

La sindrome di Lesch–Nyhan illustra l'importanza delle vie di recupero delle basi puriniche

Sono note oltre cento mutazioni a carico del gene che codifica l'enzima *ipoxantina-guanina fosforibosiltrasferasi* (HGPRT); il deficit enzimatico che ne risulta causa una malattia neurologica nota come **sindrome di Lesch–Nyhan**. La malattia si manifesta intorno ai 2 anni a carico quasi esclusivamente di bambini di sesso maschile (essendo il gene responsabile localizzato sul cromosoma X); in base al livello di attività residua dell'enzima mutato, la patologia presenta sia sintomi comuni ad altre malattie neurologiche (ritardo mentale, scarsa coordinazione motoria) sia sintomi molto specifici quali atteggiamento ostile e aggressivo con tendenze autodistruttive che si manifestano con automutilazione di mani, piedi e labbra inferte attraverso morsi (**figura 1**). I pazienti presentano sempre aumentata escrezione non solo di acido urico, ma anche di ipoxantina e xantina, che finiscono per causare la morte per insufficienza renale in conseguenza degli elevati depositi renali di urato di sodio.

L'HGPRT svolge un ruolo chiave nella via di recupero della basi puriniche, catalizzando reazioni in cui ipoxantina e guanina, anziché essere degradate, reagiscono con il fosforibosilpirofosfato (PRPP), venendo convertite nei corrispondenti nucleotidi (**figura 2**). Ovviamente in assenza di questa



Figura 1 Un bambino affetto da sindrome di Lesch–Nyhan. Si notino le braccia ricoperte da materiale che impedisce l'automutilazione con morsi.

attività enzimatica si verifica una maggiore sintesi *de novo* e degradazione di basi puriniche che giustifica l'aumentata escrezione di acido urico.

La spiegazione dei sintomi neurologici è meno diretta. È noto che l'enzima carente è particolarmente abbondante in certe aree del cervello (lobi frontali, gangli della base, cervelletto); queste però non sembrerebbero particolarmente danneggiate dall'aumentata produzione di ipoxantina, xantina e acido urico, come è dimostrato dall'assenza di sintomi neurologici in pazienti affetti da gotta, una condizione causata dalla presenza di aumentati livelli di acido urico in circolo. Tuttavia la sensibilità di queste e altre regioni del cervello potrebbe essere aumentata in una fase precoce dello sviluppo del sistema nervoso centrale, in cui il danno genetico potrebbe comportare la diminuzione della sintesi di GTP. Questa, a sua volta, causerebbe la minore produzione di certi neurotrasmettitori e ostacolerebbe la sintesi delle proteine e il decorso di certe vie di segnalazione. Pertanto, bassi livelli di GTP possono essere il fattore biochimico alla base delle manifestazioni neurologiche osservate nella sindrome di Lesch–Nyhan.

Mentre i sintomi neurologici della malattia sono incurabili, i danni articolari e renali conseguenti l'elevata produzione di acido urico possono essere ridotti con la somministrazione di *allopurinolo*, un analogo dell'ipoxantina che agisce da inibitore della xantina ossidasi riducendo la formazione di acido urico.



Figura 2 Le reazioni di una delle vie di recupero delle basi puriniche. Le reazioni 1 e 2 sono catalizzate dall'HGPRT, la reazione 3 è catalizzata dalla *adenina fosforibosiltrasferasi* (APRT).