

TOXINA BOTULINICA COMO NUEVO TRATAMIENTO EN LA AUTOLESIÓN EN LESCH-NYHAN

Edward Dabrowski* MD, Division of Physical Medicine and Rehabilitation, Children's Hospital of Michigan;
Department of Pediatrics, School of Medicine, Wayne State University; Michigan Institute for Neurological Disorders;
Sarah A Smathers BA, Michigan Institute for Neurological Disorders;

Curt S Ralstrom DDS MS, Department of Pediatric Dentistry, Children's Hospital of Michigan;

Michael A Nigro DO FACN, Division of Neurology, Children's Hospital of Michigan; Department of Pediatrics, School of Medicine, Wayne State University; Michigan Institute for Neurological Disorders;

Jimmie P Leleszi DO FAACP FACN FAPA, Children's Hospital of Michigan; Department of Psychiatry, School of Medicine, Wayne State University, USA.

**Correspondence to first author at Division of Physical Medicine and Rehabilitation, Children's Hospital of Michigan, 3901 Beaubien Boulevard, Detroit, MI 48201, USA.*

E-mail: edabrows@dmc.org

El síndrome de Lesch-Nyhan (LNS) es un desorden ligado al cromosoma X resultando una deficiencia de la enzima metabólica hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa (HPRT). Este síndrome presenta manifestaciones metabólicas anormales como hiperuricemia, retardo mental, músculos hipertónicos, distonía, y autolesión. El mecanismo de comportamiento que hay detrás de la autolesión exhibido por los pacientes de LNS es desconocido y representa uno de los obstáculos más grandes para cuidar de estos pacientes. Este informe describe a un varón de 10 años de edad con LNS diagnosticado, el cual fue tratado de autolesiones en sus manos, lengua y labios con inyecciones de toxina botulínica A (BTX-A) en los maseteros bilaterales. Nuestros descubrimientos sugieren que el tratamiento con BTX-A afectan al sistema nervioso central y periférico, resultando una reducción de la autolesión en el comportamiento de este paciente.

El síndrome Lesch-Nyhan (LNS) fue descrito por primera vez en 1964 como un desorden del metabolismo del ácido úrico y de la función del sistema nervioso central (CNS) (Lesch y Nyhan en 1964). LNS es un desorden ligado al cromosoma X, resultado de una mutación del gen codificado para la enzima hipoxantina- guanina fosforibosiltransferasa (HPRT) localizado entre Xq26 y Xq27 (Pait et al.1980, Gerard y Kohn 1999). El síndrome es causado por una falta total o parcial de la actividad del HPRT. Los pacientes presentan altas concentraciones de ácido úrico en orina e incremento de los niveles de ácido úrico en suero debido a la deficiencia de HPRT. Además este desorden puede estar asociado con déficits en la actividad dopaminérgica de los ganglios basales (Visser et al 2000). LNS está caracterizado por retrasos en el desarrollo motor y desiguales grados de retardo mental que se manifiestan en los primeros años de vida. Los pacientes normalmente son incapaces de sentarse de forma independiente y no andan durante toda su vida. La actividad motora es dominada por graves distonias y manifestaciones conductuales como graves autolesiones son característicos.(Schroeder et al 2001). Los tratamientos dirigidos a reducir los niveles de ácido úrico no han sido efectivos para reducir los síntomas neurológicos, incluyendo las autolesiones.

Las mordeduras son un comportamiento específico en LNS, causandose daños en los dedos de las manos, labios y ocasionalmente en los dedos de los pies (Robey et al 2003).

De hecho, el comportamiento patológico puede ser tan grave que resulten amputaciones parciales de los dedos, destrucción de la lengua y de los tejidos circundantes de la boca. Los pacientes pueden igualmente mostrarse agresivo hacia los miembros de su familia u otras personas, pero son limitados por su incapacidad motora. Nyhan (1997) escribió que los niños con LNS sienten dolor y arrepentimiento como resultado de su conducta autolesiva; sin embargo, ellos son incapaces de controlar sus acciones. Desgraciadamente, el comportamiento autolesivo responde mal a las modificaciones de conducta o medicación, a menudo requiere intervención quirúrgica para la extirpación de los dientes primarios. Los protectores de mordeduras no son efectivos completamente minimizando los efectos traumáticos de la mordedura; la extracción dental tiene sus propias complicaciones, incluyendo caries dental progresiva. A pesar de esta limitación, la extracción dental ha sido el único método efectivo para prevenir los efectos de la autolesión cuando todos los demás tratamientos no han sido efectivos (Lee et al. 2002).

Este estudio describe el caso de un chico diagnosticado de LNS que fue tratado con toxina botulínica A (BTX-A) inyectada en los maseteros bilaterales. BTX-A evita temporalmente la liberación de la acetilcolina, causando debilidad en los músculos y disfunción motora en los extremos. El tratamiento da como resultado una reducción de la conducta autolesiva y curación de las heridas de los pacientes. Este caso sugiere un mecanismo biológico de acción del BTX-A en el SNC y periférico, dando como resultado una interrupción del comportamiento.

Antes del tratamiento del BTX-A el paciente presenta un comportamiento grave por las mordeduras resultando unas heridas ulceradas alrededor de la boca y con pérdida parcial de 2 cm de lengua. Durante los días de tratamiento, la conducta de mordedura se resolvió y sus heridas se curaron rápidamente. BTX-A fue bien tolerado y beneficioso pasadas 10 semanas,

Informe del caso

Un niño de 10 años que presentaba en principio retraso del desarrollo en la infancia y que fue diagnosticado de parálisis cerebral (PC) y discapacidad cognitiva de etiología incierta. El ciclo prenatal, parto y periodo neonatal fueron normales. El niño fue diagnosticado de LNS a los 8 años de edad desarrollando después un importante desorden del movimiento con discinesia, espasticidad, movimientos distónicos, comportamiento autolesivo y conductas impulsivas hacia otras personas. Él comenzó a manifestar graves autolesiones a los 8 años de edad, produciéndose ulceraciones en sus manos, labios y lengua. Este comportamiento también dio lugar a graves pérdidas de peso e incapacidad para asistir al colegio. En principio los estudios fueron incoherentes, pero al final se encontraron hiperuricemia e incremento de la excreción en orina de ácido úrico y estudios metabólicos mostraron un nivel bajo de HPRT de 6.7 unidades (235-701 referencia basada en la población normal). Múltiples medicaciones probadas, monoterapias o en combinación con otras se probaron incluyendo, buspirona, clorimipramina, clonazepam, clonidina, haloperidol, pimozida y risperidona. Al principio el niño tenía una bomba de baclofen implantada para controlar su espasticidad pero ello no tenía efecto sobre sus autolesiones. El mantenía su dosis de alopurinol de 15 mg/kg/día. La modificación conductual planeada y la restricción de los miembros superiores fracasaron en la prevención de la conducta de autolesión, como los protectores dentales, los cuales se rompieron debido a las mordeduras repetitivas.

BTX-A se administró en ambos músculos maseteros en las dos zonas. En cada zona se inyectaron 20 unidades de BTX-A con un total de 40 unidades por grupo muscular. BTX-A fue reconstituido con 1 cm³ de salino e inyectado utilizando un n° 27 de calibre de aguja y una jeringa de 1cm³. Las inyecciones se repitieron cada 3 meses durante 3 visitas a la vez que se preparaba el presente informe. La electromiografía no fue necesaria.