

HIPERURICEMIA POR AUMENTO DE LA SINTESIS DE ÁCIDO ÚRICO: SUPERACTIVIDAD DE LA FOSFORRIBOSILPIROFOSFATO SINTETASA

Resumen:

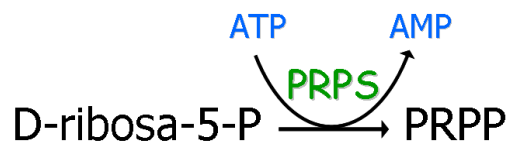
Tres diferentes enzimas defectos hereditarios resultado en el desarrollo temprano de la hiperuricemia con una marcado proceso gotoso:

- En la superactividad de la enzima 5-fosforribosil-1-pirofosfato sintetasa (PRS) (Ribosa₅P + ATP → 5-Fosforribosil 1- Pirofosfato (PRPP) + AMP).
- En las deficiencias total y parcial de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) y
- En la deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo I), los resultados de la hiperuricemia resulta de tanto en la producción excesiva de ácido úrico como de la excreción de ácido úrico deteriorada

Aunque la acelerada síntesis de nucleótidos de purinas y 5-Fosforribosil-1-Pirofosfato (PRPP) caracteriza todas las instancias de la superactividad de PRS, los mecanismos de cinética y los defectos de este trastorno genético son heterogéneos. Las mutaciones puntuales en PRPS₁, uno de los dos genes ligados al X que codifican isoformas de PRS altamente homóloga, resulta en enzimas mutantes PRS₁ con defectos en las propiedades alostéricas y dan cuenta de la superactividad de PRS con resistencia a la inhibición de la actividad enzimática por nucleótidos de purina. Por el contrario, la estructura PRS₁ y la regulación de la actividad PRS son normales en otra forma de hiperactividad de PRS ("la superactividad catalítica"), pero la isoforma PRS₁ se sobreexpresa como consecuencia de la transcripción selectiva acelerado de PRPS₁.

Introducción

La fosforribosilpirofosfato sintetasa, PRPS (E.C. 2.7.6.1), cataliza la síntesis de 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP), intermediario en la síntesis de nucleótidos y de ciertos aminoácidos, en la recuperación de purinas y en el metabolismo del ácido nicotínico.



La PRPS humana está en forma de agregados heterogéneos de subunidades catalíticas de unos 34 kDa y de proteínas asociadas a la PRPS denominadas PAP39 y PAP41. Se han detectado mutantes de la PRPS con anomalías cinéticas que generan formas hiperactivas de la enzima bien porque sean resistentes a la regulación alostérica normal, porque tengan aumentada su actividad específica o por combinación de fallos reguladores y catalíticos. Bajo estas condiciones, la concentración intracelular de PRPP se eleva y se acelera la síntesis de purinas de novo.

Las manifestaciones clínicas de la superactividad de la PRPS (OMIM 300661) se limitan normalmente a la aparición de gota, artritis gotosa, nefropatía o urolitiasis en adultos jóvenes, sin embargo, en algunos pacientes también se han descrito síntomas neurológicos. Existen dos fenotipos diferentes: a) el fenotipo más grave, infantil, afecta a varones hemicigotos, empieza a manifestarse en la niñez y se caracteriza por sobreproducción de ácido úrico y, en muchos casos, retraso motor y del crecimiento y sordera sensorineural; las mujeres heterocigotas pueden presentar estas características de forma menos acusada; b) la forma juvenil tardía o adulta también afecta a varones; se diagnostica en la madurez temprana y su manifestación clínica es la sobreproducción de purinas (gota, urolitiasis, pero sin síntomas neurológicos); las mujeres heterocigotas son asintomáticas en este caso.

El defecto en la PRPS se debe sospechar en cualquier niño o adulto joven, independientemente del sexo, con hiperuricemia intensa, con hiperuricosuria entre 2-4 veces el valor normal o con ambas cosas, aunque con actividades HPRT y APRT normales en lisados de eritrocitos.

El análisis genético de la PRPS es complejo porque en humanos hay tres genes distintos que codifican isoformas altamente homólogas de la enzima; dos de estos tres genes se han localizado en diferentes regiones del cromosoma X: PRPS1 en el brazo largo, Xq22-q24, y PRPS2 en el corto, Xp22.2-p22.3, y el tercero, PRPS3, en el brazo corto del cromosoma 7. Los genes PRPS1 y PRPS2 parecen ser constitutivos, sus transcritos están bastante distribuidos; la proteína PRPS3 se ha encontrado en testículos.

Como curiosidad, hay que destacar que existen dos trastornos neurológicos, una de las variantes de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada al cromosoma X (CMTX) y el síndrome de Arts, en los que es deficitaria la PRPS1. La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth incluye un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de neuropatías hereditarias que se caracterizan por fallo motor y sensorial crónico; una forma de esta enfermedad, la tipo 5 ligada al sexo (CMTX5, OMIM 311070), se debe a mutaciones en el gen PRPS1 que genera una forma de la enzima PRPS1 con menos actividad. El síndrome de Arts (OMIM

301835) es un trastorno ligado al sexo que se caracteriza por hipotonía, ataxia, retraso mental y en el desarrollo motor, atrofia óptica, fallos auditivos sensorineurales y propensión a las infecciones; en este caso hay carencia total en la actividad PRPS1 en eritrocitos; los niveles de ácido úrico en suero suelen ser bajos aunque dentro del rango normal debido a que la PRPS2 cubre el déficit de la forma 1 deficitaria.

HIPERURICEMIA POR DEFICIENCIA DE HIPOXANTINA-GUANINA FOSFORIBOSILTRANSFERASA (HPRT): SÍNDROME DE LESCH-NYHAN Y SÍNDROME NELLY SEEGMILLER

Resumen:

Enfermedad de Lesch-Nyhan y sus Variantes

Deficiencia hereditaria de la enzima de recuperación purina hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HPRT) causa tres síndromes clínicos que se superponen, dependiendo de la cantidad de actividad enzimática residual. Pacientes con al menos un 8 por ciento de la actividad enzimática residual demuestran marcada sobreproducción de ácido úrico, con hiperuricemia asociada, nefrolitiasis y la gota. Los pacientes con un 1,5 al 8 por ciento de la actividad residual de mostraron una sobreproducción de ácido úrico con discapacidad neurológica que varía desde la torpeza de menor importancia a la disfunción debilitante motor extrapiramidal y piramidal. Los pacientes con menos de un 1,5 por ciento de la actividad residual de demostrar la sobreproducción de ácido úrico, discapacidad neurológica debilitante, distintos grados de discapacidad cognitiva y trastornos del comportamiento, que incluyen las conductas impulsivas y autolesivas. Esta última forma y la más grave de la enfermedad se conoce como síndrome de Lesch-Nyhan(LND).

La deficiencia de HPRT se hereda como un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, y el gen HPRT se ha localizado en Xq26-q27. El gen HPRT entero ha sido clonado y secuenciado y más de 200 mutaciones responsables de la enfermedad han sido caracterizadas. Estos avances en el nivel genético molecular han permitido el desarrollo de métodos rápidos y convenientes para el diagnóstico, identificación de portadores, y pruebas prenatales.

La base metabólica de la sobreproducción de ácido úrico en la deficiencia de HPRT se ha determinado que el resultado de cambios en la regulación de la actividad de la síntesis de purinas y la degradación. La sobreproducción de ácido úrico puede ser bloqueada por la administración de alopurinol, un medio eficaz para reducir el riesgo de nefrolitiasis y la gota en los pacientes afectados. Por desgracia, el alopurinol no tiene eficacia frente a las características de comportamiento neurológico.

La patogénesis de las características neurológicas y de comportamiento sigue siendo no del todo comprendidas, a pesar de la evidencia creciente sugiere que estas características resultan de la disfunción de los sistemas de transmisión de dopamina en los ganglios basales. Los tratamientos para las funciones neuroconductuales se limitan a dispositivos de protección física y terapia conductual.

Los esfuerzos actuales de investigación se centran en la prevención, la aclaración de la base de la disfunción del sistema nervioso central, y el desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces para las funciones de comportamiento neurológicos.

ENFERMEDADES NOMBRE Y SINÓNIMOS

La deficiencia de la actividad enzimática de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (CE 2.4.2.8; HPRT) se asocia con dos elementos OMIM. Síndrome de Lesch-Nyhan (OMIM 300322) que se corresponde con la deficiencia virtualmente completa de HPRT y fue descrita por M. Lesch Nyhan y W. en 1964. En 1967 Seegmiller, Rosenbloom y Kelly informaron de una deficiencia completa de la actividad HPRT como la causa del síndrome de Lesch-Nyhan. Este mismo año, Kelly, Greene, Rosenbloom, Henderson y Seegmiller describe una deficiencia parcial de la actividad HPRT asociada con gota y sin afectación neurológica.

Esta deficiencia parcial se denomina síndrome de Kelly-Seegmiller o gota relacionada a HPRT (OMIM 300323).

Hoy en día se considera que hay entre ambos síndromes, un espectro continuo de afectación neurológica está presente en los pacientes con deficiencia de HPRT. El término variantes de Lesch-Nyhan se ha introducido para incluir pacientes con gota relacionada a HPRT y algún grado de afectación neurológica, pero que no es el síndrome de Lesch-Nyhan con la sintomatología completa.

En 1959, antes de la descripción de Lesch y Nyhan, Catel y Schmidt describen a un niño de 18 meses con hiperuricemia, hiperuricosuria y encefalopatía.

Ellos llaman este síndrome clínico como "encefalopatía hiperuricémicos". Este paciente más tarde se demostró que sufría de deficiencia de HPRT.

DEFINICIÓN Y CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

La deficiencia de HPRT se caracteriza por la hiperuricemia y la hiperuricosuria con un espectro continuo de manifestaciones neurológicas, que depende de la gravedad del defecto. Estas manifestaciones incluyen severa distonía, coreoatetosis, de leve a moderado retraso mental, y la auto-mutilación en la forma completa o el síndrome de Lesch-Nyhan, que puede pasar desapercibido en las formas más leves.

La asociación del retraso psicomotor en el primer año de vida con una elevada hiperuricemia y/o aumento de la relación ácido úrico/creatinina sugieren la posibilidad de deficiencia HPRT. Por el otro lado del espectro, un paciente con

gota juvenil y elevada excreción urinaria de ácido úrico también puede sufrir deficiencia HPRT.

EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia de HPRT es heredada con un rasgo recesivo ligado a X. Generalmente, los varones son afectados y las mujeres son portadoras asintomáticas. La prevalencia de la enfermedad es estimada en 1/380.000 de recién nacidos en Canadá y de 1/235.000 en recién nacidos en España.

DESCRIPCIÓN CLÍNICA

Los pacientes con deficiencia de HPRT son normales en el momento del nacimiento. Uno de los primeros signos de la enfermedad puede ser la observación de cristales naranja en los pañales o cristaluria con obstrucción del tracto urinario. Otra forma no común de presentación incluye falla renal o acidosis con vómitos a repetición. El retraso psicomotor, cuando está presente, se hace evidente dentro de los 3 a 6 meses de vida. Un retraso en la adquisición de sentarse y soportar la cabeza, con hipotonía y movimientos atetoides puede conducir a la consulta neurológica. La auto-mutilación, puede aparecer tan pronto como los dientes están presentes con mutilaciones en el labio inferior o en el dedo.

Las características clínicas de la deficiencia de HPRT incluyen: síntomas de sobreproducción de ácido úrico, relacionados con manifestaciones neurológicas y trastornos hematológicos.

Síntomas renales y articulares relacionadas con hiperuricemia

Estos síntomas están presentes en todos los pacientes con deficiencia de HPRT y no están relacionados con la gravedad del defecto enzimático. Todos los hallazgos característicos asociados con la gota pueden estar presentes (artritis aguda, tofos, nefrolitiasis o urolitiasis, y enfermedad renal). Presentaciones clínicas relacionadas a hiperuricemia incluyen cristales de color naranja en el pañal, cristaluria en los primeros años de vida o artritis juvenil. Si se retrasa el diagnóstico y el tratamiento, pueden aparecer tofos y la insuficiencia renal. Sin embargo, hoy en día el tratamiento con alopurinol previene el desarrollo de las manifestaciones de gota.

Síntomas neurológicos

Los síntomas neurológicos pueden diferenciar variantes de HPRT-deficientes. La presencia y la severidad de estos síntomas son relevantes para el pronóstico. Pueden reflejar el grado de deficiencia de la enzima y pueden hacer que el paciente sea parcial o totalmente dependiente de otras personas para las actividades diarias y el cuidado personal. Se ha propuesto una clasificación de la deficiencia de HPRT en cuatro grados de acuerdo con la gravedad de los síntomas neurológicos (véase más adelante). Otra clasificación propuesta es en tres grados. Los síntomas neurológicos afectan a la esfera motora, cognitiva y aspectos de comportamiento.

- *Trastorno Motor*: En su informe original sobre dos hermanos afectados, M. Lesch Nyhan y W. describe las anomalías motoras como la espasticidad y coreoatetosis. Sin embargo, en una revisión reciente por HA Jinnah et al., el síndrome motor de deficiencia completa de HPRT es mejor clasificado como una severa acción de distonía, superpuesta sobre una línea de base de hipotonía. La distonía se generaliza a todas las partes del cuerpo y su gravedad puede dar lugar a una incapacidad para ponerse de pie y caminar y los pacientes están confinados a una silla de ruedas. Suelen estar presentes movimientos involuntarios como coreoatetosis y balismo, pero no son evidentes en reposo. Estos síntomas están asociados con los movimientos voluntarios e incremento con la emoción y la ansiedad. Se presentan con disartria y disfagia y opistótonos con frecuencia. Signos del tracto corticoespinal, como la espasticidad, hiperreflexia y reflejo plantar extensor generalmente se reportan en los últimos años y puede reflejar un defecto adquirido.

En pacientes con deficiencia de HPRT-parcial puede estar presente un síndrome motor completo en las formas más graves. En otros pacientes, el grado de la distonía es menos grave y aparece en la forma de un modo de andar distónica, dificultades en el habla, distonía inducida por ejercicios o es inaparente.

- *Deterioro cognitivo*: La primera descripción de Lesch-Nyhan incluyen retraso mental como una característica del síndrome. Pacientes con deficiencia de HPRT completo, cuando se evalúa con pruebas específicas para problemas motores, muestran un leve a moderado retraso mental. Estos pacientes

presentan trastornos de déficit de atención, pero la inteligencia no verbal está bien conservado en la mayoría.

Los pacientes con deficiencia parciales de HPRT pueden presentar grados variables de retraso mental, incluyendo la inteligencia aparentemente normal, pero por lo general muestran diversos grados de déficit de atención.

- *Comportamiento auto-agresivo compulsivo* es la característica más llamativa del síndrome de Lesch-Nyhan y sólo está presente en los pacientes con el defecto enzimático completo, aunque algunos pacientes con Lesch-Nyhan nunca muestran comportamiento auto-destructivo. Los pacientes comienzan a morder sus labios, la lengua o los dedos y, sin restricciones, se pueden desarrollar importantes lesiones de auto-mutilación. La mutilación no es el resultado de una falta de sensación (los pacientes sienten dolor y se sienten aliviados cuando están protegidos de sí mismos) y, recientemente, se ha atribuido a un comportamiento obsesivo-compulsivo.

En algunos casos, el comportamiento agresivo se dirige también contra la familia y los amigos, con los pacientes que escupen o con el uso de lenguaje abusivo. La automutilación puede iniciar entre 2 y 16 años de edad y, en algunos casos, se asocia con el estrés psicológico (adolescencia, los conflictos familiares). A pesar de su comportamiento periódico agresivo, los pacientes con Lesch-Nyhan son frecuentemente niños felices y atractivos cuando la enfermedad esta contenida.

Aspectos Hematológicos

En pacientes con Lesch-Nyhan es frecuente la anemia megaloblastica en algunos casos severos. Pueden presentar anemia microcitaria, usualmente asociada con hernia de hiatos.

Tabla N° 1: Clasificación de la deficiencia de HPRT basado en datos clínicos, bioquímicos, enzimáticos y moleculares				
	Deficiencia Parcial (Síndrome Nelly-Seegmiller)			Síndrome de Lesch-Nyhan
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
- Pacientes	6	3	2	25
-HPRT hemolizado	(+)	(-)	(-)	(-)
-HPRT eritrocito	(+)	(+)	(-)	(-)
-Tamaño de proteínas alterada	(-)	(-)	(-)	(+,-)
-Automutilación	(-)	(-)	(-)	(+)

(+) Presente o detectable. (-) Ausente o no detectable. (+ -) Puede estar presente o no.

CLASIFICACIONES

La deficiencia de HPRT puede ser clasificado de acuerdo a la severidad de las manifestaciones neurológicas y el defecto enzimático.

La primera clasificación incluye pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan con deficientes en HPRT completa o, y con el síndrome de Kelly-Seegmiller con deficiencia parcial.

Otras clasificaciones incluyen tres grupos:

1. La clásica con síndrome de Lesch-Nyhan o con deficiencia completa (LN),
2. La deficiencia de HPRT con manifestaciones neurológicas o hiperuricemia relacionada con HPRT con discapacidad neurológica (HRND) y
3. Los pacientes con hiperuricemia relacionados con HPRT (HRH) con deficiencia parcial y sin manifestaciones neurológicas evidentes.

Los autores de este trabajo (RJ Torres y JG Puig, 2007) han propuesto una clasificación (Tabla 1) con cuatro grupos sobre la base de los datos clínicos, bioquímicos, enzimáticos y moleculares, derivados de la observación clínica cuidadosa de 22 pacientes de 18 familias españolas diferentes. Dividieron el grupo HRND en dos (Grupo 2 y 3) porque la discapacidad neurológica en estos

pacientes puede variar entre los síntomas neurológicos graves y síntomas neurológicos suaves con diferentes pronósticos.

- Grupo 1: Desarrollo normal y sin síntomas neurológicos. La deficiencia de HPRT en estos pacientes podría manifestarse con una hiperuricemia asintomática, con elevadas tasas de excreción de ácido úrico, o con una litiasis renal y / o gota. Estos pacientes son totalmente independientes en cuanto a las actividades diarias y llevar una vida normal. Sólo cuando se examina cuidadosamente, se pueden presentar algunos distonía menor, como la distonía inducida por ejercicio, déficit de atención o el comportamiento obsesivo-compulsivo.

- Grupo 2: Con síntomas neurológicos leves. Estos pacientes tienen síntomas neurológicos leves, tales como marcha con distonía, disartria, tartamudeo y cierto grado de retraso mental. Ellos se ven obstaculizados por los síntomas neurológicos, sin embargo son independientes en la mayoría de las actividades y pueden caminar y vivir por su cuenta.

- Grupo 3: síntomas neurológicos graves. Los pacientes son mentalmente normales, pueden alimentarse por sí mismos y hacerse cargo de algunas de sus necesidades personales, pero sus graves distonía los confina a una silla de ruedas. Estos pacientes no presentan comportamiento auto-destructivos.

- Grupo 4: síndrome de Lesch-Nyhan clásico. Estos pacientes presentan características típicas del síndrome de Lesch-Nyhan, como conductas autolesivas, coreoatetosis y balismo, incapacidad para estar de pie o caminar, algún grado de espasticidad, y dependen completamente de otras personas para las actividades diarias y las necesidades personales. Algunos de estos pacientes pueden no mostrar un comportamiento auto-destructivo o retraso mental.

Esta clasificación ha sido de gran utilidad para los 36 pacientes españoles con deficiencia de HPRT que se han diagnosticado durante los últimos 23 años (1984-2007). Sin embargo, el uso de este sistema de clasificación puede requerir algún tiempo para que la enfermedad se reconozca plenamente (es decir, grado 2 y 3 sólo se pueden diferenciar después de 1 año de edad).

ETIOLOGÍA

Sobreproducción de ácido úrico

Varios mecanismos pueden ser identificados que contribuyen a la sobreproducción de ácido úrico en la deficiencia de HPRT.

a) HPRT cataliza la síntesis de salvamento de inosina monofosfato (IMP) y guanosina monofosfato (GMP) desde las bases de purina hipoxantina y guanina, respectivamente, que utiliza 5'-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) como un co-sustrato (Figura 1). El defecto de HPRT resulta en la acumulación de sus sustratos, hipoxantina y guanina, que se convierten en ácido úrico por medio de la xantina oxidasa.

b) El aumento de la disponibilidad de PRPP para la enzima *PRPP-amidotransferasa*, que es la enzima limitante de la velocidad de la síntesis de novo de nucleótidos de purina (Figura 1), genera un aumento de la síntesis de las purinas.

c) Por otra parte, hay una disminución de la formación de inhibidores por retroalimentación de la *PRPP-amidotransferasa*, IMP y GMP. Este mecanismo dual resulta en un aumento de la síntesis de novo de nucleótidos de purina. La combinación de reciclaje deficiente de las bases de purina con el aumento de la síntesis de nucleótidos de purina explica la marcada sobreproducción de ácido úrico en la deficiencia de HPRT. La elevada actividad de APRT también puede contribuir a la sobreproducción de purina.

Fisiopatología de los síntomas neurológicos

La fisiopatología de los trastornos neurológicos y de comportamiento sigue siendo poco clara. Los estudios post mortem de los cerebros de los pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan no han revelado ninguna anomalía característica morfológica. El análisis neuroquímico de tejidos post mortem reveló la primera evidencia bioquímica de disfunción de los neurotransmisores del cerebro en el síndrome de Lesch-Nyhan. En este estudio, los aspectos bioquímicos de la función de los terminales de las neuronas de dopamina en el cuerpo estriado estuvieron reducidos, mientras que la de serotonina y 5-hidroxiindolacético estuvieron aumentadas. Otros estudios bioquímicos de paciente con el síndrome de Lesch Nyhan en líquido cefalorraquídeo mostraron una disminución del nivel del ácido homovainílico, metabolito de dopamina, junto con aumento de la

concentración de hipoxantina y xantina. Más recientemente, en estudios en seres humanos *in vivo* con tomografía de emisión de positrones, en la que se han utilizado ligandos que se unen a las proteínas relacionadas con la dopamina en el cerebro, se han confirmado de alteraciones en el sistema dopaminérgico en pacientes de Lesch - Nyhan.

Dos modelos animales (para estudios farmacológicos y knockout), se han empleado en el estudio de la patogénesis de Lesch-Nyhan. El modelo en rata para estudios farmacológicos, desarrollado por Breese et al., apoya la relación entre la conducta de auto-lesión y el déficit de dopamina. Los animales recién nacidos tratados con 6-hidroxidopamina, el cual destruye las neuronas que contienen catecolaminas mostraron un comportamiento autodestructivo en respuesta a la administración de agonistas DOPA. Por desgracia, los ratones knockout deficientes en HPRT no mostraron alteraciones neurológicas, pero presentaban una disminución del contenido de dopamina relacionada con la edad en el cerebro. Se han desarrollado varios cultivos de células deficientes en HPRT para estudiar los efectos del déficit de enzima y alteraciones de purina y ha sido confirmado el déficit de dopamina en todos ellos. Sin embargo, hay que tener cuidado al interpretar los resultados de los cultivos celulares ya que diferentes cultivos de células-HPRT deficientes han mostrado resultados diferentes. Las alteraciones en otros sistemas neurotransmisores, como la serotonina o sistemas de neurotransmisores de adenosina también han sido implicadas en pacientes con síntomas de Lesch- Nyhan.

Entre las alteraciones bioquímicas descritas en el sistema nervioso central de los pacientes con el síndrome de Lesch-Nyhan, el exceso de hipoxantina es el más prominente. Los efectos tóxicos de este metabolito han sido implicados en la patogénesis de la disfunción neurológica por medio de la alteración del transporte de adenosina, la actividad de Na⁺ K⁺ ATPasa, etc.

El déficit de otros compuestos de purina debido al defecto de la enzima es controversial y las concentraciones de nucleótidos alterados se han postulado como una posible causa de los cambios en la transducción de señales mediada por proteína G.

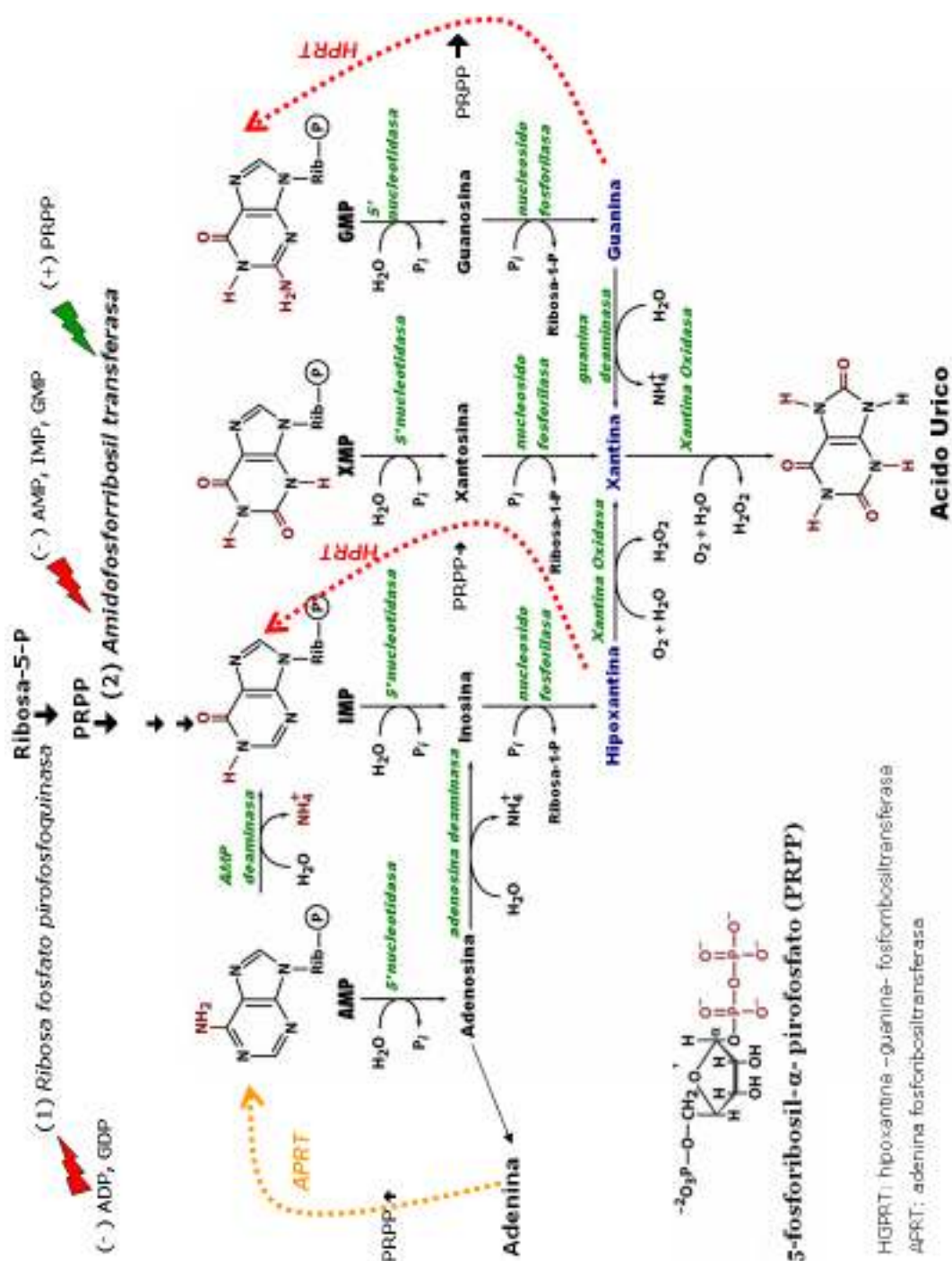


Figura N°9: Metabolismo de las purinas. La figura muestra el paso que regula la síntesis de novo de las purinas mediada por la enzima 5'-fosforibosil-1-pirofosfato (PRPP)-amidotransferasa, y la vía de recuperación mediada por fosforibosiltransferasa hipoxantina (HPRT) y adenina fosforibosiltransferasa (APRT). La síntesis de novo se produce a través de un proceso de múltiples pasos y requiere la contribución de los cuatro aminoácidos, un PRPP, dos folatos y tres ATP para sintetizar una molécula de inosina monofosfato (IMP). HPRT cataliza la síntesis de salvamento de inosina monofosfato (IMP) y guanina monofosfato (GMP) desde la bases de purina hipoxantina y guanina, respectivamente, utilizando PRPP como co-sustrato. Los defectos de HPRT resulta en la acumulación de sus sustratos, hipoxantina y guanina, que se convierten en ácido úrico por medio de la xantina oxidasa. La elevada actividad de APRT puede contribuir también a la sobreproducción de purina.

En resumen, varios estudios han llevado a la sugestión de que los síntomas neurológicos del síndrome de Lesch-Nyhan podrían estar relacionados con una disfunción del sistema neurotransmisor dopaminérgico en los ganglios basales, pero la relación entre el déficit de dopamina y el desorden metabólico de las purinas aún se desconoce .

Aspectos hematológicos

La anemia megaloblástica en pacientes de Lesch-Nyhan se asocia con los hallazgos megaloblásticos en la médula ósea y se considerada como el resultado de un mayor consumo de ácido fólico, debido a una mayor síntesis de novo de purinas. Sin embargo, este tipo de anemia no se corrige por la terapia de ácido fólico.

LOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la deficiencia de HPRT debe ser apoyada por datos clínicos, bioquímicos, enzimáticos y moleculares.

Diagnóstico clínico y bioquímico

La deficiencia de HPRT se debe sospechar en pacientes con exceso de ácido úrico e hiperuricemia con o sin deterioro neurológico. Durante el primer año de vida, las determinaciones de ácido úrico en suero y orina deben ser incluidos en el diagnóstico diferencial de retraso psicomotor. Desafortunadamente, en años anteriores el diagnóstico del síndrome de Lesch -Nyhan se ha retrasado hasta cuando era evidente la automutilación. La nefrolitiasis y nefropatía obstructiva son manifestaciones tempranas comunes en pacientes con deficiencia parcial HPRT.

Las pruebas de imagen como la tomografía computada y la resonancia magnética (MRI) pueden mostrar cambios atróficas inespecíficos. Los electroencefalogramas no son diagnósticos.

Una alta concentración de urato sérico es generalmente el hallazgo bioquímico que genera el pedido de pruebas especiales para el diagnóstico específico, aunque algunos pacientes, especialmente niños pequeños, pueden tener niveles

de ácido úrico en suero dudosos debido al aumento del aclaramiento renal de ácido úrico.

Los valores normales de los niveles de urato en suero dependen de la edad y el sexo. Del mismo modo, la relación de ácido urico/creatinina urinaria se puede emplear como una prueba de pesquisa para los trastornos hereditarios del metabolismo de la purina, pero los valores deben ser evaluadas sobre la base de la edad del paciente.

Los valores normales de la relación ácido úrico/creatinina son por debajo de 1,0 después de los 3 años de edad. Las concentraciones medias en plasma de ácido úrico, hipoxantina y xantina y sus tasas de excreción urinaria, están marcadamente elevados en pacientes con deficiencia de HPRT. Sin embargo, hay una diferencia no estadísticamente significativo en estas variables bioquímicas entre los pacientes Lesch- Nyhan y los de deficiencia parcial, a excepción de excreción urinaria de xantina que parece estar aumentado en pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan , en comparación con los pacientes con deficiencia parcial de HPRT.

Diagnóstico enzimático

La deficiencia de HPRT debe ser confirmada por las determinaciones enzimáticas. Los pacientes presentan actividad baja o indetectable HPRT en hemolizados, con aumento de la actividad adenina fosforribosiltransferasa (APRT). Los pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan (grado 4) presente actividad HPRT indetectable, pero en los pacientes con deficiencia de parcial de HPRT la actividad HPRT en hemolizado tienen un rango de 0 a 10 %.

Los pacientes con Grado 1 usualmente muestran actividad detectable de HPRT en el hemolizado, mientras que los pacientes de grado 2 o 3 generalmente no lo hacen. Para caracterizar mejor la deficiencia de HPRT, la actividad de la enzima se puede medir en células intactas (eritrocitos o fibroblastos). Se encontró una correlación entre la actividad HPRT residual en los eritrocitos intactos y fibroblastos y la afectación neurológica, sin embargo, los valores pueden superponerse para pacientes con diferentes fenotipos.

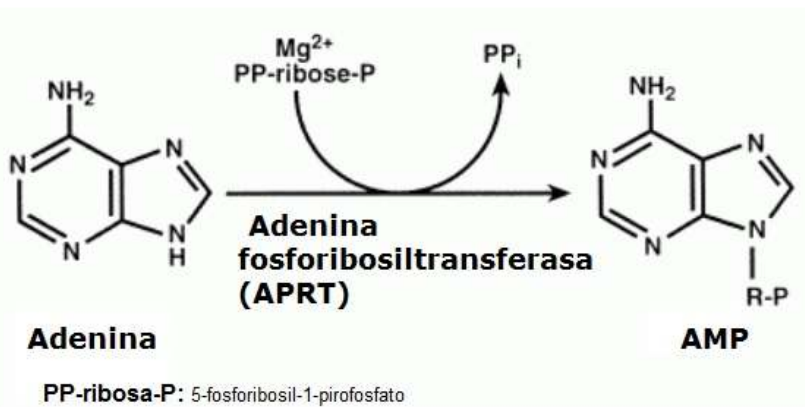


Figura N° El aumento de APRT genera un aumento de la actividad de la enzima AMPdeaminasa?

Diagnóstico molecular

El HPRT humano está codificado por un solo gen estructural que abarca aproximadamente 45 kb en el brazo largo del cromosoma X en Xq26 y consta de nueve exones con una secuencia codificante de 654 pb. La mayoría de los pacientes deficientes en HPRT presentan expresión de ARNm HPRT y el diagnóstico molecular puede llevarse a cabo por secuenciación de ADNc. En otros casos, puede ser necesaria la secuenciación del ADN genómico.

Las mutaciones documentados en la deficiencia de HPRT muestran un alto grado de heterogeneidad en el tipo y la ubicación dentro del gen: deleciones, inserciones, duplicaciones y mutaciones puntuales se han descrito como la causa de la deficiencia de HPRT. Hasta la fecha, se han encontrado más de 300 mutaciones asociadas a la enfermedad. Las mutaciones puntuales individuales son la causa principal de la deficiencia parcial de la enzima, mientras que el síndrome de Lesch-Nyhan es causado principalmente por mutaciones que modifican el tamaño de la proteína. La deficiencia de HPRT se hereda como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X. Sin embargo, aproximadamente el 30 % de las madres de los pacientes no son portadoras somáticas y estos pacientes probablemente llevar a mutaciones *de novo*, debido a una mutación celular germinal. El diagnóstico molecular en pacientes con deficiencia de HPRT permite el diagnóstico prenatal y de portadores más rápido.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La deficiencia completa de HPRT asociada a retraso psicomotor debe diferenciarse de la parálisis cerebral. El comportamiento auto-dañino también está presente en otras condiciones como retraso mental idiopático, el autismo, el síndrome de Tourette, síndrome de Cornelia de Lange, alteraciones psiquiátricas graves, etc. En la deficiencia parcial HPRT, el diagnóstico diferencial debe explorar otras posibles causas de hiperuricemia y gota.

La elevada excreción de ácido úrico como una indicación de la sobreproducción de purina es un sello distintivo importante en el diagnóstico diferencial. Otras causas de hiperuricemia con sobreproducción purina incluyen superactividad de PRPP sintetasa y deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

ASESORAMIENTO GENÉTICO

La herencia de la deficiencia de HPRT es recesiva ligada al cromosoma X. Los varones resultan afectados y las mujeres heterocigotas son portadores. Sin embargo, se han descrito al menos cinco mujeres con síndrome de Lesch-Nyhan, con diferentes alteraciones moleculares que representan por su deficiencia de HPRT.

El diagnóstico de portadores es una cuestión importante para la mayoría de las familias deficientes HPRT. Las mujeres portadoras no pueden ser detectadas sin la ayuda de un laboratorio, ya que son generalmente asintomáticas. Cuando no se conoce la mutación, el estado de portador puede determinarse mediante métodos bioquímicos y enzimáticos. La mayoría de las portadoras femeninas de la deficiencia de HPRT pueden diferenciarse de las no portadoras cuando se analizaron muestras de orina de 24 h después de una dieta restringida en purinas de 5 días: las portadoras tienen tasas de excreción urinaria significativamente más alta de hipoxantina y xantina. La actividad HPRT es casi siempre normal en hemolizado de la sangre periférica de mujeres portadoras debido a la selección en contra de precursores de eritrocitos deficientes en HPRT.

El diagnóstico enzimático del estado de portador puede ser realizado por la identificación en los folículos pilosos o cultivo de fibroblastos

HPRT-deficientes debido a su mosaicismo en términos de actividad HPRT, aunque tal diagnóstico no es infalible. Las células deficientes en HPRT de mujeres portadoras se pueden seleccionar en base a la resistencia a 6-tioguanina. El ensayo de proliferación de los linfocitos T en sangre periférica en presencia de 6-tioguanina es diagnóstico en la mayoría de los casos.

Cuando la mutación de HPRT se ha caracterizado en la familia, el diagnóstico de portadores es más rápido y más exacto y se puede realizar por métodos moleculares.

DIAGNOSTICO DE PORTADORAS:Test de resistencia a 6-tioguanina

La determinación de la actividad de la enzima se realiza en lisados de eritrocitos pero es insuficiente para el diagnóstico de las mujeres portadoras. Se puede utilizar células mononucleares estimuladas con fitohemaglutinina y luego mantenidas en el medio que contiene factor de crecimiento para células T. El crecimiento de células T viables se exponen a 6-tioguanina. La mayor parte de las células mueren por el tratamiento, pero después de 2-4 días, se observó un rápido crecimiento de las células resistentes a 6-tioguanina. Las células T de niños con Lesch-Nyhan eran totalmente resistentes a 6-tioguanina y las células T normales fueron sensibles.

Se ha determinado que las madres de los pacientes con Lesch-Nyhan presentaban de un **5-40%** de células T sin actividad para la enzima (-), lo que indica que el mosaicismo está presente en las poblaciones de células T en las madres portadoras.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal para el síndrome de Lesch-Nyhan se puede realizar con células amnióticas obtenidas por amniocentesis en alrededor de 15-18 semanas de gestación, o células de las vellosidades coriónicas obtenidos en alrededor de 10-12 semanas de gestación. Se pueden realizar tanto el ensayo enzimático de HPRT como el análisis molecular de la conocida mutación causante de enfermedad.

TRATAMIENTO

Sobreproducción de ácido úrico

La sobreproducción de ácido úrico puede ser controlada con el inhibidor de la xantina oxidasa el alopurinol que bloquea la conversión de la xantina e hipoxantina en ácido úrico. El tratamiento alopurinol reduce el urato sérico y los niveles de ácido úrico en orina y por lo tanto evita que la cristaluria de ácido úrico, nefrolitiasis, la artritis gotosa y tofos. El tratamiento con alopurinol debe comenzar tan pronto como la deficiencia de la enzima se ha diagnosticado, aunque no tiene efecto sobre los síntomas de comportamiento y neurológicos.

En los adultos, el tratamiento combinado con colchicina puede ser necesario para prevenir la inflamación aguda. En la experiencia de los autores, el tratamiento con alopurinol normaliza los niveles de urato en suero en todos los pacientes y resultó en una reducción media de urato en suero de aproximadamente 50 % y una reducción del 74 % en la relación ácido úrico/ creatinina urinaria. En contraste, el tratamiento alopurinol aumentó las tasas excreción urinaria de hipoxantina y xantina en alrededor de 5 y 10 veces, respectivamente, en comparación con los niveles de referencia.

Los cambios bioquímicos relacionados con alopurinol son similares en pacientes con deficiencia completa o parcial de HPRT. La función renal generalmente se mantuvo estable o mejoraron con el tratamiento.

Las dosis de alopurinol pueden variar desde 50 hasta 600 mg / día. La dosis inicial de alopurinol es 5-10 mg / Kg / día y debe ser ajustada para mantener los niveles de ácido úrico en suero normal-alta y una relación de ácido úrico/ creatinina urinario inferior a 1,0. El alopurinol es eficaz y generalmente seguro para el tratamiento de la sobreproducción de ácido úrico en los pacientes con deficiencia de HPRT.

Sin embargo, la litiasis de xantina puede desarrollar como consecuencia de la terapia con alopurinol. No se ha establecido la dosis de alopurinol óptimo para los pacientes con deficiencia de HPRT. En la experiencia de los autores, cuando urato sérico se mantiene cerca de su límite de solubilidad, no se produce la deposición de urato. La litiasis de xantina puede ser prevenida mediante la determinación secuencial de oxipurinas urinario, que debe tener un cierto equilibrio con la excreción de ácido úrico.

Síndrome de Motor

La falta de comprensión precisa de la causa de la disfunción neurológica ha impedido el desarrollo de terapias útiles. La espasticidad y distonía puede ser encarado con benzodiazepinas y los inhibidores de ácido gamma-aminobutírico como el baclofeno.

Ningún medicamento se ha encontrado para controlar efectivamente las manifestaciones extrapiramidales de la enfermedad. La rehabilitación física, incluyendo tratamiento de la disartria y la disfagia, se recomienda un dispositivos especiales para permitir el control de la mano de los objetos, ayudas para caminar apropiados y un programa de gestión de la postura para evitar deformaciones.

Manifestaciones conductuales

El comportamiento auto-dañino debe ser manejado con una combinación de restricciones físicas, tratamientos conductuales y farmacéuticos. Las benzodiazepinas y carbamazepina son a veces útiles para aliviar los síntomas conductuales y ansiedad. El estrés aumenta la conducta auto-lesiva. Por lo tanto, las situaciones de estrés deben ser evitadas. Sin embargo, la piedra angular de la gestión del día a día de los pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan sigue ajustándose a la restricción física para proteger a los pacientes de sí mismos. Por ejemplo, las restricciones en el movimiento del codo no permiten el uso de la mano y así evitan la posibilidad de mutilación de los dedos y las guardias dentales para prevenir los mordiscos en la mejilla (Figura 2). Los pacientes solicitan las restricciones, pero en ocasiones las restricciones parecen ser ineficaces.



Figura N°10: Manejo de la conducta de auto-lesión. La piedra angular de la gestión del día a día del síndrome de Lesch-Nyhan sigue ajustándose restricción física para proteger a los pacientes de sí mismos. Por ejemplo, las restricciones en el codo permiten el uso de la mano y sin la posibilidad de la mutilación de los dedos y guardias dentales previene los mordiscos en la mejilla. Los propios pacientes solicitan restricciones.

Terapias bajo investigación

Algunos informes han sugerido que la gabapentina puede mejorar el comportamiento auto agresivo y sin efectos adversos con su uso. Otros tratamientos bajo investigación para el manejo de conductas autolesivas son inyecciones locales de toxina botulínica o terapia de reemplazo de dopamina, la estimulación cerebral profunda en el globo pálido. Son tratamientos que necesitan ser eficaces y seguras a largo plazo en estos pacientes.

Pronóstico

Con el apropiado tratamiento con alopurinol, la función renal generalmente se conserva y los pacientes sobreviven hasta la segunda o tercera década de la vida. Los pacientes con el síndrome de Lesch Nyhan completo no pueden caminar y están confinados a una silla de ruedas. En general, con la restricción y el tratamiento médico las conductas autolesivas pueden ser gestionadas adecuadamente. Las causas de muerte son la neumonía y otras enfermedades infecciosas. En algunos casos se ha informado de la muerte súbita e inesperada. Esto parece tener un origen respiratorio o de origen cardiogénico.

BIBLIOGRAFIA:

Rosa J Torres and Juan G Puig. Review: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan síndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007, 2:48.

Naoyuki Kamatani, Hisashi Yamanaka, Tsutomu Nobori, Kusuki Nishioka, Yutaro Nishida And Kiyonobu Mikanagi. Diagnosis of Lesch-Nyhan heterozygotes using peripheral blood. *Pediatric Research* (1985) 19, 760–760.