

Síndrome de Lesch-Nyhan y automutilación oral. Reporte de un caso

Oral self-mutilation in Lesch-Nyhan Syndrome. Case Report

Andrés Campolo González^a, Alex Vargas Díaz^b,
Daniel Fontboté Riesco^c, Marta Hernández Chávez^d

^aCirujano Dentista. Residente del Programa de Especialización en Cirugía Oral y Maxilofacial. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

^bCirujano Dentista. Departamento de Cirugía Oncológica y Maxilofacial. División de Cirugía, Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

^cCirujano Dentista. Departamento de Cirugía Oncológica y Maxilofacial. División de Cirugía, Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

^dMédico Cirujano. Unidad de Neurología Pediátrica, División de Pediatría. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 26 de junio de 2017; aceptado el 30 de agosto de 2017

Resumen

Introducción: El síndrome de Lesch-Nyhan (SLN) es un trastorno hereditario recesivo relacionado con el cromosoma X, causado por la deficiencia de la enzima hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HPRT). La automutilación compulsiva y distonía ocurre antes del año de edad y se expresa con mordeduras persistentes en la mucosa oral, labios, lengua, dedos y hombros. La intervención odontológica realizada en la mayoría de estos pacientes es la extracción dental múltiple para prevenir lesiones graves secundarias. **Objetivo:** presentar un caso clínico de SLN y describir el manejo odontopediátrico en pacientes con conducta automutilatoria. **Caso clínico:** Paciente varón, 7 años de edad, portador de SLN. Fue referido a la Unidad de Odontología desde el Departamento de Neurología Pediátrica para la evaluación y manejo de heridas autoinfligidas en dedos, labios y mejillas asociadas a una pérdida de peso y disminución de la ingesta de alimentos. El procedimiento quirúrgico consistió en extracciones dentales múltiples, y remodelación quirúrgica de las crestas alveolares residuales, bajo anestesia general. Al segundo mes posquirúrgico el paciente fue dado de alta definitivamente, con un adecuado estado nutricional y sin signos de automutilación en manos ni en cavidad oral. **Conclusiones:** A pesar, que el SLN es infrecuente, es esencial saber cómo proceder para dar la mejor calidad de vida a los pacientes y sus familias. Las extracciones tempranas del diente, como fase inicial en casos severos, parecen ser la alternativa más útil para minimizar el daño y el dolor por la automutilación.

Palabras clave:
Síndrome de
Lesch-Nyhan;
automutilación;
odontopediatría;
lesiones labiales

Abstract

Introduction: Lesch-Nyhan syndrome (LNS) is an inherited recessive X-related disorder caused by the deficiency of the enzyme hypoxanthin-guanine phosphoribosyl transferase (HPRT). Compulsive self-mutilation and dystonia occurs before the first year of age and is expressed by persistent bites on the oral mucosa, lips, tongue, fingers, and shoulders. The dental intervention performed on most of these patients is multiple tooth extraction to prevent serious secondary lesions. **Objective:** To present a clinical case of LNS and describe pediatric dentistry management in patients with self-mutilating behavior. **Clinical case:** Male patient, 7 years old, LNS carrier. He was referred to the Dental Unit from the Department of Pediatric Neurology for evaluation and management of self-inflicted wounds on fingers, lips and cheeks associated with weight loss and decreased food intake. The surgical procedure consisted of multiple extractions, surgical remodeling of the residual alveolar ridges under general anesthesia. In the second postoperative month, the patient was discharged definitively, with an adequate nutritional status and no signs of self-mutilation in hands or oral cavity. **Conclusions:** Although LNS is rare, it is essential to know how to proceed in order to provide the best quality of life for patients and their families. Early tooth extractions, as an initial phase in severe cases, seem to be the most useful alternative to minimize damage.

Keywords:

Lesch-Nyhan Syndrome;
Lip/injuries;
Self-Injurious Behavior/therapy;
Dental Care for Children; self-biting and pain from self-mutilation

Introducción

El Síndrome de Lesch-Nyhan (SLN) fue descrito en 1964 por Lesch y Nyhan quienes reportaron un patrón de anomalías neurológicas (coreoatetosis, autoagresión, retardo mental y automutilación recurrente) en dos hermanos con hiperuricemia¹. En 1967 Seegmiller et al. asociaron este cuadro clínico al déficit de la enzima hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa (HPRT) codificada por el gen *HPRT1* localizado en el cromosoma Xq26²⁻⁵. La prevalencia del Síndrome de Lesch-Nyhan (SLN) en recién nacidos es variable, con tasas que van desde 1/380.000, 1/235.000 y 1/2.000.000 en Canadá, España y Reino Unido respectivamente^{2,6}.

La enzima HPRT es responsable del metabolismo de las purinas y su deficiencia lleva a acumulación de ácido úrico cuyos cristales se depositan en diferentes órganos causando retraso pondoestatural, nefropatía obstructiva, gota y alteraciones musculoesqueléticas⁷. El fenotipo clínico es variable según actividad residual de la enzima HPRT. Con una actividad menor a 1,5% tenemos el SLN clásico (hiperuricemia y alteraciones neurológicas como trastornos motores y conducta automutilatoria); actividades enzimáticas entre 1,5 a 20% llevan a grados menores de afectación neurológica, manteniendo en común la hiperuricemia⁸. El compromiso neurológico ocurre sólo en hombres ya que las mujeres usualmente son portadoras asintomáticas.

El grado de afectación clínica se clasifica en *Grado 1 o sin manifestaciones neurológicas*, son pacientes con independencia y autonomía en actividades de vida diaria, distonía durante el ejercicio, leve déficit atencional o comportamientos obsesivos; *Grado 2 o síntomas neurológicos leves* como distonía leve a moderada con deambulación independiente, anemia macrocítica

o leve retraso mental; *Grado 3 o síntomas neurológicos severos* con distonía generalizada grave pero sin conducta automutilatoria; y *Grado 4: "Síndrome de Lesch-Nyhan clásico"* con un fenotipo más severo, deficiencia completa de HPRT, distonía generalizada severa asociado a coreoatetosis, balismo y alteraciones de comportamiento con conductas autoagresivas, deterioro cognitivo o anemia megaloblástica⁹⁻¹².

En el SLN clásico se han descrito reducciones en el volumen del estriado ventral y áreas prefrontales no presentes en las formas variantes. Esto podría explicar la conducta automutilatoria y la respuesta a la estimulación cerebral profunda en algunos casos publicados recientemente¹³.

La autoagresión compulsiva y movimientos anormales ocurren precozmente (antes del primer año de edad) y se expresan como mordeduras persistentes de mucosa bucal, labios, lengua, dedos y hombros, resultando en una destrucción parcial o total de los tejidos afectados. Estos pacientes tienen sensibilidad al dolor; sin embargo, a pesar de esta condición, no pueden controlar sus conductas autoagresivas^{7,14,15}.

El diagnóstico debe sospecharse en lactantes con retraso psicomotor asociado a litiasis renal o nefropatía obstructiva temprana con hiperuricemia e hiperuricosuria^{10,11}. El estudio enzimático permite evaluar la actividad de HPRT y el aumento de la actividad de la adenina fosforibosil transferasa (APRT). A nivel molecular se debe secuenciar la mutación del gen que codifica para *HPRT1*^{10,11}.

El tratamiento va dirigido a disminuir la hiperuricemia pero no sirve para las manifestaciones neuropsiquiátricas¹⁶. El manejo de la hiperuricemia previene complicaciones renales y musculoesqueléticas. El alopurinol, inhibe la enzima xantina oxidasa y genera un

bloqueo de la conversión de xantina e hipoxantina en ácido úrico previniendo la cristaluria por ácido úrico, litiasis renal y artritis gotosa^{4,7,11,15-18}.

Las disfunciones neurológicas aún no son comprendidas en su totalidad, por lo tanto, no existen terapias eficaces para tratar esta alteración. Las benzodiazepinas e inhibidores del ácido gamma aminobutírico (GABA) como el baclofeno pueden ayudar al manejo de la distonía y espasticidad^{11,19}. La ansiedad de los pacientes con SLN se ha tratado con benzodiazepinas, inhibidores de la recaptación de serotonina y neurolépticos de segunda generación con resultados no replicables¹⁶. El uso de dispositivos especiales para restringir la movilización de las extremidades y evitar lesiones mutilantes, además de programas de corrección postural para prevenir deformidades, son alternativas terapéuticas complementarias¹¹. La estimulación cerebral profunda ha mostrado efectividad en el manejo de la distonía y conducta.

Desde el punto de vista odontológico, la intervención quirúrgica más realizada en los pacientes con SLN es la extracción dental múltiple. De esta manera se pueden prevenir lesiones serias en mucosa oral, labios y manos¹⁶. Se ha propuesto el uso de dispositivos intraorales pero presentan una alta tasa de fracasos por sobrecarga excesiva, fatiga de material y fractura del dispositivo²⁰.

El objetivo del presente artículo es presentar un caso clínico de SLN y describir el manejo odontopediátrico en pacientes con conducta automutilatoria, lo cual es válido para otras patologías con conductas similares como insensibilidad congénita al dolor, retardo mental severo, síndrome de Tourette, síndrome de Riley Day entre otros.

Caso clínico

Paciente de género masculino, 7 años de edad, con diagnóstico de Síndrome Lesch-Nyhan por actividad enzimática de HPRT menor de 1%. Como tratamiento

se le administraba alopurinol para manejo de hiperuricemia, y trihexifenidilo, clonazepam y risperidona para el tratamiento de la distonía y conducta compulsiva autoagresiva con poca respuesta en el síntoma conductual, con graves lesiones periorales y en manos por lo que se derivó desde el Departamento de Neurología Infantil a la Unidad de Odontología para evaluación y manejo por heridas auto-infringidas en dedos, labios y mejillas.

Al examen físico general se observó un paciente con déficit cognitivo severo, ausencia de lenguaje expresivo, disartria grave, distonía generalizada, coreoatetosis y comportamiento autoagresivo. Se encontraba malnutrido por ingesta deficitaria secundaria a las heridas bucales auto infringidas (figura 1).

A nivel intraoral, las mucosas de la cara interna del labio inferior y de la mucosa yugal se observaron comprometidas con heridas contuso-cortantes que comprometían los planos mucoso y submucoso; las encías estaban inflamadas en forma generalizada, en ambos maxilares; la lengua se encontraba móvil y sin lesiones; el piso de boca era depresible e indoloro. La dentición era mixta de primera fase, con presencia de múltiples caries y destrucción coronaria de incisivos y molares bimaxilares, temporales y definitivos (figura 2). En dedos y uñas de sus extremidades superiores se apreciaban heridas contuso-erosivas que comprometían el plano dérmico y subdérmico, levemente sangrantes.

El análisis de las diferentes opciones terapéuticas considerando las capacidades físicas, cognitivas, grado de independencia, capacidad de autocuidado, comunicación y conducta compulsiva automutilatoria (que comprometía tejidos periorales, de manos, hombros y otras zonas asequibles) permitió al equipo tratante optar por la extracción quirúrgica de todos los dientes erupcionados deciduos y definitivos.

El procedimiento quirúrgico, consistió en exodoncias múltiples y plastia de rebordes alveolares residuales, que se realizó en pabellón, bajo anestesia general, sin incidentes (figura 3). En el control del 7º día posoperatorio se observaron mucosas gingivales en vías



Figura 1. Examen físico general. Paciente con déficit cognitivo severo y dispositivos especiales para restringir el movimiento. Heridas erosivas de mano, dedos y uñas.

de cicatrización, sin signos de infección. Se indicaron controles periódicos para evaluar su progreso y reabsorción del material de sutura. Desde el posoperatorio inmediato el paciente fue capaz de alimentarse nuevamente y con el paso de las semanas hubo una mejoría significativa en su calidad de vida, recuperándose ponderalmente, sin heridas intraorales autoinflingidas.

Al control un mes después, la erupción del incisivo central izquierdo permanente llevó nuevamente a episodios de automutilación en labio inferior y dedos, además de trastornos alimentarios. La decisión del equipo fue la eliminación de dicha pieza dentaria, dando como resultado una evolución satisfactoria, con mejoramiento significativo del estado general del paciente, alimentación, sin automutilación. Al segundo mes posquirúrgico el paciente fue dado de alta definitivamente, con un adecuado estado nutricional y sin signos de automutilación en manos ni en cavidad oral (figura 4).

Discusión

El SLN es una enfermedad neurodegenerativa, ligado al cromosoma X de carácter recesivo, que aún no tiene un tratamiento específico para los síntomas neuropsiquiátricos, los que evolucionan con un curso progresivo, sin posibilidad de una terapia psicológica en etapas tardías y cuya conducta automutilatoria es persistente^{7,14,15}.

Nuestro paciente presentaba una actividad de enzima residual de HPRT escasa (menor al 1%), por lo que se clasifica dentro del Grado 4 o “Síndrome de Lesch-Nyhan clásico” el cual se expresa con un fenotipo más severo en relación a las conductas autoagresivas y el deterioro cognitivo.

La mordedura, es la forma más común de herida autoinflingida. Involucra regiones orales principalmente labio inferior y lengua y se acompaña en el 20% de los casos con lesiones en otras partes del cuerpo como manos, hombros, rodillas²¹. En este caso, pudimos evidenciar este tipo de conductas, las cuales fueron persistentes a pesar de estar en tratamiento triasociado.

El comportamiento de autoagresión oral es un problema difícil de manejar. La revisión de la literatura muestra que la gran mayoría es reporte de casos, lo que hace difícil establecer protocolos clínicos generalizables.

El enfoque terapéutico actual se basa en el manejo multidisciplinario, donde el odontólogo puede colaborar significativamente para evitar la progresión del daño tisular. En nuestro caso, el equipo multidisciplinario consideró que la extracción dental de dientes deciduos y permanentes, era un tratamiento adecuado

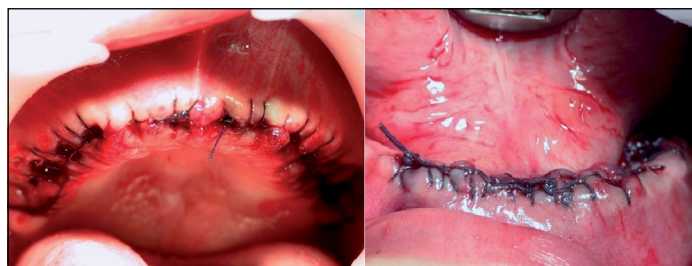


Figura 2. Examen intraoral. Se observa una gingivitis generalizada en la boca con dentición mixta primera fase, además de múltiples cavidades y destrucción coronaria severa de incisivos temporales y molares permanentes.



Figura 3. Dientes extraídos en el procedimiento quirúrgico.



Figura 4. Control postoperatorio (2 meses). Rebordes alveolares sanos después de extracciones dentales.

y definitivo, que finalmente llevó a la recuperación de los tejidos dañados y del estado nutricional del paciente, con gran alivio de la carga psicológica en familias y cuidadores.

En el caso reportado, se intentó un tratamiento farmacológico como primera línea con la intención de modificar la conducta y actividad muscular, pero los resultados no fueron favorables, con falla persistente y progresivo deterioro de salud, nutrición, además de infecciones sobreagregadas lo que llevó a la opción de exodoncias múltiples²².

La eliminación de dientes erupcionados es una alternativa efectiva para prevenir futuras lesiones; sin embargo, es necesario considerar que el edentulismo genera una discapacidad para alimentarse. Por lo tanto, cada caso debe ser estudiado detenidamente, de manera personalizada, considerando la opinión de los padres y del equipo multidisciplinario. La decisión debe tomarse cuando han fracasado los métodos psicológicos, terapéuticos y esta debe ser oportuna ya que en ocasiones en que este método se ha pospuesto, se han desarrollado mutilaciones deformantes difíciles de corregir²².

En la actualidad no existen métodos estandarizados para la prevención de la automutilación orofacial, por lo que deben desarrollarse nuevas técnicas que permitan evitar este tipo de lesiones. Se ha descrito el uso de férulas de acrílico pero han tenido bajo éxito además que interfieren con la higiene oral, favorece la aparición de infecciones fúngicas y puede provocar nuevas lesiones o fracturas de ellas con el consiguiente riesgo de aspiración²³.

Conclusión

Si bien el SLN es infrecuente, es esencial que todo el equipo de salud conozca esta enfermedad y entienda la angustia que la automutilación provoca en la familia, para saber cómo y cuándo proceder; y otorgar así a los pacientes y sus familias la mejor calidad de vida posible. Las extracciones dentarias tempranas, como fase inicial en casos severos y con la intención de minimizar los daños por automutilación y el dolor, parecen ser una alternativa de utilidad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Lesch M, Nyhan WLW. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med.* 1964(9):561-70.
2. Muzio L Lo, Pastorino L, Levanat S, Musani V, Situm M, Ponti G, et al. Clinical utility gene card for: Gorlin Syndrome-update 2013. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(10):3-5.
3. Nyhan WL. Lesch-Nyhan Disease. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* 2008;27(6-7):559-63.
4. Fasullo M, Endres L. Nucleotide salvage deficiencies, DNA damage and neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):9431-49.
5. Seegmiller JE, Rosenbloom FM, Kelley WN. Enzyme Defect Associated with a Sex-Linked Human Neurological Disorder and Excessive Purine Synthesis. *Science* 1967;155(3770):1682-4.
6. McCarthy GT, Green EM, Ogunbona O, Simmonds HA, Fairbanks L, Pountney T, et al. A population study of Lesch-Nyhan disease in the UK. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(1):34-9.
7. Arhakis A, Topouzelis N, Kotsiomi E, Kotsanos N. Effective treatment of self-injurious oral trauma in Lesch-Nyhan syndrome: A case report. *Dent Traumatol.* 2010;26(6):496-500.
8. Schretlen DJ, Varvaris M, Ho TE, Vannorsdall TD, Gordon B, Harris JC, et al. Regional brain volume abnormalities in Lesch-Nyhan disease and its variants: A cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2013;12(12):1151-8.
9. Puig JG, Torres RJ, Mateos FA, Ramos TH, Arcas JM, Buño A S, et al. The spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. Clinical experience based on 22 patients from 18 Spanish families. *Medicine.* 2001;80(2):102-12.
10. Torres RJ, Prior C, García MG, Beltrán LM, Puig JG. HPRT Deficiency in Spain: What Have We Learned in the Past 30 Years (1984-2013)? *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2014;33(4-6):223-32.
11. Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2(1):48.
12. Fu R, Sutcliffe D, Zhao H, Huang X, Schretlen DJ, Benkovic S, et al. Clinical severity in Lesch-Nyhan disease: The role of residual enzyme and compensatory pathways. *Mol Genet Metab.* 2015;114(1):55-61.
13. Cif L, Biolsi B, Gavarini S, Saux A, Robles SG, Tancu C, et al. Antero-ventral internal pallidum stimulation improves behavioral disorders in Lesch-Nyhan disease. *Mov Disord.* 2007;22(14):2126-9.
14. Christie R, Bay C, Kaufman IA, Bakay

- B, Borden M, Nyhan WL. Lesch-Nyhan disease: clinical experience with nineteen patients. *Dev Med Child Neurol*. 1982;24(3):293-306.
15. Olson L, Houlihan D. A Review of Behavioral Treatments used for Lesch-Nyhan Syndrome. *Behav Modif*. 2000;24(2):202-22.
 16. Deantonio I, Castro CP De. Tratamiento del síndrome de Lesch-Nyhan. *Rev Neurol (Paris)*. 2002;35(9):877-83.
 17. Fardi K, Topouzelis N, Kotsanos N. Lesch-Nyhan syndrome: A preventive approach to self-mutilation. *Int J Paediatr Dent*. 2003;13(1):51-6.
 18. Torres RJ, Puig JG. The diagnosis of HPRT deficiency in the 21st century. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(6):564-9.
 19. Jinnah HA, Visser JE, Harris JC, Verdu A, Larovere L, Ceballos-Picot I, et al. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain*. 2006;129(5):1201-17.
 20. Anderson LT, Ernst M. Self-injury in Lesch-Nyhan disease. *J Autism Dev Disord*. 1994;24(1):67-81.
 21. Rashid N, Yusuf H. Oral self-mutilation by a 17-month-old child with Lesch-Nyhan syndrome. *Int J Paediatr Dent*. 1997;(7):115-7.
 22. Cauwels RGE, Martens LC. Self-mutilation behaviour in Lesch-Nyhan syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2005;34(9):573-5.
 23. F.J. C, K.J. P, G. P. Prevention of self-mutilation in patients with Lesch-Nyhan syndrome: review of literature. Vol. 68, *ASDC J Dent Child*. 2001. p. 175-8.