB, Caskey CT. Multiplex DNA deletion detection and exon sequencing of the hypoxanthine phosphoribosyltransferase gene in Lesch-Nyhan families. *Genomics* 1990, 7:235-244.
- 10-Torres RJ, Prior C, Puig JG. Efficacy and safety of allopurinol in patients with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *Metabolism* 2007, 56:1179-1186.
- 11-Olson L, Houlihan D. A review of behavioral treatments used for Lesch-Nyhan syndrome. *Behav Modif* 2000, 24:202-222.
- 12-Neychev VK, Jinnah HA. Sudden death in Lesch-Nyhan disease. *Dev Med Child Neurol* 2006, 48:923-926.
- 13-McCarthy GT, Green EM, Ogunbona O, Simmonds HA, Fairbanks L, Poutney T, Bryant E. A population study of Lesch-Nyhan disease in the UK. *Dev Med Child Neurol* 2011, 53: 34-39.
- 14-Watts RWE, Spellacy E, Gibbs DA, Allsop J, McKeran RO, Slavin GE. Clinical, post-mortem, biochemical and therapeutic observations on the Lesch-Nyhan syndrome with particular reference to the neurological manifestations. *Q J Med.* 1982; 201:43-78.

- 15-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; 45: 167–71.
- 16-Nguyen KV, Naviaux RK, Paik KK, Nyhan WL: Lesch-Nyhan syndrome: mRNA expression of HPRT in patients with enzyme proven deficiency of HPRT and normal HPRT coding region of the DNA. *Mol Genet and Metab* 2012; 106: 498–501.