

Síndrome de Lesch Nyhan e Odontologia: relato de caso

Lesch Nyhan and Dentistry: case report

Débora Luzia Santos Andrade¹, Camila Barreto Rangel Santos², Fátima Karoline Araújo Alves Dultra³,
Joaquim de Almeida Dultra⁴

¹ Cirurgiã-Dentista. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB; ² Acadêmica do Curso de Graduação em Odontologia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB; ³ Doutoranda do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. Universidade Federal da Bahia – UFBA; ⁴ Mestre em Odontologia. Professor de Cirurgia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB.

Resumo

Introdução: Síndrome de Lesch Nyhan é uma doença ligada ao cromossomo X, causada pela ausência ou deficiência da enzima hipoxantina fosforibosil transferase (HPRT) e que apresenta como uma das principais características a autoagressão compulsiva, como mordedura dos lábios, língua e dedos. **Objetivo:** Relatar, através de um de caso clínico, a atuação do cirurgião dentista e a conduta de tratamento odontológico para melhoria na qualidade de vida de pacientes que apresentam essa síndrome. **Metodologia:** O paciente IAS, 06 anos com diagnóstico comprovado de síndrome de Lesch Nyhan, associado a presença de retardo mental. Apresentava-se com amputações traumáticas em falanges distais das mãos por auto mordidas, bem como também lesões oculares provocadas pelo próprio paciente. As automutilações estavam progredindo e a mãe referiu que não conseguia o controle do hábitos deletérios, sendo assim, foi-se discutido com os responsáveis legais a possibilidade de remoção de todos os dentes decíduos presentes e com a concordância destes o procedimento odontológico foi realizado. **Conclusão:** Não há métodos padronizados para a prevenção de auto mutilação, pois existem diferentes abordagens. Há autores que optam por tratamento conservador, outros por abordagem cirúrgicas, onde o cirurgião dentista pode ser chamado a intervir, por meio de exodontias múltiplas, no intuito de melhorar a qualidade de vida e limitar os danos provocados pelas mutilações por auto mordidas.

Palavras-Chave: Síndrome de Lesch Nyhan. Automutilação. Comportamento compulsivo. Deficiência da HPRT.

Abstract

Introduction: Lesch Nyhan syndrome is an X-linked disorder caused by the absence or deficiency of the enzyme hypoxanthine phosphoribosyl transferase (HPRT) and presents as a major feature self compulsive aggression, such as biting of the lips, tongue and fingers. **Objective:** To report, through a clinical case, the actions and conduct of the dentist for dental treatment to improve the quality of life of patients with this syndrome. **Methods:** The patient IAS, 06 years with proven syndrome Lesch Nyhan diagnosis, associated with the presence of mental retardation. He had a traumatic amputation in the distal phalanges of the hands by self bites and also eye injuries caused by the patient. The self-mutilation were progressing and the mother said she could not control the deleterious habits, so it was –discussed with the guardians the possibility of removing all deciduous teeth present and with the acquiescence of the dental procedure was performed. **Conclusion:** There is no standard for the prevention of self harm methods, because there are different approaches. There are authors who opt for conservative treatment, others by surgical approach, where the dentist can be called into action through multiple extractions in order to improve the quality of life and limit damage caused by self mutilation by self bites.

Keywords: Lesch Nyhan Syndrome. Self mutilation. Compulsive Behavior. Deficiency of HPRT.

INTRODUÇÃO

Em 1964, M. Lesch e W. Nyhan descreveram dois irmãos com quadro caracterizado por coreoatetose, retardo mental e automutilação, e demonstraram estar associado a uma anomalia metabólica na biossíntese de purinas (adenina e guanina). A prevalência desta doença é estimada em 1/380.000 nascidos vivos no Canadá e 1/235.000 na Espanha (TORRES; PUI, 2010).

Correspondente / Corresponding: Joaquim de Almeida Dultra, Departamento de Saúde. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB, Av. José Moreira Sobrinho, S/N. Jequiezinho. Jequié, BA, Brasil. CEP: 45206-190, E-mail: joaquimdultra@gmail.com

A síndrome de Lesch Nyhan é uma doença transmitida recessivamente e está ligada ao cromossomo X, sendo causada pela ausência ou deficiência da enzima hipoxantina fosforibosil transferase (HPRT) que metaboliza a hipoxantina e a guanina (Fig. 1). Sua ausência cria um vácuo nesta cadeia metabólica, formando grande quantidade de nucleotídeos das purinas que causam exagerada produção de ácido úrico. Este excesso é responsável por desordens como: gota, disfunção renal, hiperuricemia, uricosúria e cálculos urinários (FU; JINNAH, 2012; TORRES et al., 2012; NGUYEN et al., 2012).

A enzima hipoxantina fosforibosil transferase (HPRT) é ativamente expressa no citoplasma de todas

as células do corpo, onde níveis mais elevados são encontrados nos gânglios basais. Os genes para HPRT estão mapeados na parte distal do braço longo de posição Xq2.6-Xq2.7, e consiste de 44 kb de DNA, distribuídos por 9 exons, onde o gene é copiado para o RNAm que é de 1,6 kb de comprimento. Contém 217 aminoácidos em uma subunidade exercendo funções de um tetrâmero (NYHAN, 2007).

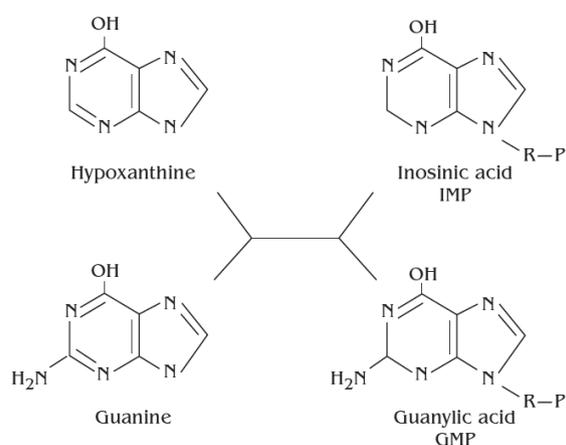


Figura 1 – Reações catalisadas por hipoxantina fosforibosil transferase (HPRT)

Fonte: NYHAN, 2007.

Neurologicamente, os pacientes têm deficiência motora grave denominada distonia, com coreoatetose ocasional ou espasticidade. O relacionamento entre o metabolismo da purina aberrante e estas características comportamentais permanece em grande parte desconhecido. Sabe-se que, especificamente, três neurotransmissores presentes nos gânglios da base têm sido implicados na patogênese Lesch Nyhan, dopamina, a adenosina e serotonina. (GARCIA et al., 2012).

O comportamento auto prejudicial é a característica mais marcante da síndrome de Lesch Nyhan, demonstrada por mordedura dos lábios, língua e dedos, causando importantes lesões mutilantes. Em alguns casos, a agressividade é também voltada para a família e amigos, com ações de cuspir ou utilização de linguagem abusiva. A auto- mutilação tem sido atribuída a pensamentos obsessivos e/ou compulsivos e não a ausência de sensação dolorosa dos pacientes, como se afirmou no passado. (SCHROEDER et al., 2001; CAUWELS; MARTENS, 2005).

As lesões mutilantes favorecem a penetração de germes patogênicos na pele, que podem produzir inflamação e supuração a partir de colonização cutânea primária, podendo evoluir para disseminação via hematogênica como bacteremia e septicemia. Existe também a possibilidade de comprometimento das paredes dos vasos

cutâneos, onde ocorre trombose vascular com hemorragia e por vezes necrose do território cutâneo correspondente ao vaso ocluído (FIRMINO, 2010). Neville et al. (2009), ratificam que os ferimentos podem se tornar sépticos e progredir para infecções sistêmicas, agravando ainda mais o quadro clínico dos pacientes.

Várias abordagens de tratamento vem sendo empregues para gerir as manifestações da síndrome de Lesch Nyhan, que incluem terapia medicamentosa, colocação de aparelhos orais, extrações dentárias e cirurgia ortognática, todos são relatados com sucesso variável (FARDI et al., 2003).

O uso de medicamentos benzodiazepínicos, neurolépticos, antidepressivos e anticonvulsivantes tem sido feito concomitantemente a instituição de intervenção preventiva. Ensaios terapêuticos incluem gabapentina e a toxina botulínica tipo A (BTX-A), que atuam sobre o centro do sistema nervoso, com reposição de dopamina, terapia e estimulação cerebral dos síndromicos (ARHAKIS et al., 2013).

O Alopurinol é uma droga usada para reduzir o ácido úrico e impede o desenvolvimento de lesão renal e músculo esquelética levando a um significativo aumento da expectativa de vida, pois retarda a falência renal, que é a causa mais comum de morte na primeira infância (FARDI et al., 2003; ARHAKIS et al., 2013).

Diante a evidência da autoagressão observada na maioria dos pacientes com síndrome de Lesch Nyhan e das consequências dolorosas e mutilantes causadas pelas lesões, o objetivo deste trabalho foi abordar, por meio do relato de um caso clínico, a atuação do cirurgião dentista para melhoria e qualidade de vida.

RELATO DE CASO

O paciente I.A.S., 6 anos, acompanhado por sua mãe, procurou atendimento no CRPD (Centro de reabilitação e prevenção das deficiências) do Hospital Santo Antônio/Obras Sociais Irmã Dulce, com diagnóstico comprovado de síndrome de Lesch Nyhan, associado a presença de retardo mental. Apresentava-se com amputações traumáticas em falanges distais das mãos por auto mordidas (Figuras 2 e 3) bem como também lesões oculares provocadas pelo próprio paciente.

As automutilações estavam progredindo e a mãe referiu que não conseguia o controle do hálitos deletérios, e que o uso de protetores bucais, não mostrou-se eficiente, quando foi discutido com a mesma sobre a possibilidade de remoção de todos os dentes decíduos presentes. O procedimento odontológico foi realizado sob uso de anestesia local em três tempos cirúrgicos, após concordância dos responsáveis legais.

A conduta adotada solucionou o problema do paciente em relação a auto- mutilação dos dedos polegares, porém o mesmo continuou a traumatizar a área dos olhos, exigindo vigilância constante por parte dos responsáveis. Permanece em acompanhamento com equipe odontológica e caso o comportamento mutilante

perdure na dentição permanente, será discutido sobre as exodontias múltipla com os familiares responsáveis.



Figura 2 – Paciente com a falange distal mutilada por auto mordida.



Figura 3 – Pacientes com falanges distais mutiladas por auto-mordida.

DISCUSSÃO

Os neonatos afetados são aparentemente normais ao nascimento, sendo o diagnóstico, geralmente realizado nos 3-6 meses de idade onde se observa evidente atraso psicomotor, comprometimento do sistema nervoso, dificuldade de levantar a cabeça ou sentar-se. Os homens são mais freqüentemente afetados que mulheres (geralmente assintomáticas) (FERNÁNDEZ et al., 2012). Os pacien-

tes podem apresentar: distonia severa, espasticidade, comprometimento da fala, graus variados de deficiência mental e autoagressão compulsiva (TORRES; PUIG, 2010).

A doença de Lesh Nyhan é conhecida por seu comportamento clássico auto destrutivo, quando as crianças começam a morder os lábios (especialmente o inferior) e / ou mucosa bucal e progresso para morder seus dedos e mãos. Caso não haja contenção física, as lesões podem tornar-se graves, resultando na parcial ou total destruição dos tecidos orais e/ou periorais e amputação de dedos e língua (FARDI et al., 2003; GUIBINGA et al., 2013).

Existem diferentes abordagens de tratamento para gerir as manifestações da síndrome de Lesh Nyhan, que incluem tratamentos conservadores como o uso de medicamentos e/ou colocação de aparelhos orais, e terapias mais agressivas como extrações dentárias e cirurgia ortognática, onde todos são relatados com sucesso variável (FARDI et al., 2003).

Scully (1981) relata um caso clínico de paciente de 12 anos de idade e histórico de perda de tecido em lábio inferior e mordedura em língua. Este autor afirma que não há gestão eficaz para o comportamento auto destrutivo, e que o uso de bandagens nas mãos e nos antebraços podem ajudar a controlar os comportamentos automutilantes. Relata ainda que esses hábitos auto agressivos não são restritos aos pacientes com síndrome de Lesch Nyhan, podendo ser visto particularmente em psicopatas histéricos, esquizofrênicos e doentes severamente deprimidos.

Fardi et al. (2003), Cauwels e Martens (2005) e Arhakis et al. (2010), relatam abordagens terapêuticas não invasivas para tratamento de diferentes casos clínicos de pacientes com síndrome Lesch Nyran, com histórico de comportamentos auto mutilantes. Os tratamentos conservadores basearam-se na colocação de aparelhos removíveis e/ou protetores bucais, sendo considerado pelos autores como procedimentos realizados com sucesso, pois promoveu a cicatrização dos tecidos já atingidos e evitou com eficácia a formação de outras lesões traumáticas.

Em casos em que o comportamento de auto agressão não respondem à medicação e/ou tratamento conservador, a intervenção cirúrgica e remoção parcial ou total dos dentes tem sido preconizada. Esta abordagem deve ser visto com cautela, pois além das conseqüências funcionais, alguns autores advertem que as crianças podem encontrar outras maneiras de auto ferir-se (ARHAKIS et al., 2013).

Smith, Cutilli e Fedele (1994) defendem categoricamente a realização de exodontias em pacientes com Lesch Nyhan e hábitos deletérios de auto mutilação, a fim de evitar as mordedura das mãos, pés, lábios e mucosa bucal. Relatam que a instituição de placas oclusais e dispositivos bucais são soluções ineficazes porque o processo automutilador depende do estado compulsivo e torna-se pior em condições estressantes dos pacientes.

As extrações das unidades dentárias decíduas e/ou permanentes podem ser realizadas como tratamen-

to e prevenção do comportamento de auto mutilação, visto que as lesões promovidas pelo próprio pacientes são dolorosas, extensas e/ou profundas, com risco de evolução para infecções secundárias (FARDI et al., 2003; DABROWSKI et al., 2005).

Evans et al. (1993), descrevem o comportamento auto mutilante e condutas de tratamento em um paciente de 11 anos de idade, com a síndrome de Lesch Nyhan, com hábitos de auto mordidas persistentes em lábio inferior e região jugal. Inicialmente optou-se pelas extrações de alguns dentes decíduos e do primeiro molar permanente. Após erupção das unidades dentárias permanentes foram instituídas colocação de protetor bucal, talas extraorais e *splints* acrílicos rígidos em lábio inferior, respectivamente. Os pais observaram, de forma angustiante, que o paciente se tornou mais agitado e passou a cursar com sialorréia, o que levou a inflamação, infecção bacteriana e fúngica da derme do mento e lábios. Após essas tentativas conservadoras\ frustadas de tratamento, os autores relatam que foi realizada as exodontias de todas as unidades dentárias remanescentes, o que promoveu melhoria na qualidade de vida e término das lesões automutilantes.

Smith, Cutilli e Fedele (1994) descrevem dois relatos de casos clínicos em irmãos gêmeos diagnosticados aos quatro anos de idade, onde os pacientes começaram a automutilar-se mordendo agressivamente os polegares, língua e lábios. No momento do diagnóstico, uma série de entidades terapêuticas tradicionais e conservadoras foram tentadas para diminuir o traumatismo sustentado pelas auto mordidas do pacientes, entretanto todas as tentativas foram sem sucesso. Os pais relataram estado de cansaço e recusaram a colocação de dispositivos bucais, solicitando a realização de procedimentos cirúrgicos. Os pacientes foram internados e levados para cirurgia dos tecidos moles e das exodontias, evoluindo com total reparação dos tecidos, sem nenhum tipo de complicação.

Macpherson et al. (1992) precisaram utilizar-se de tratamento ainda mais agressivo, por meio da realização de cirurgia ortognática com osteotomia maxilar para criar uma mordida aberta anterior em uma mulher adulta com retardo mental grave e paralisia cerebral com mordeduras crônicas em lábio, cujos tratamentos conservadores haviam falhado anteriormente. Este caso foi reavaliado e descrito com sucesso após 13 anos da cirurgia, sem episódios de mutilações em regiões orais.

As exodontias de todos os elementos dentários é um tratamento agressivo e mutilador, entretanto eficaz e indicado frente a situações como a demonstrada neste caso clínico, onde o paciente apresentava-se com grave compulsão em automutilar-se provocando lesões oculares e nos cotos de ambos os polegares. Diante o quadro clínico observado, não aceitação dos protetores bucais pelo paciente, discussão conjunta com a equipe e familiares responsáveis, o plano de tratamento foi adequado, pois obtivemos sucesso quanto a remissão das lesões presentes e cicatrização favorável dos tecidos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A proteção e o cuidado geral dos pacientes devem sempre ser motivo de preocupação dos profissionais e dos pais no tratamento de pacientes com Lesch Nyhan. Não há métodos padronizados para a prevenção de auto mutilação, pois existem diferentes abordagens que podem ser desenvolvidas com base em observações do quadro clínico, intensidade do comportamento auto agressivo e suas implicações para os pacientes. O cirurgião dentista pode ser chamado a intervir, por meio de exodontias múltiplas, em pacientes portadores da Síndrome de Lesch Nyhan com o intuito de melhorar a qualidade de vida e limitar os danos provocados pelas auto mutilações por auto mordidas, como foi demonstrado, com sucesso, neste caso clínico. Esta conduta agressiva deve ser reservada apenas aos casos em que o tratamento conservador não possa ser instituído, eficientemente, com o uso de protetores e/ou aparelhos bucais.

REFERÊNCIAS

1. ARHAKIS A. et al. Effective treatment of self-injurious oral trauma in Lesch–Nyhan syndrome: a case report. *Dental Traumatology*, Copenhagen, v. 26, n. 6, p.496–500, 2010.
2. SMITH, B.M.; CUTILLI, B. J.; FEDELE, M. Lesch-Nyhan syndrome: a case report. *Oral surg. Oral med. Oral pathol.*, v. 78, n. 3, St. Louis, 1994.
3. CAUWELS, R. G. E.; MARTENS, L. C. Self-mutilation behaviour in Lesch–Nyhan syndrome. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v. 34, n. 9 p.573–575, 2005.
4. DABROWSKI, E. et al. Botulinum toxin as a novel treatment for self-mutilation in Lesch–Nyhan syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.*, London, v. 47, n. 9, p. 636–639, 2005.
5. EVANS, J.; SIRIKUMARA, M.; GREGORY, M. Lesch-Nyhan syndrome and the lower lip guard. *Oral surg. Oral med. Oral pathol.*, St. Louis, v.76, n. 4, p. 437-440, 1993.
6. FARDI, K.; TOPOUZELIS, N.; KOTSANOS, N. Lesch–Nyhan syndrome: a preventive approach to self-mutilation. *Int. J. Paediatric Dent.*, Oxford, v.13, n. 1, p. 51–56, 2003.
7. FERNÁNDEZ, E. et al. Anestesia en un paciente con síndrome de Lesch-Nyhan. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*, Madrid, v. 59, n. 3, p.167-168, 2012.
8. FIRMINO, I. C. L. **Infecções de pele e partes moles**: proposta de protocolo de atendimento em unidade pediátrica. 2010. 55f. Programa de Residência Médica (Especialização em Pediatria), Hospital Regional da Asa Sul, Brasília, 2010.
9. FU, R.; JINNAH, H. A. Genotype-Phenotype Correlations in Lesch-Nyhan Disease. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 287, n. 5, p. 2997-3008, 2012.
10. GARCIA, G. M.; PUIG, G. J.; TORRES, J. R. Adenosine, dopamine and serotonin receptors imbalance in lymphocytes of Lesch-Nyhan patients. *J. Inherit. Metab. Dis.*, Lancaster, v. 35, n. 6, 2012.
11. GUIBINGA, G-H.; MURRAY, F.; BARRON, N. HPRT-Deficiency Dysregulates cAMP-PKA Signaling and Phosphodiesterase 10 A Expression: Mechanistic Insight and Potential Target for Lesch-Nyhan Disease? *PLoS ONE*, San Francisco, v.8, n. 5, p. 2013.
12. MACPHERSON, D. W.; WOLFORD, L. M.; KORTEBEIN, M. J. Orthognathic surgery for the treatment of chronic self-mutilization of the lips. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, Copenhagen, v. 21, n. 3, p. 133–136, 1992.

13. NEVILLE, B. W. Odontologia Legal. In: NEVILLE B.W. et al. **Patologia oral e maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. cap. 19, p. 891-919.
14. NGUYEN, K. Lesch-Nyhan Syndrome: mRNA expression of HPRT in patients with enzyme proven deficiency of HPRT and normal HPRT coding region of the DNA. **Mol. Genet. Metab.**, Orlando, v. 106, n. 4, p. 498-501, 2012.
15. NYHAN, W. L. Lesch-Nyhan disease and related disorders of purine metabolism. **Tzu Chi Med. J.**, China, v. 19, n.3, p. 105-8, 2007.
16. SCULLY, C. The orofacial manifestations of the Lesch-Nyhan syndrome. **Int. J. Oral Surg.**, Copenhagen, v.10, n. 5, p. 380-383, 1981.
17. SCHROEDER, S. R. et al. Self-injurious behavior: Gene-brain-behavior relationships. **Ment. Retard Dev. Disabil. Res. Rev.**, New York, v.7, n. 1, p. 3-12, 2001.
18. TORRES, R. J.; PUIG, J. G. Lesch Nyhan syndrome. **Drugs Fut.**, Barcelona, v.35, n. 5, p. 421-427, 2010.
19. TORRES, R. J.; GARCIA, M. G.; PUIG, J. G. Carrier and prenatal diagnosis of Lesch-Nyhan disease due to a defect in HPRT gene expression regulation. **Gene.**, Amsterdam, v. 511, n. 2, p. 306-307, 2012.
20. TORRES, R. J.; PUIG, J. G.; JINNAH, A. Update on the Phenotypic Spectrum of Lesch-Nyhan disease and its Attenuated Variants. **Curr. Rheumatol. Rep.**, Philadelphia, v.14, n. 2, p. 189-194, 2012.

Submetido em 04.10.2013;

Aceito em 26.04.2014.