

BMJ Best Practice

doença de Lesch-Nyhan

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	7
Prevenção	9
Prevenção primária	9
Rastreamento	9
Diagnóstico	10
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	16
Tratamento	18
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	21
Novidades	25
Acompanhamento	26
Recomendações	26
Complicações	26
Prognóstico	27
Recursos online	29
Referências	30
Imagens	35
Aviso legal	40

Resumo

- ◇ Defeito congênito do metabolismo ligado ao cromossomo X causado por uma deficiência da enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT) de salvamento das purinas.
- ◇ Caracterizada por hiperuricemia e por um fenótipo neurocomportamental típico, incluindo distúrbio do movimento hipercinético dominado por distonia, deficits de atenção e distúrbios comportamentais com autolesão.
- ◇ Deve ser considerada quando um atraso no desenvolvimento é acompanhado por distúrbio do movimento hipercinético, incluindo distonia, particularmente quando a ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica de rotina é normal.
- ◇ Deve-se suspeitar se um atraso no desenvolvimento é acompanhado por comportamento autolesivo ou por evidência de produção excessiva de ácido úrico.
- ◇ O diagnóstico é baseado na atividade da enzima HPRT, preferencialmente medida em células vivas, como cultura de fibroblastos, e por técnicas de genética molecular que demonstrem a mutação do gene. Os resultados podem fornecer indícios preditivos sobre a gravidade final da doença.
- ◇ Atualmente, não existe tratamento curativo. Os cuidados de suporte incluem relaxantes musculares para o distúrbio do movimento e contenções físicas ou a extração dos dentes para impedir a autolesão.

Definição

A doença de Lesch-Nyhan (LND) é um defeito congênito do metabolismo ligado ao cromossomo X causada pela mutação no gene que codifica a enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT) recicladora da purina.[1] [2] A primeira descrição foi em 1964, quando 2 irmãos originalmente diagnosticados com paralisia cerebral foram mais tarde reconhecidos como sendo acometidos por uma doença metabólica hereditária ainda não descrita por conta da ocorrência familiar e de características clínicas incomuns.[1] A deficiência da enzima HPRT causa a superprodução de ácido úrico, que pode causar hiperuricemia, nefrolitíase, artrite gotosa e tofos subcutâneos.[3] Além disso, os pacientes exibem um fenótipo neurocomportamental distinto, caracterizado por distonia, deficits de atenção e distúrbios comportamentais, incluindo autolesão, presumidamente atribuído à disfunção do sistema de dopamina dos gânglios da base.[4] Pacientes com uma deficiência parcial da enzima (variantes de Lesch-Nyhan [LNV]) apresentam um fenótipo incompleto: superprodução de ácido úrico com ou sem disfunção neurológica e sem autolesão.[3] [5]

Epidemiologia

A prevalência estimada de doença de Lesch-Nyhan (LND) varia de 1 caso em 235,000 a 1 caso em 380,000 nascidos vivos.[8] [9] A LND tem sido relatada na maior parte dos grupos étnicos, com taxas aproximadamente iguais. Como o modo de herança é recessivo e ligado ao cromossomo X, praticamente todos os pacientes são do sexo masculino. A LND pode ocorrer em mulheres como resultado de uma aberração genética excepcional, embora poucas pacientes do sexo feminino tenham sido descritas até hoje.[3] A maior parte dos pacientes procura atendimento médico nos primeiros anos de vida, geralmente antes dos 4 anos de idade.

A prevalência da deficiência parcial da hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT) ainda é desconhecida.

Etiologia

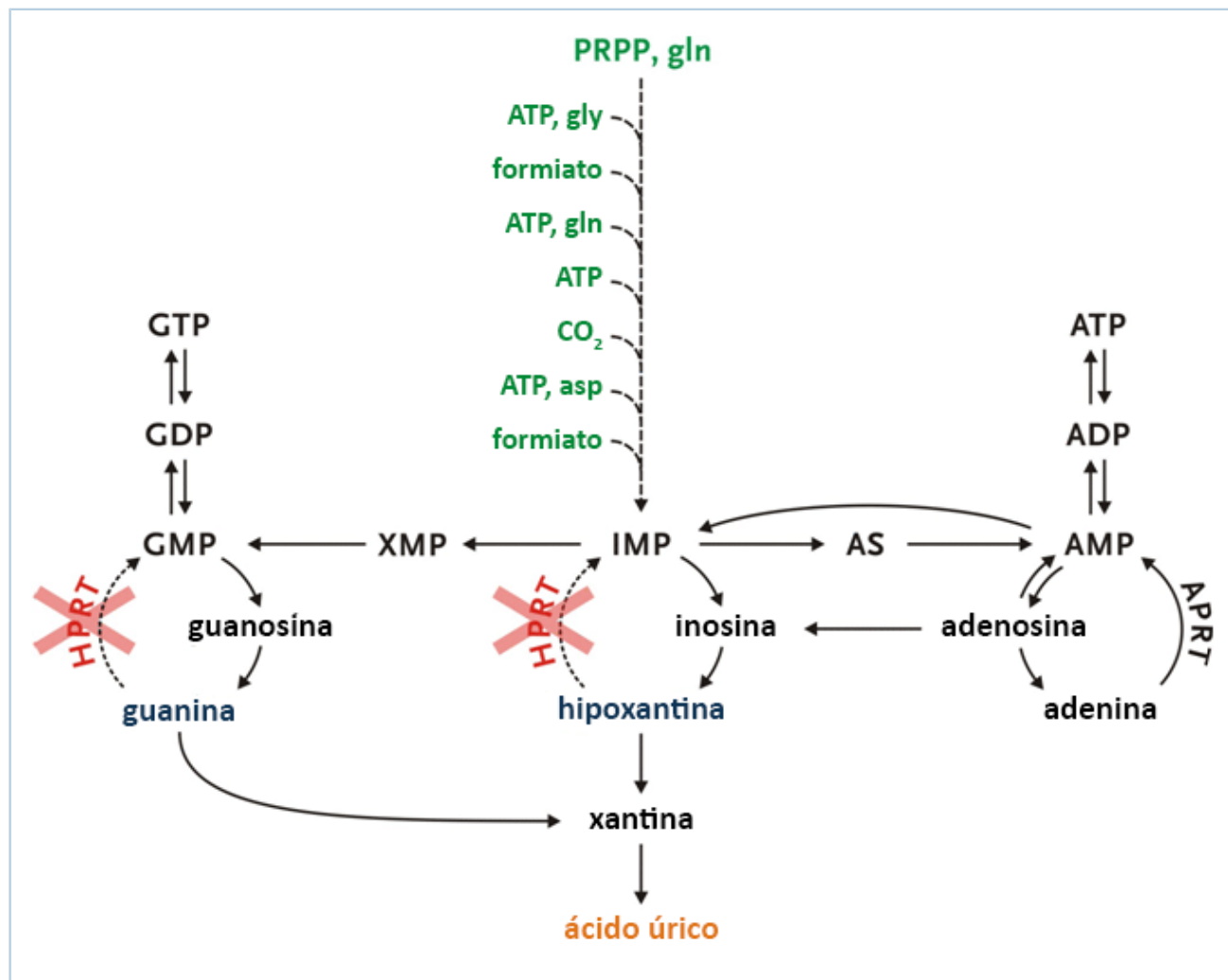
A doença de Lesch-Nyhan (LND) é causada por uma mutação no gene que codifica a enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT) no braço longo do cromossomo X, no Xq26-q27.[10] As mutações são heterogêneas, incluindo mutações pontuais e outras substituições, deleções e inserções.[11] [12] Normalmente, acredita-se que a maioria das mutações sejam novas (mutações de novo), uma vez que os homens com LND clássica não se reproduzem. As mutações que causam a doença aparecem em todo o gene HPRT, com alguns "hotspots" mutacionais menores. As correlações genótipo-fenótipo não indicam que características específicas da doença estejam associadas a sítios específicos de mutação. Em geral, contudo, manifestações clínicas menos graves (variantes de Lesch-Nyhan [LNV]) resultam de mutações preditas a permitirem algum grau de função enzimática residual.[11] [12] [GeneReviews: Lesch-Nyhan syndrome]

Fisiopatologia

A hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT) faz a mediação da reciclagem de hipoxantina e de guanina em seus respectivos pools de nucleotídeos. Na ausência de HPRT, a hipoxantina e a guanina não são recicladas, mas degradadas em ácido úrico. O salvamento reduzido de purinas, juntamente com

a ativação de novo da síntese de purinas, causa uma acentuada superprodução de ácido úrico.[3] Apesar dessa superprodução, uma depuração renal eficiente limita os níveis médios de ácido úrico sérico, cujo aumento é tipicamente menor que 2 vezes. A excreção total de ácido úrico renal em pacientes com a doença de Lesch-Nyhan (LND) clássica é tipicamente 4 vezes maior que a dos controles. Valores crônicos de urato sérico >416 micromoles/L (>7.0 mg/dL) são associados com aumento do risco de deposição de cristais de urato nas articulações, nos rins e nos tecidos subcutâneos.[13] Se não tratada, pode causar artrite gotosa, nefrolitíase e tofos subcutâneos.

A LND é acompanhada por uma intensa diminuição no conteúdo de dopamina nos gânglios da base do cérebro,[14] [15] o que se acredita ser um determinante importante das características neurocomportamentais, incluindo o distúrbio motor hiperkinético, os deficits de atenção e o comportamento anormal.[4] Além disso, a LND e as variantes de Lesch-Nyhan (LNV) são associadas com anomalias extensivas da substância cinzenta,[16] e da substância branca[17] que também podem oferecer pistas importantes sobre os substratos neurais do fenótipo. A relação exata entre deficiência de hipoxantina fosforibosiltransferase (HPRT) e disfunção da dopamina na LND ainda não está clara. Entretanto, evidências sugerem uma relação importante entre as vias recicladoras de purina e a integridade neurológica do fenótipo dopaminérgico,[18] tendo sido sugerida uma função da HPRT nos processos de neurodesenvolvimento.[19] [20] Apesar da deficiência de dopamina, o efeito da terapia de reposição de dopamina é inconsistente e geralmente inútil, provavelmente por conta do desenvolvimento de supersensibilidade do receptor de dopamina e de outras alterações neuroplásticas.[3] [21] Alguns pacientes também desenvolvem espasticidade e hiper-reflexia, indicativas de disfunção no sistema motor corticoespinhal. Isso pode resultar de mielopatia causada por movimentos involuntários do pescoço crônicos e fortes.[22] [GeneReviews: Lesch-Nyhan syndrome]



Papel da enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT) no grande esquema do metabolismo da purina

Criado por J.E. Visser, MD, PhD e H.A. Jinnah, MD, PhD; usado com permissão

Medição		LND			Variantes de Lesch-Nyhan (LNV)						Controles	
					HND			HRH				
		Média	SD	N	Média	SD	N	Média	SD	N	Média	SD
Ácido úrico sérico	micromol/L	708	262	88	797	214	28	761	375	35	268	77
	mg/dL	11.9	4.4	88	13.4	3.6	28	12.8	6.3	35	4.5	1.3
Razão ácido úrico/creatinina		2.9	1.1	18	1.6	1.3	5	1.0	0.5	24	0.3	0.1
Excreção urinária de ácido úrico (mg/kg/dia)		39.6	13.4	27	33.6	17.6	8	23.5	10.3	10	9.7	3.7

Níveis de ácido úrico em pacientes com a doença de Lesch-Nyhan (LND) clássica, pacientes com variantes de Lesch-Nyhan (LNV) e controles saudáveis. SD, desvio-padrão; HRH: hiperuricemia relacionada à hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT); HRD: doença neurológica relacionada à HPRT

Do acervo de J.E. Visser, MD, PhD e H.A. Jinnah, MD, PhD; usado com permissão

Classificação

Doença de Lesch-Nyhan (LND), variantes de Lesch-Nyhan (LNV): doença neurológica relacionada à hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT) e hiperuricemia relacionada à HPRT[3] [5] [6]

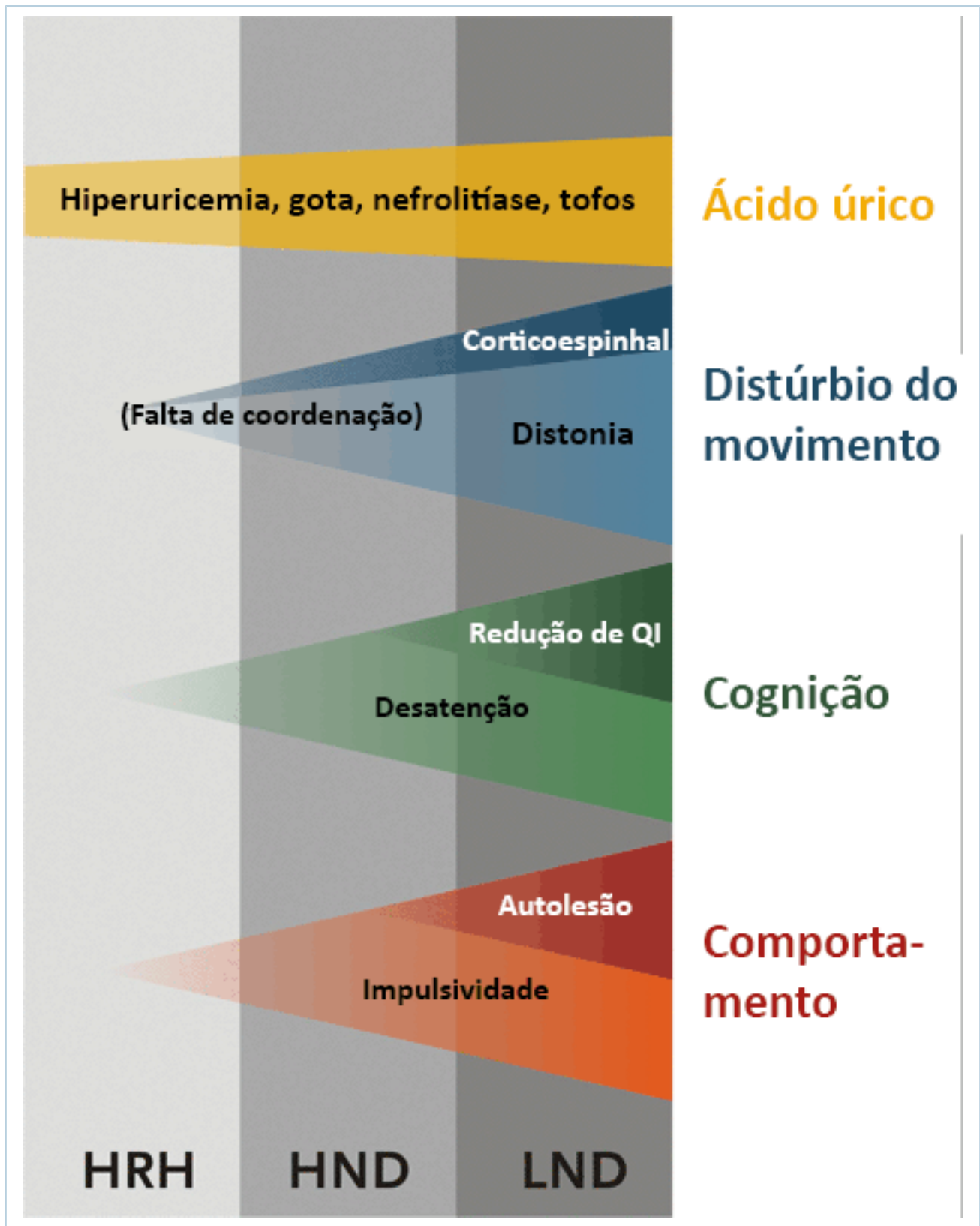
A HPRT é associada a um continuum fenotípico, no qual a ocorrência e a intensidade das características clínicas são dependentes da atividade enzimática residual.

Pacientes com LND clássica, virtualmente sem atividade enzimática, têm o fenótipo completo: hiperuricemia, disfunção neurológica, deficits cognitivos e comportamento anormal, incluindo autolesão.

LNV, com alguma atividade residual da HPRT, têm um fenótipo parcial: não apresentam comportamento autolesivo, podem sofrer de hiperuricemia com graus variados de disfunção motora e cognitiva ou ter apenas hiperuricemia.[5] As LNVs são tipicamente subdivididas em:

- Doença neurológica relacionada à HPRT (HND): hiperuricemia e algum grau de disfunção neurológica e/ou deficits cognitivos.
- Hiperuricemia relacionada à HPRT (HRH): somente hiperuricemia, sem disfunção neurológica.

O epônimo síndrome de Kelley-Seegmiller também foi usado para as LNVs.[7] No entanto, é melhor evitar esse termo; sua definição não é clara, pois ele tem sido usado para se referir a todas as variantes ou apenas àquelas com hiperuricemia isolada. Além disso, ele sugere outra entidade nosológica, mas é meramente uma variante da LND.



Espectro fenotípico associado com a deficiência de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT). HRH: Hiperuricemia relacionada à HPRT; HND: Doença neurológica relacionada à HPRT; LND: doença de Lesch-Nyhan

Do acervo de J.E. Visser, MD, PhD e H.A. Jinnah, MD, PhD; usado com permissão

Prevenção primária

Devido ao fato de não haver terapias eficazes disponíveis para as características neurocomportamentais da doença de Lesch-Nyhan (LND), a prevenção primária é a intervenção médica mais importante. Isso inclui aconselhamento genético para as famílias de pacientes com LND e a determinação do status de portadora das mulheres nessas famílias. As mulheres portadoras devem ter todas as gestações subsequentes monitoradas com diagnóstico pré-implantação ou pré-natal, se a família for considerar a interrupção em caso de gestação afetada. Deve-se oferecer orientação adequada sobre planejamento familiar.

Rastreamento

Teste do portador

O teste de portador em mulheres que deram à luz uma criança com doença de Lesch-Nyhan (LND) deve ser realizado, assim como o aconselhamento genético, para determinar o risco de se terem mais crianças afetadas. Outros membros da família do sexo feminino também podem ser submetidos a rastreamento para determinar seu risco. Isso é feito de maneira mais conveniente e adequada por meio de técnicas moleculares (isto é, teste genético), particularmente se a mutação tiver sido caracterizada no paciente afetado com LND.[35] Mães de garotos afetados não são necessariamente portadoras obrigatórias por conta da possível mutação de novo durante a gametogênese ou do desenvolvimento inicial. Mesmo depois de um resultado negativo no rastreamento para a mãe, gestações subsequentes devem ser monitoradas devido ao risco de mosaïcismo gonadal.[35] O uso dos níveis de atividade da hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT) como um instrumento de rastreamento não é suficientemente preciso.[3]

Exame pré-natal

Todas as gestações de uma portadora devem ser monitoradas se houver consideração sobre a interrupção de gestações afetadas. O teste genético para uma mutação no gene HPRT em amostras de líquido amniótico ou de vilosidade coriônica fornece a primeira oportunidade e o meio mais preciso para decidir sobre um aborto terapêutico, se isso for desejado.[35] A medição da atividade da HPRT nas amostras de líquido amniótico ou de vilosidade coriônica não é recomendada, pois só pode ser feita pelo menos 2 meses depois da concepção e está sujeita a erros de amostragem.[3]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um garoto de 2 anos de idade apresenta atraso no desenvolvimento e hipotonia. Embora seja alegre e comunicativo, ele apresenta atraso nos marcos do desenvolvimento. Ele raramente se vira, tem dificuldade para sustentar a cabeça sem apoio por um tempo longo e é incapaz de sentar-se de forma independente. Suspeita-se que ele tenha paralisia cerebral discinética. Quando questionados, os pais recordam-se de notar uma "areia" laranja em suas fraldas no passado. No exame clínico, há uma grave hipotonia generalizada. Ele apresenta movimentos involuntários frequentes na face, pescoço e membros, com posturas torcidas e sustentadas que interferem no movimento voluntário e são indicativas de distonia de ação generalizada. Uma ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica não é digna de nota. A análise metabólica revela concentrações elevadas de ácido úrico no sangue e na urina. A atividade da hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT) não é detectável nos fibroblastos cultivados. É encontrada uma mutação no gene da HPRT.

Caso clínico #2

Um menino de 6 anos apresenta dor intensa no flanco direito e no abdome inferior, acompanhada por náuseas. Ele também notou um pouco de sangue na urina. Seus pais relatam um episódio de articulações avermelhadas e edemaciadas em seu hálux esquerdo, que foi tratado com agentes anti-inflamatórios. Exceto pela intensa sensibilidade no ângulo costovertebral direito, o exame físico geral não apresenta nada digno de nota. Um exame neurológico detalhado revela leve falta de coordenação e fala ligeiramente confusa. Ao desempenhar tarefas motoras complicadas com uma mão, a mão contralateral algumas vezes adota uma postura espelhada, sugestiva de sutil distonia com fenômeno de overflow. A ultrassonografia renal confirma a nefrolitíase como causa da dor abdominal, e a investigação laboratorial revela hiperuricemia. O cálculo renal, que é expelido no final, mostra alto conteúdo de urato. A atividade da enzima HPRT é 8% do normal.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A doença de Lesch-Nyhan (LND) deve ser considerada quando um atraso no desenvolvimento for acompanhado por transtorno hiperkinético, particularmente quando a ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica for normal.

Deve-se suspeitar se um atraso no desenvolvimento for acompanhado por comportamento autolesivo ou por evidências de produção excessiva de ácido úrico. Uma suspeita clínica sempre deve ser confirmada pela análise genética molecular da hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT) e, preferencialmente, também pela atividade enzimática da HPRT.

Praticamente todos os pacientes são homens devido ao modo de herança recessiva ligada ao cromossomo X. No entanto, algumas poucas pacientes mulheres foram descritas.^[3] Uma história de LND em outros membros da família pode apontar para o diagnóstico. A LND tem sido relatada na maior parte dos grupos étnicos, com taxas aproximadamente iguais.

Características clínicas

Pacientes com a doença de Lesch-Nyhan (LND) clássica geralmente procuram atendimento clínico antes de 1 ano de idade.[22] A maior parte dos pacientes procura atendimento médico nos primeiros anos de vida, geralmente antes dos 4 anos de idade. Pessoas com uma variante de Lesch-Nyhan (LNV) podem apresentá-la em uma idade mais avançada, dependendo da idade de início dos problemas renais ou neurológicos.[3]

Normalmente, o comportamento autolesivo começa entre 2 e 5 anos, embora tenham sido descritos casos nos quais ele comece próximo aos 18 anos de idade.[22] Mordida dos dedos e lábios é uma forma de comportamento autolesivo frequentemente observada. São comuns amputações parciais subsequentes dos dedos, dos lábios, da língua e da mucosa oral. Essa preferência topográfica raramente é observada em outras doenças com autolesão.

Entre os sintomas de apresentação mais frequentes na LND clássica está a falha em alcançar os marcos motores.[22] Algumas vezes, marcos motores previamente alcançados são perdidos. A função cognitiva geralmente é comprometida, com valores médios de quociente de inteligência de aproximadamente 70, embora inteligência normal tenha sido descrita em alguns pacientes. Os pacientes não têm retardo mental global, mas apresentam comprometimentos em domínios cognitivos específicos que envolvem a atenção e a flexibilidade mental. Movimentos involuntários são comuns entre os sintomas de apresentação inicial, embora possam se desenvolver posteriormente na evolução da doença.[3] Ocorre uma distonia de ação generalizada, caracterizada por frequentes movimentos involuntários na face, no pescoço e nos membros, com contrações musculares sustentadas. Isso resulta em posturas torcidas que interferem no movimento voluntário.[3] [22]

No exame físico, o crescimento somático é afetado mais que o perímetro cefálico ou a idade óssea.[23] [24] [25] Uma hipotonia generalizada é frequentemente observada na apresentação.[22] Espasticidade e hiper-reflexia, implicando o comprometimento das vias corticoespinhais, podem estar presentes;[3] em geral, essas características aparecem tardiamente na evolução da doença e, com frequência, são assimétricas. A causa é desconhecida, mas pode ser decorrente da mielopatia resultante dos fortes movimentos involuntários do pescoço.[3] A presença de cristais de "areia" laranja nas fraldas deve ser verificada ou questionada caso não seja relatada de forma espontânea. A "areia" e a cor laranja são causadas pelos cristais de ácido úrico e pela microematúria.[24] [25] Atrofia testicular comumente é observada, e a puberdade em geral é tardia ou ausente.[23] Também ocorre criptorquidia.[23] [24] [26] [Fig-4]

Hiperuricemia

A maioria dos pacientes com LND tem níveis de ácido úrico elevados no sangue e na urina como resultado da deficiência da HPRT.[22] Os níveis de ácido úrico são frequentemente avaliados como parte da investigação metabólica de atraso no desenvolvimento ou hipotonia. A melhor forma de avaliação da urina é pela razão de ácido úrico-creatinina na urina de 24 horas ou pelo total de ácido úrico excretado em 24 horas.[13] Embora altos níveis de ácido úrico possam fornecer indícios importantes para o diagnóstico, eles não têm sensibilidade e especificidade suficientes para um diagnóstico definitivo.

A hiperuricemia também está associada com nefrolitíase, artrite gotosa e tofos subcutâneos.

Medição		LND			Variantes de Lesch-Nyhan (LNV)						Controles	
					HND			HRH				
		Média	SD	N	Média	SD	N	Média	SD	N	Média	SD
Ácido úrico sérico	micromol/L	708	262	88	797	214	28	761	375	35	268	77
	mg/dL	11.9	4.4	88	13.4	3.6	28	12.8	6.3	35	4.5	1.3
Razão ácido úrico/creatinina		2.9	1.1	18	1.6	1.3	5	1.0	0.5	24	0.3	0.1
Excreção urinária de ácido úrico (mg/kg/dia)		39.6	13.4	27	33.6	17.6	8	23.5	10.3	10	9.7	3.7

Níveis de ácido úrico em pacientes com a doença de Lesch-Nyhan (LND) clássica, pacientes com variantes de Lesch-Nyhan (LNV) e controles saudáveis. SD, desvio-padrão; HRH: hiperuricemia relacionada à hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT); HRD: doença neurológica relacionada à HPRT

Do acervo de J.E. Visser, MD, PhD e H.A. Jinnah, MD, PhD; usado com permissão

Atividade da enzima HPRT

Medições da atividade da HPRT em células intactas cultivadas, como os fibroblastos, são consideradas mais precisas que as medições em lisados de células.[3] A porcentagem de atividade residual da HPRT pode fornecer algum valor preditivo a respeito da gravidade da doença. O fenótipo clínico é um contínuo:[27] [28] [29]

- Uma ausência quase completa de atividade da HPRT resulta no fenótipo completo da LND clássica
- Uma atividade residual $\geq 1.5\%$ geralmente previne autolesão e outros transtornos comportamentais
- Uma atividade residual $>8\%$ raramente causa comprometimento neurológico óbvio.

Os laboratórios em que a atividade da HPRT pode ser medida estão listados no website do Lesch-Nyhan Disease International Study Group. [\[Lesch-Nyhan disease international study group\]](#)

Análise genética da HPRT

Testes rápidos e confiáveis foram desenvolvidos para identificar mutações genéticas da HPRT usando métodos genéticos moleculares. As mutações são heterogêneas, incluindo mutações pontuais e outras substituições, deleções e inserções.[11] [12] As mutações que predizem grandes aberrações na proteína resultante, como grandes deleções ou mutações sem sentido ou uma mutação identificada em um paciente prévio, parecem ser bons preditores da gravidade da doença.[11] [12] Mutações pontuais podem causar tanto a LND clássica quanto LNV, dependendo do efeito final na atividade enzimática.

Os laboratórios para os quais as amostras moleculares podem ser enviadas estão listados no site do Lesch-Nyhan Disease International Study Group. [\[Lesch-Nyhan disease international study group\]](#) Nos EUA, amostras moleculares também podem ser enviadas para o Emory Genetics Laboratory. [\[Emory genetics laboratory\]](#)

Exame imagiológico do cérebro

Exames de neuroimagem normalmente não são necessários para o diagnóstico e o manejo da doença de Lesch-Nyhan, mas podem ser úteis se houver suspeita clínica de outros diagnósticos. Em geral, nem a tomografia computadorizada (TC) nem a RNM revelam qualquer malformação estrutural óbvia ou

alterações de sinal.[22] [30] O exame de imagem de rotina é geralmente normal, mas pode revelar leve perda de volume cerebral.[31]

Fatores de risco

Fortes

história familiar positiva

- O risco absoluto pode ser calculado com base no modo de herança recessiva ligada ao cromossomo X. Mulheres podem ser portadoras. Pacientes do sexo masculino com a doença de Lesch-Nyhan (LND) clássica em geral não têm filhos, embora isso seja possível em homens com fenótipo leve causado por deficiência enzimática parcial.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

idade <12 meses (comum)

- Pacientes com a doença de Lesch-Nyhan (LND) clássica geralmente procuram atendimento clínico antes de 1 ano de idade.[22] Pessoas com uma variante de Lesch-Nyhan (LNV) podem apresentá-la em uma idade mais avançada, dependendo da idade de início dos problemas renais ou neurológicos.[3]

cristais de "areia" laranja nas fraldas (comum)

- Devem ser verificados, caso não sejam relatados espontaneamente. A "areia" é causada por cristais de ácido úrico e microematúria.[24] [25]

nefrolitíase (comum)

- Se a hiperuricemia e a hiperuricosúria não forem controladas, pode haver uma história de nefrolitíase.[3] [22]

sinais piramidais (comum)

- Espasticidade e hiper-reflexia, implicando o comprometimento das vias corticoespinhais, podem estar presentes.[3] Geralmente aparecem tardiamente na evolução da doença e frequentemente são assimétricos. A causa é desconhecida, mas pode ser decorrente da mielopatia resultante dos fortes movimentos involuntários do pescoço.[3]

atrofia testicular (comum)

- Comumente observada, e a puberdade em geral é tardia ou ausente.[23] Também ocorre criptorquidia.[23] [24] [26]

sexo masculino (comum)

- Praticamente todos os pacientes são homens devido ao modo de herança recessiva ligada ao cromossomo X. No entanto, algumas poucas pacientes mulheres foram descritas.[3]

atraso do desenvolvimento (comum)

- Está entre os sintomas de apresentação inicial mais frequentes na LND clássica, apresentando-se como uma falha em alcançar os marcos motores.[22] Algumas vezes, marcos motores previamente alcançados são perdidos.

movimentos involuntários (comum)

- Geralmente, estão entre os sintomas de apresentação inicial, embora possam se desenvolver posteriormente na evolução da doença.[3]

hipotonia generalizada (comum)

- Uma hipotonia generalizada é frequentemente observada na apresentação inicial, geralmente em associação com atraso no desenvolvimento.[22]

comportamento autolesivo, geralmente aos <5 anos de idade (comum)

- Normalmente, o comportamento autolesivo começa entre 2 e 5 anos, embora tenham sido descritos casos nos quais ele comece próximo aos 18 anos de idade.[22]

comportamento autolesivo com foco na boca e nos dedos (comum)

- Mordida dos dedos e lábios é uma forma de comportamento autolesivo frequentemente observada. São comuns amputações parciais subsequentes dos dedos, dos lábios, da língua e da mucosa oral. Essa preferência topográfica raramente é observada em outras doenças com autolesão.

[Fig-4]

distúrbios cognitivos (comum)

- A função cognitiva geralmente é comprometida, com valores médios de quociente de inteligência de aproximadamente 70, embora inteligência normal tenha sido descrita em alguns pacientes. Os pacientes não têm retardo mental global, mas apresentam comprometimentos em domínios cognitivos específicos que envolvem a atenção e a flexibilidade mental.

retardo de crescimento (comum)

- O crescimento somático é afetado mais que o perímetro cefálico ou a idade óssea.[23] [24] [25]

distonia de ação (comum)

- Ocorre uma distonia de ação generalizada, caracterizada por frequentes movimentos involuntários na face, no pescoço e nos membros, com contrações musculares sustentadas. Isso resulta em posturas torcidas que interferem no movimento voluntário.[3] [22]

história familiar positiva (incomum)

- Uma história de LND em outros membros da família pode apontar para o diagnóstico.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame		Resultado																																																																																	
<p>nível de ácido úrico sérico</p> <ul style="list-style-type: none">Elevado na maioria dos pacientes.[22]Entretanto, por causa da rápida depuração renal, os níveis de ácido úrico sérico podem ser normais no momento do exame.[3] Pode ser parte de uma investigação metabólica em pacientes que apresentem atraso no desenvolvimento e hipotonia (levantando, assim, a possibilidade de doença de Lesch-Nyhan [LND]). <table border="1"><thead><tr><th colspan="2" rowspan="3">Medição</th><th colspan="3" rowspan="2">LND</th><th colspan="6">Variantes de Lesch-Nyhan (LNV)</th><th colspan="2" rowspan="2">Controles</th></tr><tr><th colspan="3">HND</th><th colspan="3">HRH</th></tr><tr><th>Média</th><th>SD</th><th>N</th><th>Média</th><th>SD</th><th>N</th><th>Média</th><th>SD</th><th>N</th><th>Média</th><th>SD</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="2">Ácido úrico sérico</td><td>micromol/L</td><td>708</td><td>262</td><td>88</td><td>797</td><td>214</td><td>28</td><td>761</td><td>375</td><td>35</td><td>268</td><td>77</td></tr><tr><td>mg/dL</td><td>11.9</td><td>4.4</td><td>88</td><td>13.4</td><td>3.6</td><td>28</td><td>12.8</td><td>6.3</td><td>35</td><td>4.5</td><td>1.3</td></tr><tr><td colspan="2">Razão ácido úrico/creatinina</td><td>2.9</td><td>1.1</td><td>18</td><td>1.6</td><td>1.3</td><td>5</td><td>1.0</td><td>0.5</td><td>24</td><td>0.3</td><td>0.1</td></tr><tr><td colspan="2">Excreção urinária de ácido úrico (mg/kg/dia)</td><td>39.6</td><td>13.4</td><td>27</td><td>33.6</td><td>17.6</td><td>8</td><td>23.5</td><td>10.3</td><td>10</td><td>9.7</td><td>3.7</td></tr></tbody></table> <p><i>Níveis de ácido úrico em pacientes com a doença de Lesch-Nyhan (LND) clássica, pacientes com variantes de Lesch-Nyhan (LNV) e controles saudáveis. SD, desvio-padrão; HRH: hiperuricemia relacionada à hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT); HRD: doença neurológica relacionada à HPRT</i> <i>Do acervo de J.E. Visser, MD, PhD e H.A. Jinnah, MD, PhD; usado com permissão</i></p>		Medição		LND			Variantes de Lesch-Nyhan (LNV)						Controles		HND			HRH			Média	SD	N	Média	SD	N	Média	SD	N	Média	SD	Ácido úrico sérico	micromol/L	708	262	88	797	214	28	761	375	35	268	77	mg/dL	11.9	4.4	88	13.4	3.6	28	12.8	6.3	35	4.5	1.3	Razão ácido úrico/creatinina		2.9	1.1	18	1.6	1.3	5	1.0	0.5	24	0.3	0.1	Excreção urinária de ácido úrico (mg/kg/dia)		39.6	13.4	27	33.6	17.6	8	23.5	10.3	10	9.7	3.7	<p>elevado</p>
Medição							LND			Variantes de Lesch-Nyhan (LNV)						Controles																																																																			
				HND						HRH																																																																									
		Média	SD	N	Média	SD	N	Média	SD	N	Média	SD																																																																							
Ácido úrico sérico	micromol/L	708	262	88	797	214	28	761	375	35	268	77																																																																							
	mg/dL	11.9	4.4	88	13.4	3.6	28	12.8	6.3	35	4.5	1.3																																																																							
Razão ácido úrico/creatinina		2.9	1.1	18	1.6	1.3	5	1.0	0.5	24	0.3	0.1																																																																							
Excreção urinária de ácido úrico (mg/kg/dia)		39.6	13.4	27	33.6	17.6	8	23.5	10.3	10	9.7	3.7																																																																							
<p>excreção de ácido úrico na urina de 24 horas</p> <ul style="list-style-type: none">Uma amostra isolada (ou aleatória) de urina para ácido úrico não é confiável, pois os valores de ácido úrico variam de acordo com dieta, hidratação e vários outros fatores. Um nível de ácido úrico na urina de 24 horas é, portanto, mais confiável, especialmente quando é normalizado em relação à massa corporal pela determinação da razão ácido úrico-creatinina. Entretanto, amostras completas de 24 horas são notoriamente difíceis de coletar, especialmente em crianças.		<p>elevado</p>																																																																																	
<p>análise genética da hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT)</p> <ul style="list-style-type: none">Geralmente realizada depois da medição dos níveis de ácido úrico e normalmente combinada com a atividade da enzima HPRT, mas pode ser o primeiro exame solicitado em casos de alta suspeita clínica ou de mutação conhecida da HPRT na família. As mutações podem fornecer indícios sobre a gravidade da doença.		<p>mutação na região codificadora do gene da HPRT</p>																																																																																	
<p>Atividade da enzima HPRT</p> <ul style="list-style-type: none">A atividade da HPRT em células vivas cultivadas (fibroblastos) é considerada mais precisa que a atividade em lisados de células devido às possíveis propriedades cinéticas e de estabilidade da enzima HPRT mutante.[3]		<p>reduzida; valores típicos (% do normal): LND clássica <1.5%; hiperuricemia com disfunção neurológica (HRND) <8%; hiperuricemia relacionada à HPRT (HRH) ≥8%</p>																																																																																	

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> Exames de neuroimagem normalmente não são necessários para o diagnóstico e o manejo da doença de Lesch-Nyhan, mas podem ser úteis se houver suspeita clínica de outros diagnósticos. Geralmente, nem a tomografia computadorizada (TC) nem a RNM revelam qualquer malformação estrutural óbvia ou alterações de sinal.[22] [30] O exame de imagem de rotina é geralmente normal, mas pode revelar leve perda de volume cerebral.[31] 	pode revelar leve perda de volume cerebral

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Paralisia cerebral	<ul style="list-style-type: none"> Devido à ocorrência de hipotonia e atraso no desenvolvimento no início da evolução da doença, muitos pacientes são diagnosticados como tendo paralisia cerebral até que as características reveladoras da doença de Lesch-Nyhan (LND), como a autolesão ou a superprodução de ácido úrico, sejam reconhecidas. 	<ul style="list-style-type: none"> A hiperuricemia não é típica na paralisia cerebral. A análise genética da hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT) e a atividade da enzima HPRT fornecerão o diagnóstico definitivo nos casos de LND.
Doenças com atraso no desenvolvimento	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico diferencial para o atraso no desenvolvimento é extenso.[32] Deve-se suspeitar de LND se o desenvolvimento tardio for acompanhado por comportamento autolesivo ou por evidências de produção excessiva de ácido úrico. 	<ul style="list-style-type: none"> A hiperuricemia não é típica nessas condições. A análise genética da HPRT e a atividade da enzima HPRT fornecerão o diagnóstico definitivo nos casos de LND.
Doenças com distonia em pouca idade	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico diferencial para distonia em pouca idade é extenso.[33] Deve-se suspeitar de LND se a distonia for acompanhada por comportamento autolesivo ou por evidências de produção excessiva de ácido úrico. 	<ul style="list-style-type: none"> A hiperuricemia não é típica nessas condições. A análise genética da HPRT e a atividade da enzima HPRT fornecerão o diagnóstico definitivo nos casos de LND.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<p>Outras doenças com autolesão (por exemplo, retardo mental, autismo, síndrome de Prader-Willi, síndrome do cromossomo X frágil)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A autolesão na LND geralmente é mais grave que em outras doenças, e a preferência topográfica proeminente pela boca e pelos dedos não é frequentemente observada em outras doenças.[34] • O comportamento autolesivo na LND é sempre acompanhado por comprometimento motor profundo. Deve-se suspeitar de LND quando o comportamento autolesivo for associado com a típica disfunção motora que surge no início da vida, especialmente se houver também hiperuricemia. [Fig-4] 	<ul style="list-style-type: none"> • A hiperuricemia não é típica nessas condições. • A análise genética da HPRT e a atividade da enzima HPRT fornecerão o diagnóstico definitivo nos casos de LND.

Abordagem passo a passo do tratamento

Atualmente, não há tratamento curativo para a doença de Lesch-Nyhan (LND). As opções de tratamento de suporte dependem do fenótipo, que inclui superprodução de ácido úrico e suas complicações, assim como níveis variáveis de sinais extrapiramidais e piramidais, anomalias comportamentais, incluindo comportamento autolesivo, e aspectos diversos como anemia macrocítica.

Hiperuricemia

Todos os pacientes apresentam hiperuricemia. O alopurinol inibe a conversão da xantina e da hipoxantina em ácido úrico e, portanto, reduz o risco de hiperuricemia associada a complicações urológicas e articulares ao reduzir efetivamente os níveis séricos de ácido úrico.[36] [37] As doses são tituladas para manter os níveis de ácido úrico no intervalo normal-alto e devem ser ajustadas para insuficiência renal. Além disso, hidratação generosa em todos os momentos é essencial para limpar as oxipurinas hipoxantina e xantina e o metabólito do alopurinol, o oxipurinol, que também pode causar nefrolitíase (cálculos radiotransparentes).[38] [39]

Pedras renais

A nefrolitíase, identificada por cólicas renais, obstrução urinária ou ultrassonografia de acompanhamento de rotina, requer tratamento apropriado para prevenir complicações renais em longo prazo.[39] [40] Os cálculos renais em pacientes com LND tratados com alopurinol podem conter ácido úrico, as oxipurinas xantina e hipoxantina ou o metabólito do alopurinol, o oxipurinol.[38] Esses cálculos são radiotransparentes, de modo que a ultrassonografia renal é a modalidade preferida para o diagnóstico.[39] Pequenos cálculos de urato podem geralmente ser tratados com o aumento da ingestão de líquidos e pela alcalinização da urina, sendo o citrato de potássio o agente preferido. Cálculos grandes e cálculos de oxipurina podem exigir litotripsia ou cirurgia, embora os últimos sejam mais difíceis de eliminar.[38] [40]

Distonia, coreia e balismo

As características extrapiramidais na LND são na maioria das vezes resistentes às terapias disponíveis atualmente.

Diversas terapias medicamentosas foram testadas. Medicamentos dopaminérgicos, como levodopa, têm efeitos inconsistentes no distúrbio motor; além disso, há relatos de que eles agravam a doença.[21] [26] [41] Foi relatado que o tratamento precoce com levodopa/carbidopa (isto é, início <1 ano depois do início dos sintomas) aumentou o distúrbio do movimento em um paciente.[42] mas são necessários estudos confirmatórios. O tratamento sintomático de distonia grave (por exemplo, para melhorar a função da mão ou evitar contraturas) pode ser realizado por injeções de toxina botulínica em músculos selecionados. Movimentos coreiformes e balísticos não apresentam melhora consistente com um antagonista do receptor de dopamina (por exemplo, flufenazina, pimozida) ou com medicamentos que esgotam os estoques de dopamina (tetrabenazina).[26] [41] [43] [44] Não existem relatos detalhados sobre o uso de triexifenidil na LND.

A fisioterapia geralmente é útil para evitar contraturas e para preservar a condição física geral.

Sinais piramidais

Relaxantes musculares, como o baclofeno e o dantroleno, podem ser usados para tratar a espasticidade.[3]

Opcionalmente, podem ser usados benzodiazepínicos (por exemplo, o diazepam). Os benzodiazepínicos têm a vantagem adicional de reduzir a ansiedade, que conhecidamente exacerba as características extrapiramidais e comportamentais.

Frequentemente, um relaxante muscular e um benzodiazepínico são usados de maneira concomitante.

Além disso, a fisioterapia pode evitar contraturas e preservar a condição física geral.

Anormalidades comportamentais

Nenhum tratamento farmacológico demonstrou eficácia consistente no tratamento de transtornos comportamentais na LND, incluindo medicamentos que influenciam o metabolismo da dopamina e da serotonina.[26] [43] [44] [45] Não há relatos de nenhum tratamento farmacológico que reduza de forma consistente o comportamento autolesivo.[3] Um efeito positivo de S-adenosilmetionina no comportamento não foi estabelecido, pois os resultados são inconsistentes.[46] Anormalidades comportamentais também não respondem de forma consistente ao tratamento psicológico formal.[3] O reforço negativo geralmente aumenta comportamentos indesejáveis, incluindo a autolesão.[47] [48]

O método mais eficaz de lidar com comportamentos difíceis é reconhecer que eles estão além do controle do paciente, envolver o paciente em ambientes ativos, fornecer reforço positivo para comportamentos desejados e ignorar ativamente comportamentos indesejáveis. Para muitos pacientes, é de extrema importância que eles se sintam compreendidos.

A maioria dos pacientes com LND precisa de alguma forma de contenção física, como talas nos braços, tiras para os membros ou luvas de proteção.[3] [49] [50] Contra mordidas, a extração dentária pode ser necessária quando medidas conservadoras fracassam.[51] Objetos duros que possam ser alcançados, incluindo cadeiras de rodas, precisam de acolchoamento macio.[52]

Durante as internações hospitalares, limitando-se àqueles estritamente necessárias, as contenções devem ser aplicadas o tempo todo para evitar autolesão, inclusive durante o sono. Essa doença é isenta de regulamentações da Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) contra contenções físicas contínuas e em longo prazo.

Anemia macrocítica

Anemia macrocítica pode ser encontrada em pacientes com LND.[26] [53] A causa é incerta, pois os níveis séricos de vitamina B12, folato, ferro e os testes de função tireoidiana tipicamente são normais, e os suplementos geralmente são ineficazes.[3]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso		(resumo)
todos os pacientes		
1a	alopurinol	

Em curso		(resumo)	
		mais	hidratação generosa
		mais	fisioterapia para reduzir contraturas
..... ■	com distonia, coreia e/ou balismo	adjunto	injeção de toxina botulínica
..... ■	com espasticidade	adjunto	relaxante muscular e/ou benzodiazepínico
..... ■	com anormalidades comportamentais	mais	reforço positivo para comportamentos desejáveis
		adjunto	medidas para contrapor o comportamento autolesivo
..... ■	com nefrolitíase	mais	ingestão elevada de líquidos e alcalinização da urina
		adjunto	litotripsia ou cirurgia

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

todos os pacientes

1a alopurinol

Opções primárias

» **alopurinol**: crianças: 10 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas, tituladas para manter os níveis de ácido úrico no intervalo normal-alto, máximo de 800 mg/dia; adultos: 100-600 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas, tituladas para manter os níveis de ácido úrico no intervalo normal-alto, máximo de 800 mg/dia

» O alopurinol reduz o risco de complicações urológicas e articulares associadas à hiperuricemia por meio da redução efetiva dos níveis séricos de ácido úrico.[36] [37] O alopurinol inibe a conversão da xantina e da hipoxantina em ácido úrico.

» As doses são tituladas para manter os níveis de ácido úrico no intervalo normal-alto e devem ser ajustadas para insuficiência renal.

mais hidratação generosa

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Em associação com alopurinol, hidratação generosa em todos os momentos é essencial para limpar as oxipurinas hipoxantina e xantina e o metabólito do alopurinol, o oxipurinol, que também pode causar nefrolitíase (cálculos radiotransparentes).[38] [39]

» Geralmente, a sugestão é uma ingestão total de líquidos de 2 a 2.5 L por 1.73 m² de área de superfície corporal (ASC). Em adultos, tem sido indicado um volume urinário alvo de no mínimo 1.5 L, preferencialmente de 2 a 2.5 L. O objetivo é diminuir a concentração de ácido úrico na urina e também evitar a desidratação durante episódios de febre ou vômitos (por exemplo, em dias quentes).

mais fisioterapia para reduzir contraturas

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

■ com distonia, coreia e/ou balismo

adjunto

» A fisioterapia geralmente é útil para evitar contraturas e para preservar a condição física geral.

injeção de toxina botulínica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **toxina botulínica do tipo A**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O tratamento sintomático de distonia grave (isto é, para melhorar a função da mão ou evitar contraturas) pode ser realizado por injeções de toxina botulínica em músculos selecionados.

» A dose depende da gravidade da distonia, do músculo a ser injetado e das preferências do médico.

■ com espasticidade

adjunto

relaxante muscular e/ou benzodiazepínico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **baclofeno**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 5 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a resposta, máximo de 70 mg/dia
-ou-

OU

» **dantroleno**: crianças: 1 mg/kg/dia por via oral administrado em 3-4 doses fracionadas, ajustar de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia; adultos: 25 mg/dia por via oral inicialmente administrados em doses fracionadas, ajustar de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia
--E/OU--

OU

» **diazepam**: crianças: 0.12 a 0.8 mg/kg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas; adultos: 2-10 mg por via oral três a quatro vezes ao dia

» Um relaxante muscular como o baclofeno ou o dantroleno pode ser usado se a espasticidade for um problema.[3]

Em curso

■ com anormalidades comportamentais

mais

» Frequentemente, um relaxante muscular e um benzodiazepínico são usados de maneira concomitante. Os benzodiazepínicos têm a vantagem adicional de reduzir a ansiedade, que conhecidamente exacerba as características extrapiramidais e comportamentais

reforço positivo para comportamentos desejáveis

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O método mais eficaz para lidar com comportamentos difíceis é reconhecer que eles estão além do controle do paciente, envolver o paciente em ambientes ativos, fornecer reforço positivo para comportamentos desejados e ignorar ativamente comportamentos indesejáveis. Para muitos pacientes, é de extrema importância que eles se sintam compreendidos.

» Nenhum tratamento farmacológico demonstrou eficácia consistente no tratamento de transtornos comportamentais na doença de Lesch-Nyhan (LND); também não há resposta consistente ao tratamento psicológico formal.[3] O reforço negativo geralmente aumenta comportamentos indesejáveis.[47] [48]

adjunto

medidas para contrapor o comportamento autolesivo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A autolesão é mais bem manejada envolvendo o paciente em um ambiente ativo e ignorando ativamente o comportamento autolesivo. O reforço negativo pode aumentar a autolesão.[47] [48]

» A maioria dos pacientes precisa de alguma forma de contenção física, como talas nos braços, tiras para os membros ou luvas de proteção.[3] [49] [50] A extração dentária é necessária para combater as mordidas quando medidas conservadoras fracassam.[51] Objetos duros que possam ser alcançados, incluindo cadeiras de rodas, precisam de acolchoamento macio.[52]

■ com nefrolitíase

mais

ingestão elevada de líquidos e alcalinização da urina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Em curso

» **citrato de potássio**: siga o protocolo local para diretrizes de administração

» Pequenos cálculos de urato geralmente podem ser tratados com o aumento da ingestão de líquidos e pela alcalinização da urina, sendo o citrato de potássio o agente preferido. O tratamento é necessário para evitar complicações renais em longo prazo.[39] [40]

adjunto litotripsia ou cirurgia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cálculos grandes e cálculos de oxipurina podem exigir litotripsia ou cirurgia, embora os últimos sejam mais difíceis de eliminar.[38] [40] O tratamento é necessário para evitar complicações renais em longo prazo.[39] [40]

Novidades

Estimulação cerebral profunda (ECP)

Na ECP, a estimulação elétrica de alta frequência é aplicada por meio de um eletrodo em áreas específicas do cérebro, onde ela inibe a atividade neuronal em regiões hiperativas. Até o momento foram relatados na literatura os casos de vários pacientes com a doença de Lesch-Nyhan (LND) que receberam ECP direcionada à pars interna do globo pálido.[54] [55] [56] [57] [58] Alguns mostraram melhoras notáveis na disfunção motora, e até na autolesão, mas estas melhoras podem não ser sustentadas, e foram observadas complicações. Estudos adicionais são necessários antes de a ECP ser considerada eficaz e segura na LND.

Antagonistas dos receptores da dopamina seletivos

Um ensaio clínico do ecopipam, antagonista do receptor D1/D5 da dopamina, em pacientes com LND foi descontinuado precocemente em decorrência de efeitos colaterais imprevistos.[59] No entanto, como o medicamento pareceu reduzir a autolesão na maior parte do número limitado de pacientes inscritos, o ecopipam poderia ser um tratamento útil para comportamento autolesivo na LND. Estudos adicionais são necessários antes que ele possa ser considerado eficaz e seguro na LND.

Recomendações

Monitoramento

O acompanhamento neurológico inclui medições de ácido úrico sérico a fim de proporcionar o ajuste apropriado na posologia de alopurinol. Avaliações anuais por ultrassonografia têm sido recomendadas para detectar e tratar a nefrolitíase subclínica, a fim de evitar complicações renais em longo prazo.^[40]

Médicos fisiatras devem monitorar as necessidades de cuidados especiais, como cadeiras de rodas e dispositivos de comunicação especializados. Visitas de acompanhamento regular a um neurologista (preferencialmente um com experiência no tratamento da doença de Lesch-Nyhan [LND] e suas variantes) são recomendadas a fim de educar o paciente e os membros da família. Encaminhamento a especialistas apropriados, se necessário (por exemplo, dentistas especializados em pacientes com necessidades especiais para extração dos dentes, cirurgiões ortopédicos em caso de luxações no quadril ou escoliose).

Instruções ao paciente

Os níveis de ácido úrico dos pacientes devem ser monitorados regularmente pelo menos uma vez por ano depois que a dose estável de alopurinol foi atingida, além de ser necessária a realização de avaliações regulares com ultrassonografia renal (por exemplo, uma vez por ano). Consultas de acompanhamento regulares, preferencialmente com médicos com experiência nessa doença, podem ajudar a identificar e tratar precocemente outras complicações neurológicas e ortopédicas.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
contraturas	longo prazo	alta
Se distonia e espasticidade estiverem presentes, é provável que ocorram contraturas. As contraturas podem ser evitadas pela otimização do tratamento farmacológico e pela fisioterapia.		
nefrolitíase	variável	alta
Alopurinol e consumo generoso de líquidos são a chave para controlar a hiperuricemia e evitar a nefrolitíase. Entretanto, pode ocorrer a nefrolitíase persistente, possivelmente causando insuficiência renal.		
artrite gotosa	variável	alta
Se a hiperuricemia persistir, a artrite pode ocorrer como resultado da formação de cristais de ácido úrico no líquido sinovial. Isso pode ser evitado pelo controle cuidadoso da hiperuricemia.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
infecções urinárias	variável	alta
A nefrolitíase persistente pode causar infecções urinárias e urosepse. O tratamento adequado com alopurinol e a ingestão generosa de líquidos são obrigatórios, e antibióticos preventivos algumas vezes são úteis.		
infecções cutâneas e de tecidos moles	variável	média
Abrasões cutâneas e lesões de tecidos moles podem ocorrer como resultado do comportamento autolesivo. Subsequentemente, podem ocorrer infecções nas feridas.		
displasia e subluxação ou luxação do quadril	variável	média
A displasia do quadril pode ocorrer na doença de Lesch-Nyhan (LND), sendo provavelmente causada pelo desequilíbrio muscular. A subluxação e a luxação do quadril, algumas vezes causadas pelo comportamento autolesivo, podem exigir intervenção cirúrgica.[61]		
outras complicações ortopédicas	variável	média
Escoliose, fraturas e subluxação atlanto-axial foram relatadas na LND, sendo causadas por distonia grave e por comportamento autolesivo.[61] [62]		
pneumonia	variável	baixa
Os pacientes podem apresentar disfagia progressiva e vir a óbito depois de aspiração e pneumonia. A gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) deve ser considerada em pacientes com sufocamento constante ou ingestão insuficiente.		

Prognóstico

Evolução

Os pacientes com doença de Lesch-Nyhan (LND) geralmente não desenvolvem habilidade para andar ou sentar sem apoio.[22] Eles precisam de ajuda em atividades da vida diária, como comer, beber e cuidar da higiene pessoal. O distúrbio do movimento hiperkinético é geralmente considerado estável depois de alguns anos, mas os sinais piramidais podem aumentar durante a vida. As habilidades funcionais podem diminuir mais como resultado das contraturas se elas não puderem ser totalmente evitadas.

Expectativa de vida

Poucas pessoas com LND vivem além dos 40 anos de idade, embora pacientes afetados com variantes leves possam ter uma expectativa de vida normal.[3] Apesar do uso de alopurinol para controlar a hiperuricemia, pode ocorrer insuficiência renal ou urosepse, devido à nefrolitíase persistente. Alguns pacientes apresentam disfagia progressiva e podem vir a óbito depois de pneumonia causada por aspiração. Morte súbita inesperada é relativamente comum. Quando ocorre morte súbita, insuficiência respiratória por patologia cervical ou laringoespasmo podem ser as causas.[60]

Recursos online

1. [GeneReviews: Lesch-Nyhan syndrome](#) (*external link*)
2. [Lesch-Nyhan disease international study group](#) (*external link*)
3. [Emory genetics laboratory](#) (*external link*)

Artigos principais

- Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med.* 1964;36:561-570.
- Visser JE, Bar PR, Jinnah HA. Lesch-Nyhan disease and the basal ganglia. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000 Apr;32(2-3):449-75.
- Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ, et al; Lesch-Nyhan Disease International Study Group. Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Brain.* 2010 Mar;133(Pt 3):671-89. [Texto completo](#)
- Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Dec 8;2:48. [Texto completo](#)
- Jinnah HA, De Gregorio L, Harris JC, et al. The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutat Res.* 2000 Oct;463(3):309-26.
- Fu R, Ceballos-Picot I, Torres RJ, et al; Lesch-Nyhan Disease International Study Group. Genotype-phenotype correlations in neurogenetics: Lesch-Nyhan disease as a model disorder. *Brain.* 2014 May;137(Pt 5):1282-303. [Texto completo](#)
- Jinnah HA, Visser JE, Harris JC, et al. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain.* 2006 May;129(Pt 5):1201-17. [Texto completo](#)

Referências

1. Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med.* 1964;36:561-570.
2. Seegmiller JE, Rosenbloom FM, Kelley WN. Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science.* 1967;155:1682-1684.
3. Jinnah HA, Friedmann T. Lesch-Nyhan disease and its variants. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York, NY: McGraw-Hill; 2001:2537-2570.
4. Visser JE, Bar PR, Jinnah HA. Lesch-Nyhan disease and the basal ganglia. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000 Apr;32(2-3):449-75.
5. Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ, et al; Lesch-Nyhan Disease International Study Group. Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Brain.* 2010 Mar;133(Pt 3):671-89. [Texto completo](#)
6. Sege-Peterson K, Chambers J, Page T, et al. Characterization of mutations in phenotypic variants of hypoxanthine phosphoribosyltransferase deficiency. *Hum Mol Genet.* 1992 Sep;1(6):427-32.

7. Kelley WN, Greene ML, Rosenbloom FM, et al. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in gout. *Ann Intern Med.* 1969 Jan;70(1):155-206.
8. Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Dec 8;2:48. [Texto completo](#)
9. Crawhall JC, Henderson JF, Kelley WN. Diagnosis and treatment of the Lesch-Nyhan syndrome. *Pediatr Res.* 1972 May;6(5):504-13.
10. Shows TB, Brown JA. Localization of genes coding for PGK, HPRT, and G6PD on the long arm of the X chromosome in somatic cell hybrids. *Cytogenet Cell Genet.* 1975;14(3-6):426-9.
11. Jinnah HA, De Gregorio L, Harris JC, et al. The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutat Res.* 2000 Oct;463(3):309-26.
12. Fu R, Ceballos-Picot I, Torres RJ, et al; Lesch-Nyhan Disease International Study Group. Genotype-phenotype correlations in neurogenetics: Lesch-Nyhan disease as a model disorder. *Brain.* 2014 May;137(Pt 5):1282-303. [Texto completo](#)
13. Becker MA. Hyperuricemia and gout. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York, NY: McGraw-Hill; 2001:2513-2535.
14. Lloyd KG, Hornykiewicz O, Davidson L, et al. Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *N Engl J Med.* 1981 Nov 5;305(19):1106-11.
15. Saito Y, Ito M, Hanaoka S, et al. Dopamine receptor upregulation in Lesch-Nyhan syndrome: a postmortem study. *Neuropediatrics.* 1999 Apr;30(2):66-71.
16. Schretlen DJ, Varvaris M, Ho TE, et al. Regional brain volume abnormalities in Lesch-Nyhan disease and its variants: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2013 Dec;12(12):1151-8. [Texto completo](#)
17. Schretlen DJ, Varvaris M, Vannorsdall TD, et al. Brain white matter volume abnormalities in Lesch-Nyhan disease and its variants. *Neurology.* 2015 Jan 13;84(2):190-6.
18. Göttle M, Prudente CN, Fu R, et al. Loss of dopamine phenotype among midbrain neurons in Lesch-Nyhan disease. *Ann Neurol.* 2014 Jul;76(1):95-107.
19. Kang TH, Guibinga GH, Jinnah HA, et al. HPRT deficiency coordinately dysregulates canonical Wnt and presenilin-1 signaling: a neuro-developmental regulatory role for a housekeeping gene? *PLoS One.* 2011 Jan 28;6(1):e16572. [Texto completo](#)
20. Ceballos-Picot I, Mockel L, Potier MC, et al. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase regulates early developmental programming of dopamine neurons: implications for Lesch-Nyhan disease pathogenesis. *Hum Mol Genet.* 2009 Jul 1;18(13):2317-27. [Texto completo](#)
21. Visser JE, Schretlen DJ, Bloem BR, Jinnah HA. Levodopa is not a useful treatment for Lesch-Nyhan disease. *Mov Disord.* 2011 Mar;26(4):746-9.

22. Jinnah HA, Visser JE, Harris JC, et al. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain*. 2006 May;129(Pt 5):1201-17. [Texto completo](#)
23. Watts RW, Harkness RA, Spellacy E, et al. Lesch-Nyhan syndrome: growth delay, testicular atrophy and a partial failure of the 11 beta-hydroxylation of steroids. *J Inherit Metab Dis*. 1987;10(3):210-23.
24. Mizuno T. Long-term follow-up of ten patients with Lesch-Nyhan syndrome. *Neuropediatrics*. 1986 Aug;17(3):158-61.
25. Christie R, Bay C, Kaufman IA, et al. Lesch-Nyhan disease: clinical experience with nineteen patients. *Dev Med Child Neurol*. 1982 Jun;24(3):293-306.
26. Watts RW, Spellacy E, Gibbs DA, et al. Clinical, post-mortem, biochemical and therapeutic observations on the Lesch-Nyhan syndrome with particular reference to the neurological manifestations. *Q J Med*. 1982;51(201):43-78.
27. Hersh JH, Page T, Hand ME, et al. Clinical correlations in partial hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *Pediatr Neurol*. 1986 Sep-Oct;2(5):302-4.
28. Page T, Bakay B, Nissinen E. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase variants: correlation of clinical phenotype with enzyme activity. *J Inherit Metab Dis*. 1981;4(4):203-6.
29. Page T, Nyhan WL. The spectrum of HPRT deficiency: an update. *Adv Exp Med Biol*. 1989;253A:129-33.
30. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, et al. Presynaptic dopaminergic deficits in Lesch-Nyhan disease. *N Engl J Med*. 1996 Jun 13;334(24):1568-72. [Texto completo](#)
31. Harris JC, Lee RR, Jinnah HA, et al. Craniocerebral magnetic resonance imaging measurement and findings in Lesch-Nyhan syndrome. *Arch Neurol*. 1998 Apr;55(4):547-53. [Texto completo](#)
32. Fenichel GM. Developmental delay and regression in infants. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al., eds. *Neurology in clinical practice*. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 2000:81-7.
33. Jinnah HA, Hess EJ. Experimental therapeutics for dystonia. *Neurotherapeutics*. 2008 Apr;5(2):198-209. [Texto completo](#)
34. Huisman S, Mulder P, Kuijk J, et al. Self-injurious behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Jan;84:483-91. [Texto completo](#)
35. Alford RL, Redman JB, O'Brien WE, et al. Lesch-Nyhan syndrome: carrier and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn*. 1995 Apr;15(4):329-38.
36. Torres RJ, Prior C, Puig JG. Efficacy and safety of allopurinol in patients with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *Metabolism*. 2007 Sep;56(9):1179-86.
37. Sweetman L, Nyhan WL. Excretion of hypoxanthine and xanthine in a genetic disease of purine metabolism. *Nature*. 1967 Aug 19;215(5103):859-60.

38. Kranen S, Keough D, Gordon RB, et al. Xanthine-containing calculi during allopurinol therapy. *J Urol*. 1985 Apr;133(4):658-9.
39. Morton WJ. Lesch-Nyhan syndrome. *Urology*. 1982 Nov;20(5):506-9.
40. Morino M, Shiigai N, Kusuyama H, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy and xanthine calculi in Lesch-Nyhan syndrome. *Pediatr Radiol*. 1992;22(4):304.
41. Jankovic J, Caskey TC, Stout JT, et al. Lesch-Nyhan syndrome: a study of motor behavior and cerebrospinal fluid neurotransmitters. *Ann Neurol*. 1988 May;23(5):466-9.
42. Serrano M, Perez-Duenas B, Ormazabal A, et al. Levodopa therapy in a Lesch-Nyhan disease patient: pathological, biochemical, neuroimaging, and therapeutic remarks. *Mov Disord*. 2008 Jul 15;23(9):1297-300.
43. Goldstein M, Anderson LT, Reuben R, et al. Self-mutilation in Lesch-Nyhan disease is caused by dopaminergic denervation. *Lancet*. 1985 Feb 9;1(8424):338-9.
44. Watts RW, McKeran RO, Brown E, et al. Clinical and biochemical studies on treatment of Lesch-Nyhan syndrome. *Arch Dis Child*. 1974 Sep;49(9):693-702. [Texto completo](#)
45. Anderson LT, Herrmann L, Dancis J. The effect of L-5-hydroxytryptophan on self-mutilation in Lesch-Nyhan disease: a negative report. *Neuropadiatrie*. 1976 Nov;7(4):439-42.
46. 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 Nucleic Acids*. 2013;32(4):174-88.
47. Anderson L, Dancis J, Alpert M, et al. Punishment learning and self-mutilation in Lesch-Nyhan disease. *Nature*. 1977 Feb 3;265(5593):461-3.
48. Bull M, LaVecchio F. Behavior therapy for a child with Lesch-Nyhan syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1978 Jun;20(3):368-75.
49. Ball TS, Datta PC, Rios M, et al. Flexible arm splints in the control of a Lesch-Nyhan victim's finger biting and a profoundly retarded client's finger sucking. *J Autism Dev Disord*. 1985 Jun;15(2):177-84.
50. Nyhan WL. Behavior in the Lesch-Nyhan syndrome. *J Autism Child Schizophr*. 1976 Sep;6(3):235-52.
51. Cusumano FJ, Penna KJ, Panossian G. Prevention of self-mutilation in patients with Lesch-Nyhan syndrome: review of literature. *ASDC J Dent Child*. 2001 May-Jun;68(3):175-8.
52. Letts RM, Hobson DA. Special devices as aids in the management of child self-mutilation in the Lesch-Nyhan syndrome. *Pediatrics*. 1975 Jun;55(6):852-5.
53. van der Zee SP, Schretlen ED, Monnens LA. Megaloblastic anaemia in the Lesch-Nyhan syndrome. *Lancet*. 1968 Jun 29;1(7557):1427.

54. 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 Feb;98(2):414-6.
55. Pralong E, Pollo C, Coubes P, et al. Electrophysiological characteristics of limbic and motor globus pallidus internus (GPI) neurons in two cases of Lesch-Nyhan syndrome. *Neurophysiol Clin.* 2005 Nov-Dec;35(5-6):168-73.
56. Cif L, Biolsi B, Gavarini S, et al. Antero-ventral internal pallidum stimulation improves behavioral disorders in Lesch-Nyhan disease. *Mov Disord.* 2007 Oct 31;22(14):2126-9.
57. Piedimonte F, Andreani JC, Piedimonte L, et al. Remarkable clinical improvement with bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation in a case of Lesch-Nyhan disease: five-year follow-up. *Neuromodulation.* 2015 Feb;18(2):118-22.
58. Deon LL, Kalichman MA, Booth CL, et al. Pallidal deep-brain stimulation associated with complete remission of self-injurious behaviors in a patient with Lesch-Nyhan syndrome: a case report. *J Child Neurol.* 2012 Jan;27(1):117-20.
59. Khasnavis T, Torres RJ, Sommerfeld B, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of the selective dopamine D1 receptor antagonist ecopipam in patients with Lesch-Nyhan disease. *Mol Genet Metab.* 2016 Jul;118(3):160-6.
60. Neychev VK, Jinnah HA. Sudden death in Lesch-Nyhan disease. *Dev Med Child Neurol.* 2006 Nov;48(11):923-6. [Texto completo](#)
61. Sponseller PD, Ahn NU, Choi JC, et al. Orthopedic problems in Lesch-Nyhan syndrome. *J Pediatr Orthop.* 1999 Sep-Oct;19(5):596-602.
62. Shewell PC, Thompson AG. Atlantoaxial instability in Lesch-Nyhan syndrome. *Spine.* 1996 Mar 15;21(6):757-62.

Imagens



Figura 1: Espectro fenotípico associado com a deficiência de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT). HRH: Hiperuricemia relacionada à HPRT; HND: Doença neurológica relacionada à HPRT; LND: doença de Lesch-Nyhan

Do acervo de J.E. Visser, MD, PhD e H.A. Jinnah, MD, PhD; usado com permissão

36

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na

versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 06, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa

declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

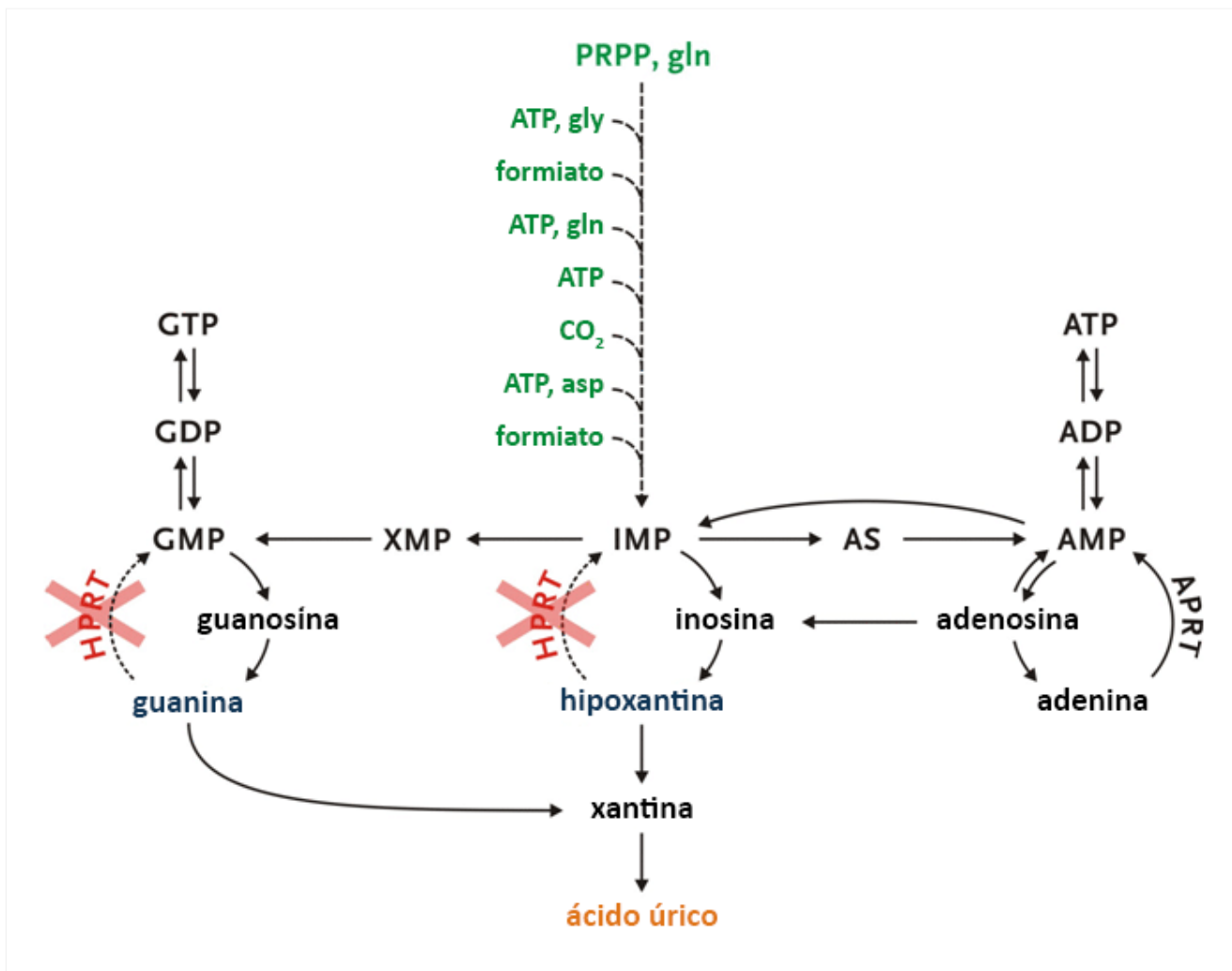


Figura 2: Papel da enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT) no grande esquema do metabolismo da purina

Criado por J.E. Visser, MD, PhD e H.A. Jinnah, MD, PhD; usado com permissão

Medição		LND			Variantes de Lesch-Nyhan (LNV)						Controles	
					HND			HRH				
		Média	SD	N	Média	SD	N	Média	SD	N	Média	SD
Ácido úrico sérico	micromol/L	708	262	88	797	214	28	761	375	35	268	77
	mg/dL	11.9	4.4	88	13.4	3.6	28	12.8	6.3	35	4.5	1.3
Razão ácido úrico/creatinina		2.9	1.1	18	1.6	1.3	5	1.0	0.5	24	0.3	0.1
Excreção urinária de ácido úrico (mg/kg/dia)		39.6	13.4	27	33.6	17.6	8	23.5	10.3	10	9.7	3.7

Figura 3: Níveis de ácido úrico em pacientes com a doença de Lesch-Nyhan (LND) clássica, pacientes com variantes de Lesch-Nyhan (LNV) e controles saudáveis. SD, desvio-padrão; HRH: hiperuricemia relacionada à hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT); HRD: doença neurológica relacionada à HPRT

Do acervo de J.E. Visser, MD, PhD e H.A. Jinnah, MD, PhD; usado com permissão



Figura 4: Exemplos de comportamento autolesivo observado em pacientes com a doença de Lesch-Nyhan clássica

Do acervo de H.A. Jinnah, MD, PhD; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Jasper E. Visser, MD, PhD

Neurologist

Department of Neurology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

DIVULGAÇÕES: JEV has received research grants from The Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO) and the Dutch Brain Foundation to conduct scientific research relevant to this topic.

H. A. Jinnah, MD, PhD

Professor

Departments of Neurology and Human Genetics, Emory University, Atlanta, GA

DIVULGAÇÕES: HAJ has served on the Scientific Advisory Boards for the Lesch-Nyhan Syndrome Children's Research Foundation in the US and for Lesch-Nyhan Action in France. He has received grant support from the NIH, the Lesch-Nyhan Syndrome Children's Research Foundation, and Psyadon Pharmaceuticals for research on Lesch-Nyhan disease.

// Colegas revisores:

Stephen G. Reich, MD

Professor

Department of Neurology, The University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: SGR is co-author of a study referenced in this monograph.

Pavel Seeman, MD, PhD

Associate Professor (Doc)

Head of the DNA Laboratory, Department of Child Neurology, Second School of Medicine, Charles University, Prague, and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

DIVULGAÇÕES: PS declares that he has no competing interests.