

## DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ÎN SINDROMUL EXTRAPIRAMIDAL LA COPILUL MIC

Asist. Univ. Dr. Ioana Minciu<sup>1</sup>, Dr. George Moisa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medic primar Neurologie pediatrică, Clinica Neurologie Pediatrică,  
Spitalul Clinic de Psihiatrie „Al. Obregia“,  
UMF „Carol Davila“ București

<sup>2</sup>Medic rezident Neurologie Pediatrică

### REZUMAT

**Introducere.** Boala Lesch Nyhan este o boală genetică, cu transmitere-X linkată recesivă, a metabolismului purinelor caracterizată prin deficitul de Hipoxantin-Guanin-Fosforiboziltransferază (HPRT) ce duce la hiperproducție de acid uric. Gena este localizată pe cromozomul X q26-q27.2.

**Prezentarea cazului.** Se prezintă cazul unui copil de sex masculin HAV în prezent în vârstă de 6 ani, internat în Clinica Neurologie Pediatrică Spital „Al. Obregia“ în mod repetat de la vârsta de aproximativ 1 an pentru întârziere în dezvoltarea psihomotorie pe etape, tulburări de tonus și mișcare care, inițial, a fost diagnosticat ca paralizie cerebrală, pentru ca la 3 ani, odată cu apariția automutilărilor și a hiperuricemiei, să fie suspionat ca Boală Lesch-Nyhan și confirmat genetic la 3 ani și 6 luni.

**Concluzii.** Un tablou clinic de „Paralizie cerebrală spastic-diskinetică“ cu IRM cerebral normal poate ascunde o boală metabolică cu transmitere genetică și risc crescut de recurență.

**Cuvinte cheie:** sindrom extrapiramidal, hiperuricemie, gena HPRT

### INTRODUCERE

Boala Lesch Nyhan este o boală genetică, cu transmitere-X linkată recesivă, a metabolismului purinelor, caracterizată prin deficitul de Hipoxantin-Guanin-Fosforiboziltransferază (HPRT) (1) ce duce la hiperproducție de acid uric (2). Gena este localizată pe cromozomul X q26-q27.2. Mutațiile sunt heterogene: mutații punctiforme sau deleții, inserții ș.a. HPRT catalizează reacția în care hipoxantina și guanina sunt reutilizate pentru a forma nucleotidele respective: acidul inosinic și guanilic (3). Când nu există HPRT, se reduce feedbackul inhibitor și se accelerează sinteza de novo a purinelor. (4) Prevalența în lume este de 1: 380.000. (2)

Patogeneza anomaliilor neurologice este neclară. Hiperuricemia nu este cauza afectării neurologice în această boală, este cauza pentru disfuncția renală. Unele studii sugerează anomalii în metabolismul neurotransmițătorilor, în special al căilor dopaminergice (5). Nucleotidele guanine participă în reglarea legării de receptorii agonisti dopaminergici

(evidențe de funcție dopaminergică redusă în nucleii bazali) (6,7)

Clinic se clasifică în 3 forme (8): forma clasică, forma neurologică și forma renală (Keeley-Seegmiller) sau 4 grupe: 1 – renal cu dezvoltare normală, 2 – cu simptome neurologice ușoare, 3 – cu simptome neurologice severe fără automutilări (nu pot merge dar se pot autogestiona), 4 – cu simptome neurologice severe cu automutilări și total dependent (6).

### PREZENTAREA CAZULUI

Se prezintă cazul unui copil de sex masculin, în prezent în vârstă de 6 ani, internat în Clinica Neurologie Pediatrică Sp. „Al. Obregia“ în mod repetat de la vârsta de aproximativ 1 an pentru întârziere în dezvoltarea psihomotorie pe etape cu tulburări de tonus (spasticitate la nivelul membrelor asociată cu marcată hipotonie axială observate la 1 an) și tulburări de mișcare și postură (elemente extrapiramidale tip coreoatetoză și distonie observate după 1 an și 6 luni).

Adresa de corespondență:

Dr. Ioana Minciu, Clinica Neurologie Pediatrică 1, Spitalul Clinic „Al. Obregia“, Șos. Berceni nr. 10, Sector 4, București  
e-mail: iminciu@yahoo.com

## Istoric

Din antecedente am reținut că este singurul copil, sarcina a fost normală, naștere la 38 săptămâni fiziologică, prezentare craniană, Apgar-9, greutate 2.300 g, circulară de cordon, icter prelungit ce a necesitat fototerapie. Antecedentele familiale: nesemnificative.

Dezvoltarea psihomotorie a fost întârziată și sesizată de la 3 luni; a ținut capul la 12 luni, nu stă în șezut decât cu sprijin și susținut, nu merge, lalizează de la 7 luni, spune cuvinte cu sens de la 1 an și 6 luni.

La 1 an: CT (tomografie computerizată) cerebrală: normală. Examen de laborator fără semnificație clinică. Pe baza istoricului de posibilă suferință hipoxică cu hiperbilirubinemie și al tabloului clinic neprogresiv, diagnosticul inițial la 1 an al acestui copil a fost paralizie cerebrală și a început tratamentul de recuperare motorie cu progrese foarte mici. După 1 an și 6 luni achiziții psihomotorii prezente dar lente, are control mai bun al capului, a început să se rostogolească, încearcă să se târască; spune câteva cuvinte cu sens mono și bisilabice. De la vârsta de 3 ani copilul este mai agitat și apare comportament autoagresiv (mușcări frecvente și violente buza inferioară și police mâini bilaterale).

## Examen clinic și neurologic

La 3 ani: hipotrofie staturoponderală, talia și greutatea sub percentila 5 pentru vârstă, fără dismorfii, cicatrice cu lipsa de substanță la nivelul buzei inferioare (Fig. 1) și cicatrice la nivelul policelor bilateral (Fig. 2) postautogresiune (mușcături repetate), echilibrat cardio-respirator și digestiv, nu are control sfincterian. La examenul neurologic tulburări de deglutiție și fonație, fund de ochi normal, vorbire explozivă greu inteligibilă, în silabe (prima silabă a cuvântului), rar cuvinte bisilabice, auz normal, sindrom piramido-extrapiramidal cu hipertonie a membrelor și hipotonie axială, mișcări involuntare de tip grimase, protruzie a limbii, posturi distonice la nivel cefalic, coreoatetoză la membre (dreapta predominant) și posturi distonice (predominant stânga), cu dificultăți mari de menținere a posturii capului și trunchiului în șezut, cu mers imposibil, cu prehensiune aproape imposibilă din cauza mișcărilor involuntare, nu transferă obiecte, dar se poate rostogoli și târî pe coate, reflexul parașutei schițat, fără tulburări de sensibilitate. Achiziții cognitive și de limbaj corespunzător nivelului de vârstă 12-18 luni (QD~34±5), întârziere psihică severă. Limbaj receptiv mai bun decât expresiv. Comportament autoagresiv accentuat de frustrări și stres (Fig. 3). Nu se autoservește, total dependent de mamă.



FIGURA 1. Leziune la nivelul buzei inferioare



FIGURA 2. Leziune la nivelul policelui



FIGURA 3. Comportament autoagresiv

## Examenul de laborator

Au arătat: valori crescute ale acidului uric seric și urinar (acid uric seric = 10,72 mg/dl, acid uric

urinar: 1.136,485 mg/24h) La mamă, acid uric seric normal (4,16 mg/dl).

Studiul conducerii nervoase: normal. Ecografie abdominală-normală. IRM cerebral normal (Figura 4).



**FIGURA 4.** IRM cerebral. Secvențe coronare T1 și T2 ponderate

În acest moment, diagnosticul este de encefalopatie cu diskinezii, comportament compulsiv-agresiv și hiperuricemie, suspiciune de boală Lesch-Nyhan.

S-a efectuat examenul genetic care a confirmat diagnosticul prin identificarea unei mutații hemizigote c.508 C>T în exonul 7 al genei HPRT1. Mutația are ca rezultat formarea unui stop codon prematur cu urmarea formarea unei proteine HPRT1 trunchiate sau diminuarea ARNm HPRT1.

Diagnosticul diferențial s-a făcut ușor cu unele leucodistrofii sau boli metabolice, precum și cu paralizia cerebrală în această etapă (Tabelul I).

**Tratamentul** a fost multidisciplinar și a cuprins: controlul nivelului acidului uric seric cu Allopurinol 5-10 mg/kg (2) în 2-3 prize, aport de lichide și alcalinizare urinară.

Nu există tratament specific pentru tulburarea neurologică. Pacientul a primit medicație antispastică (Lioresal, Rivotril), infiltrații cu Dysport, a efectuat kinetoterapie pentru spasticitate și tulburările de deglutiție.

Pentru comportamentul agresiv s-a încercat tratament medicamentos (neuroleptice, hipnotice, antidepresive), S-Adenosil Metionina, terapie comportamentală, contenționare pentru automutilări.

Pentru tulburarea de mișcare s-au încercat: L-dopa, Romparkin, Levetiracetam, Neuroleptice fără rezultate semnificative.

#### Tratament profilactic

S-a efectuat testarea genetică a mamei, care a confirmat că este purtătoarea defectului genetic. Sora mamei a fost indemnă, iar bunica maternă, sora bunicii și verișoarele primare ale mamei nu au putut fi testate (Figura 5).

S-a acordat sfat genetic mamei (risc de 50% din băieți cu boală și 50 % din fete purtătoare) (9) Se recomandă amniocenteza la o altă sarcină cu feți masculini pentru examen genetic al genei HPRT (10).

**TABELUL 1.** Diagnostic diferențial al principalelor caracteristici ale bolii

Cauze pentru sindrom extrapiramidal la copilul mic	Cauze de automutilări	Cauze de hiperuricemie congenitală
Paralizie cerebrală Vascular – infarcte nucleii bazali Encefalite Traumatisme Tumori nucleii bazali Calcificări nucleii bazali Coreea ereditară benignă Necroza striatală bilaterală Boala Paelizeus-Merzbacher Sindrom Cockayne	Sindrom Leigh-Feigin-Wolf aminoacidopatii, aciduria glutarică I, acidemia D glicerică, deficit de sulfotioxidază± deficit de xantinoxidază acidemia propionică, homocistinuria hiperfenilalaninemia aciduria metilglutaconică tip III	Neuropatia senzitivă ereditară congenitală (tip II) Neuropatia senzitivă ereditară tip IV Insensibilitatea congenitală la durere Retard psihic sever
		Deficitul de fosforibozilpirofosfatază Hiperactivitatea fosforibozilpirofosfat sintetazei Deficitul de adenilosuccinatliază (ASL) Glicogenoze tip I sau cu afectare musculară tip III, V, VII

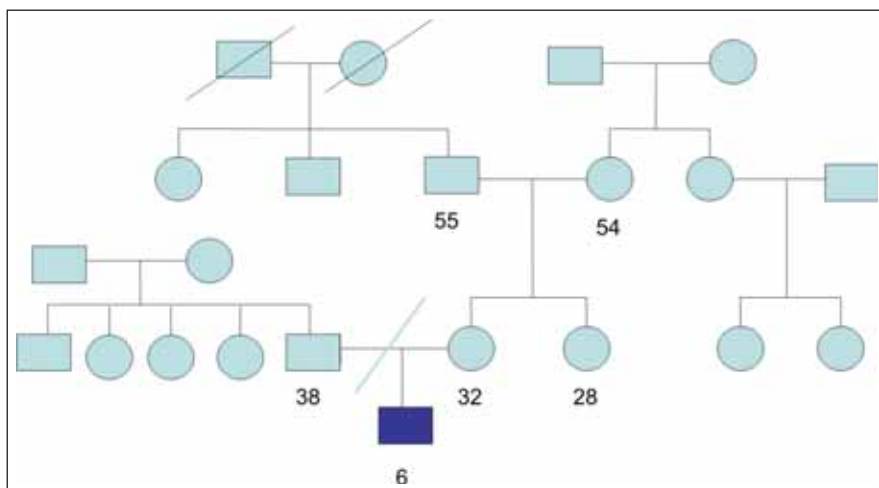


FIGURA 5. Arborele genealogic al pacientului

### Evoluția

De la 3 la 6 ani a fost fără progrese motorii, cu unele progrese cognitive și pe vocabular (pe latura limbajului receptiv achizițiile corespund intervalului 30-33 luni, expresiv 16-18 luni).

### Prognosticul

Este rezervat în acest caz, pacientul nostru având forma severă clasică de boală cu tulburări neurologice, deficit cognitiv, hiperuricemie și automutilări, fiind complet dependent de o altă persoană pentru îngrijire. Probabil că nu va merge independent și nu va șede fără ajutor/scaun rulant (11).

Psihic sunt posibile progrese, dar se va menține disartria și riscul de automutilare severă. Poate dezvolta convulsii și pneumonie de aspirație. În timp, hiperuricemia poate conduce la nefrolitiază, iar netratată, la uropatie obstructivă și insuficiență renală cu deces, de aceea este necesară urmărirea ecografică periodică. (12) Mai poate dezvolta anemie megaloblastică, iar spre pubertate artrită și tofi

gutoși (13). Mai rar posibile, dar amintite în literatură, episoade de comă inexplicabilă însoțind boli acute sau moarte subită. Deces la adult în decada 3-5 de viață (12).

### CONCLUZII

- un tablou clinic de „Paralizie cerebrală“ spastic-diskinetică cu IRM cerebral normal poate ascunde o boală metabolică cu transmitere genetică și risc crescut de recurență, prin urmare un diagnostic precis este foarte important
- asocierea comportamentului autoagresiv este foarte sugestivă pentru Boala Lesch-Nyhan
- nivelul seric și urinar al acidului uric sunt elemente simple de diagnostic
- confirmarea genetică este importantă atât pentru pacient, cât și pentru familia acestuia
- sfatul genetic este tratamentul profilactic al bolii.

## *Diagnosis difficulties in extrapyramidal syndrome in young children*

Ioana Minciu<sup>1</sup>, George Moisa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Pediatric neurologist, Pediatric Neurology Clinic,  
“Al Obregia” Hospital, UMF “Carol Davila” Bucharest,*  
<sup>2</sup>*Pediatric neurology resident*

### ABSTRACT

**Introduction.** Lesch-Nyhan disease is a genetic disorder, X-linked recessive, of the purines metabolism, characterized by deficiency of hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase (HPRT- 1) which results in an increase of uric acid in both the blood and the urine. The gene is located on the chromosome X q26-q27.2.

**Case presentation.** It's presented the case of a boy now 6 years old, with multiple admissions in Pediatric Neurology Clinic, “Al. Obregia” Hospital from the age of about 1 year for psychomotor developmental delay, movement disorders, initially diagnosed with cerebral palsy, then at the age of 3 years old, once the self-mutilation behavior and hyperuricaemia were noticed we suspected Lesch-Nyhan disease which was genetically confirmed at the age of 3 years and 6 months.

**Conclusions.** A clinical picture of spastic-dyskinetic “Cerebral Palsy” with normal cerebral MRI can underlay a metabolic disorder with genetic transmission and increased risk of recurrence.

**Key words:** extra-pyramidal syndrome, hyperuricaemia, HPRT gene

### INTRODUCTION

Lesch-Nyhan disease is a genetic disorder, X-linked recessive, of the purine metabolism, characterized by deficiency of hypoxanthine-guanine-phos-phoribosyltransferase (HPRT 1) (1) which results in an increase of uric acid in both the blood and the urine (2). The gene is located on the chromosome X q26-q27.2. The mutations are heterogeneous – point mutations, or deletions, insertions, etc. HPRT catalyzes the reaction in which hypoxanthine and guanine are reused to form the respective nucleotides: inosinic acid and guanilic acid (3). When there is no HPRT the inhibitor's feed-back is reduced and the de novo synthesis of purines is accelerated (4) The worldwide prevalence is 1:380.000 (2).

The pathogenesis of neurological abnormalities is unclear. Hyper-uricaemia is not the cause of the neurological dysfunction in this disorder, but is the cause for renal impairment. Some studies are suggesting anomalies in the neurotransmitters metabolism, especially of the dopaminergic pathways (5). The guanine nucleotides are participating in the adjustment of the binding of dopaminergic agonists with the receptors (there is the evidence of low dopaminergic function in the basal nuclei)(6,7). Clinically there are 3 forms (8): the classical one, the neurological form and the renal form (Keeley-Seegmiller) or we can distinguish 4 groups: 1 – renal group with normal development, 2 – with slight

neurological symptoms, 3 – with severe neurological symptoms without self-mutilation behavior (cannot walk, but with self-management), and 4 – severe neurological symptoms with self mutilation behavior and permanent care needed (6).

### CASE PRESENTATION

It's presented the case of a male boy, now 6 years old, with multiple admissions from the age of about 1 year old for psychomotor developmental delay (observed by the mother from the age of 3 months), with tone abnormality (spasticity of the limbs associated with marked axial hypotonia at age of 1 year) and movement and posture disorders (extra-pyramidal elements observed after the age of 1 year and 6 months; choreoathetosis and dystonia).

He is the only child, from normal pregnancy, birth at 38 weeks of gestation, cranian presentation, Apgar score – 9, weight at birth 2300 grams, circular cord, prolonged jaundice. Family history: insignificant.

Developmental milestones: delayed in general; first observed at the age of 3 months, head control was possible at 12 months, sits with support, cannot walk, says several words after the age of 1 year and 6 months.

Cerebral Computer Tomography (CT) (at 1 year): normal. Lab Exams – without clinical relevance.

Based on the history of possible hypoxic injury with hyper-bilirubinemia, the initial diagnosis of this child was Cerebral Palsy, and he started the motor recovery treatment. After 1 year and 6 months, psycho-motor acquisitions were present, but were delayed and incomplete, he had better head control, starts rolling, tries to crawl; says a few words. From the age of 3 the child is more agitated and starts the self aggressive behavior (bites the fingers and lips).

Clinical Examination at the age of 3: the child was hypotrophic (high and weight under percentile 5 for the age), no dismorphic features, a scar with lack of substance on the lower lip (fig. 1) and scars at the thumbs bilaterally (fig. 2) post self-mutilation (repeated bites, no control of the sphincters). At neurological examination there are swallowing and phonation impairments, with explosive speech, hard to understand, using the syllables (first syllable of the word), normal hearing, pyramido-extraparasyndrom with hypertonia of the limbs, axial hypotonia, involuntary movements (grimace type, tongue protrusion), dystonic postures of the head, limb choreoathetosis (right more than left side) and dystonic postures of the limbs (left more than right side), high difficulties to maintain the head and the sitting position, walking was not possible, almost impossible prehension due to involuntary movements, cannot transfer objects, but can roll and crawl on the elbows, no sensitivity impairment.

Cognitive and language acquisitions corresponding to 12-18 month old (QD~34±5) – severe mental retardation (receptive language better than expressive language). Self-aggressive behavior was accentuated by frustration and stress (fig 3). He cannot help himself, totally dependent on the mother.



FIGURE 1. Lower lip lesion



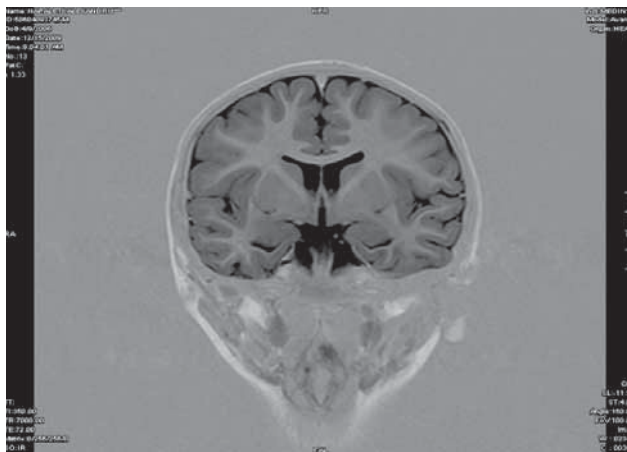
FIGURE 2. Thumb lesion

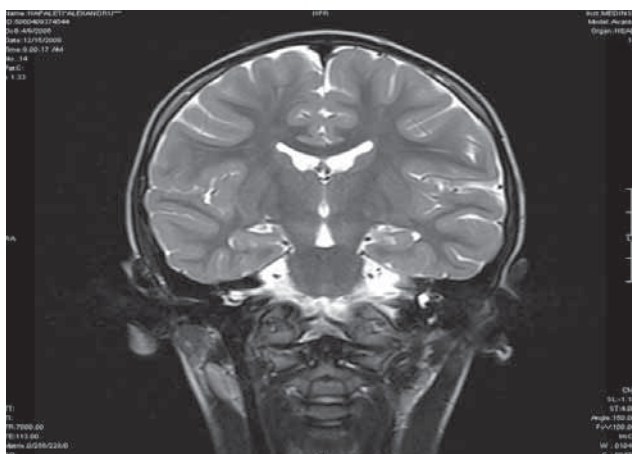


FIGURE 3. Self aggressive behavior

*Lab Exam:* increased values of uric acid (in serum =10,72mg/dl, in urine -1136,485mg/24h). Mother had normal values of uric acid in serum (4,16 mg/dl)

Nervous velocity studies, abdominal echography, cerebral MRI (figure 4) – normal





**FIGURE 4.** Cerebral MRI-Coronal T1 and T2 weighted imaging

Based on clinical data and hyperuricemia at this stage we had the suspicion of Lesch –Nyhan disease.

A genetic examination was performed that confirmed the diagnosis by identifying a hemizygous mutation c.508C>T in the exon 7 of HPRT-1 gene. The mutation results in forming a premature codon stop that leads to forming a truncated HPRT1 protein or a lowering of HPRT 1 ARNm.

Before the genetic test, differential diagnosis was done at this stage easy with some leucodystrophies or metabolic disorders, as well as with cerebral palsy.

**Treatment** was multidisciplinary and included first the control of the level of uric acid in serum with Allopurinol 5-10 mg/kg/day(2), in 2-3 doses, hydration and urinary alcalinization.

There is no specific treatment for neurological impairment. Patient received anti-spastic medication (Lioresal, Rivotril), Dysport, kinetotherapy for spasticity and swallowing problems.

For the aggressive behavior we tried several drugs (neuroleptics, hypnotics, anti-depressives), S-Adenosil Methionine, behavioral therapy, restraint from self mutilation.

For movement disorders we tried: L-dopa, Romparkin, Levetiracetam, neuroleptics.

In our patient the treatment had no significant benefits.

The evolution from 3 to 6 years old was without motor improvements, with some cognitive and vocabulary improvements (regarding the receptive language, the acquisitions are correspondent to the 30-33 month interval, and on the expressive level on 16-18 months).

### Prophylactic treatment

The genetic testing of the mother was performed, which confirmed that she is the carrier of the genetic defect. Mother's sister was not carrying the defect, and the maternal grandmother, grandmother's sister and first degree cousins on mother side could not be tested. (fig 5)

Genetic advice was given to the mother (50% risk for the male children to have the disease, 50% of the female children at risk to be carrier of the disease (9). It is recommended the amniocentesis in case of another pregnancy with male fetus, for genetic examination of the HPRT gene (10).

### Prognosis

Prognosis is poor in this case, our patient having a classic severe form of the disease, totally dependent on another person for permanent care.

Motor – will never walk independently, and will never sit without help/wheelchair (11).

**TABLE 1.** Differential diagnosis of the main characteristics of the disease

Extrapyramidal syndrome in young children	Self mutilation behavior	Congenital hiperuricemia
Cerebral palsy Stroke at the level of basal nuclei Encefalitis Trauma Tumoral formation of basal nuclei Calcifications of the basal nuclei Benign hereditary chorea Striatal bilateral necrosis Paelizeus-Merzbacher Disease Cockayne syndrome	Leigh-Feigin-Wolf syndrome, aminoacidopaties, aciduria, glutaric aciduria type I, gliceric acidemia type D, sulfitoxidasis defficiency ± xantinoxidasis defficiency, propionic acidemia, homocistinuria, hiperphenilalaninemia, metilglutaconic aciduria type III	Fosforibozilpirofosfatasis deficiency Fosforibosilpirofosfat sintetasis hyperactivity Adenilosuccinatiasis (ASL) Deficiency Type I glicogenosis, or with muscle impairment – type III, V, VII
	Congenital Hereditary Sensitive Neuropathies (type II) Sensitive Hereditary Neuropathies type IV Congenital Insensitivity to pain Severe Mental Retardation	

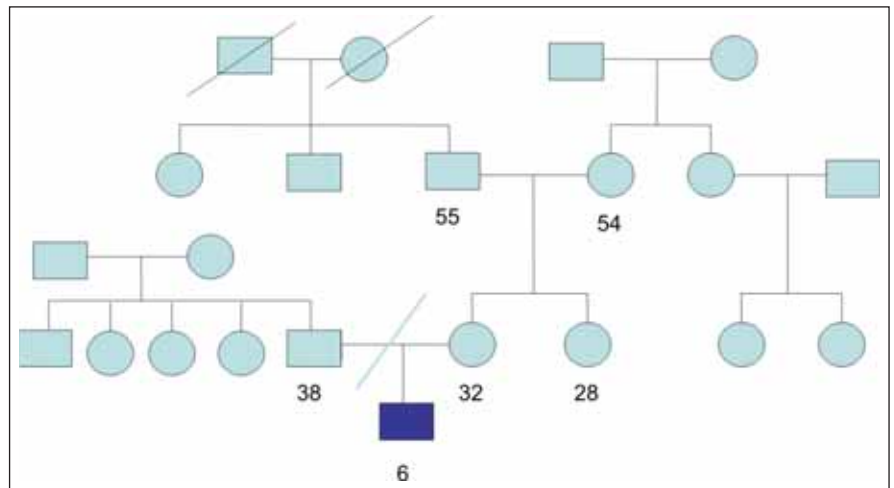


FIGURE 5. Patient's family tree

Psychologically there are possible some progresses, but dysarthria will remain, he can develop seizures, aspiration pneumonia. It will remain the risk of severe self-mutilation. In time, hyper-uricemia can lead to nephrolithiasis, and, untreated, to obstructive uropathy and renal impairment with death, and that is why it is necessary a periodically follow up with echography (12). Patient can develop megaloblastic anemia, and towards puberty, arthritis and symptoms of gout (13).

Rarely possible but encountered in the literature are inexplicable coma episodes accompanying acute disease or sudden death. Death comes in the adult period, in the 3-5 decades of life (12).

## CONCLUSIONS

- In the clinical picture of a spastic-dyskinetic cerebral palsy with normal cerebral MRI can be hidden a metabolic disorder with genetic transmission and increased risk of recurrence, so a precise diagnosis is very important.
- The association of self-aggressive behavior is very suggestive for Lesch-Nyhan disease.
- Serum and urinary level of uric acid are simple elements to diagnose.
- Genetic confirmation is important for both patient and his family.
- Genetic advice is the prophylactic treatment of the disease.

## REFERENCES

1. Puig J.G., Torres R.J., Mateos F.A., Ramos T., Buno A.S., Arcas J. – The spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. *Adv Exp Med Bio* 2000; 486:15-21
2. Jinnah H.A. – Lesch-Nyhan Disease, Medscape, 23 feb 2012
3. Lapucci C., Pomare Montin D., Pandolfo M., Bertelli M. – Combination of linkage-study, and real time PCR methods for the diagnosis of the Lesch Nyhan Syndrome carriers in the case of deletions in HPRT gene. *Mol Med* 2006; 12(9-10):246-51
4. Torres R.J. & Puig J.G. – Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J.Rare Dis.*, 48, 2007
5. Nyhan W.L. – Dopamine function in Lesch-Nyhan disease. *Environ Health Perspect* 2000, 108(Suppl 3):409-411
6. Jinnah H.A., Friedmann T. – Lesch-Nyhan disease and its variants. In: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, et al, eds. *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2000:Chapter 107.
7. Ernst M., Zametkin A.J., Matochik J.A., Pascualvaca D., Jons P.H., Hardy C., Hankerson J.G., Doudet D.J., Cohen R.M. – Presynaptic dopaminergic deficits in Lesch-Nyhan disease. *New Engl J Med* 1996, 334:1568-1572.
8. Fu R., Jinnah H.A. – Genotype-Phenotype Correlations in Lesch-Nyhan Disease: Moving Beyond the Gene. *J Biol Chem*. Dec 7 2011;
9. Alford R.L., Redman J.B., O'Brien W.E., et al. – Lesch-Nyhan syndrome: carrier and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn. Apr* 1995; 15(4):329-38.
10. Nyhan W.L., Vuong L.U., Broock R. – Prenatal diagnosis of Lesch-Nyhan disease. *Prenat Diagn. Oct* 2003; 23(10):807-9
11. Jinnah H.A. et al. – Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain* 129, 1201-1217 (2006) Jinnah HA, Visser JE, Harris JC, et al. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain*. May 2006; 129(Pt 5):1201-17
12. Neychev V.K., Jinnah H.A. – Sudden death in Lesch-Nyhan disease. *Dev Med Child Neurol*. Nov 2006; 48(11):923-6
13. Becker M.A., Roessler B.J. – Hyperuricemia and gout. In *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 7th edition. New York, McGraw-Hill; 1995:1192