

Espectro clínico de la deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa: estudio de 12 pacientes

Juan García Puig, Felicitas A. Mateos^a, Manuel L. Jiménez, Joaquín Arcas^b, M.^a Eugenia Miranda y Julio Oríz Vázquez

Servicios de Medicina Interna, ^aBioquímica y ^bNeurología Infantil. Hospital La Paz. Universidad Autónoma. Madrid.

déficit de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedades hereditarias

FUNDAMENTO: La deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) puede ocasionar dos formas clínicas: el síndrome de Lesch-Nyhan (deficiencia completa de HGPRT) y el síndrome de Kelley-Seegmiller (deficiencia parcial de HGPRT). Las características clínicas y bioquímicas de la deficiencia de HGPRT no se conocen en toda su amplitud.

MÉTODOS: Se describe una serie de 12 pacientes, ocho con síndrome de Lesch-Nyhan y cuatro con síndrome de Kelley-Seegmiller. Las concentraciones en plasma y orina de hipoxantina, xantina y ácido úrico se compararon con las obtenidas en 20 sujetos normales y en 41 enfermos con gota primaria. En un paciente con síndrome de Kelley-Seegmiller se estudió el defecto molecular que determinaba la deficiente actividad HGPRT.

RESULTADOS: Los 8 pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan presentaban coreoatetosis, disfunción del sistema motor corticospinal, retraso mental y signos de automutilación. Las manifestaciones neurológicas de los enfermos con síndrome de Kelley-Seegmiller fueron muy heterogéneas: 2 enfermos sufrían un retraso psicomotor con marcha espástica, un paciente padecía retraso mental y distonía generalizada, y un enfermo sólo tenía gota, sin manifestaciones neurológicas. La actividad HGPRT en eritrocitos osciló entre 0,28 y < 0,01 nmol/h/mg de hemoglobina en todos los enfermos. Las concentraciones de purinas en plasma y orina se hallaron muy elevadas y fueron superiores a las de los sujetos normales y pacientes con gota ($p < 0,01$). Se identificó una mutación concreta en el exón 3 (sustitución de guanina por timina) que condiciona la sustitución del aminoácido normal glicina por valina (HGPRT_{Madrid}).

CONCLUSIONES: La deficiencia de HGPRT posee una expresividad clínica heterogénea. La actividad de la enzima HGPRT en hematíes y los resultados del metabolismo de las purinas no permiten predecir la gravedad de las manifestaciones clínicas.

Clinical spectrum of hypoxanthine-guanine phosphorribosyltransferase deficiency: study of 12 cases

BACKGROUND: The hypoxanthine-guanine phosphorribosyltransferase deficiency (HGPRT) may have two clinical forms: that of the Lesch-Nyhan syndrome (complete HGPRT deficiency) and that of the Kelley-Seegmiller syndrome (partial HGPRT deficiency). The clinical and biochemical features of the HGPRT deficiency are not completely known.

METHODS: A series of 12 patients, 8 with the Lesch-Nyhan syndrome and 4 with the Kelley-Seegmiller syndrome are described. The plasma and urine concentrations of hypoxanthine, xanthine and uric acid were compared with those obtained in 20 normal subjects and 41 patients with primary gout. The molecular defect which determines the deficient HGPRT activity was studied in one patient with the Kelley-Seegmiller syndrome.

RESULTS: The 8 patients with the Lesch-Nyhan syndrome presented choreoathetosis, corticospinal motor system dysfunction, mental retardation and signs of self mutilation. The neurologic manifestations of the patients with the Kelley-Seegmiller syndrome were very heterogeneous: two patients had psychomotor retardation with spastic movement, one was mentally retarded with generalized dystonia and one patient only had gout with no neurologic manifestations. The erythrocytic HGPRT activity ranged between 0.28 and < 0.01 nmol/h and mg of hemoglobin in all the patients. Plasma and urine purine concentrations were very high, being greater than those in normal subjects and patients with gout ($p < 0.01$). A mutation was identified in exon 3 (substitution of guanine with thymine) conditioning the substitution of the normal glycine aminoacid by valine (HGPRT_{Madrid}) on molecular study.

CONCLUSIONS: The hypoxanthine-guanine phosphorribosyltransferase deficiency has a heterogeneous clinical expression. The activity of this enzyme in erythrocytes and the results of the metabolism of the purines do not allow prediction of the severity of the clinical manifestations.

Med Clin (Barc) 1994; 102: 681-687

Correspondencia: Dr. J. García Puig. Costa Brava, 23, 3.º D. 28034 Madrid.

Manuscrito aceptado el 26-1-1994

La enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT, E.C. 2.4.2.8) cataliza las síntesis de los nucleótidos inosina 5'-fosfato (IMP) y guanosina 5'-fosfato (GMP) a partir de las bases púricas hipoxantina y guanina, respectivamente. La deficiencia de HGPRT condiciona un aumento extraordinario de la síntesis de purinas, que concluye en la formación de ácido úrico¹. Esta sobreproducción de ácido úrico se atribuye a una exaltación de la síntesis de novo de purinas, como resultado de una menor síntesis de nucleótidos a partir de hipoxantina y de guanina, y a una mayor disponibilidad de fosforribosilpirofosfato que, al no ser consumido en la reacción catalizada por la HGPRT, puede ser utilizado en la síntesis de novo². Pero también es posible que la deficiente actividad HGPRT condicione un aumento de hipoxantina y de xantina en los líquidos biológicos, lo que favorecería la síntesis de ácido úrico. Dos consecuencias inexorables de la deficiencia de HGPRT son hiperuricemia e hiperuricosuria, que suelen ocasionar litiasis renal y gota. Además, algunos pacientes con deficiencia de HGPRT presentan un cuadro neurológico que puede limitar considerablemente sus condiciones de vida. El síndrome neurológico acompañante de la deficiencia de HGPRT puede adoptar dos formas clínicas: a) el síndrome de Lesch-Nyhan, también denominado deficiencia completa de HGPRT y que se caracteriza por movimientos coreoatetósicos, disfunción del sistema motor corticospinal (espasticidad, hiperreflexia), retraso mental y automutilación³, y b) síndrome de Kelley-Seegmiller, también denominado deficiencia parcial de HGPRT, con manifestaciones neurológicas más leves en una minoría de los pacientes⁴. El gen que codifica la enzima HGPRT se ha localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq26-q27). La herencia es recesiva ligada al sexo, de forma que el cuadro clínico sólo se expresa en varones, si bien se ha descrito el caso de una niña con el síndrome de Lesch-Nyhan por inactivación del cromosoma X paterno y delección del gen en el gameto materno⁵.

La deficiencia de HGPRT se ha descrito

en pacientes de diversas etnias y regiones geográficas⁶⁻¹⁰, en su mayoría como casos clínicos aislados. También se han publicado algunas series de enfermos pertenecientes a varias familias de distintos países¹¹⁻¹³. Este trabajo analiza las características clínicas y el metabolismo de las purinas en 12 enfermos pertenecientes a 10 familias españolas con deficiencia de HGPRT. Además, se describe la primera mutación genética en un paciente español con deficiencia de HGPRT (HGPRT_{Madrid}).

Pacientes y métodos

Se ha incluido en el estudio a todos los varones diagnosticados de deficiencia de HGPRT en el Hospital La Paz de Madrid, desde 1984 hasta 1992. El diagnóstico se sospechó en los enfermos que presentaban hiperuricemia e hiperuricosuria, tras seguir durante al menos 5 días una dieta pobre en purinas (menos de 75 g/día). La deficiencia de HGPRT se confirmó en todos los casos mediante la determinación de la actividad enzimática HGPRT en eritrocitos usados. La actividad HGPRT eritrocitaria se consideró reducida cuando fue inferior al 50% de la actividad HGPRT control, siempre que la actividad de la enzima adenina fosforribosiltransferasa (APRT, E.C. 2.4.2.7), determinada simultáneamente en eritrocitos, fuese normal o elevada. En todos los pacientes se recogió una minuciosa historia clínica con la ayuda de sus padres y se practicó una exploración física y un examen neurológico. El diagnóstico de síndrome de Lesch-Nyhan (deficiencia completa de HGPRT) se estableció cuando un determinado paciente presentaba el cuadro neurológico característico y signos evidentes de automutilación no atribuibles a lesiones producidas por movimientos coreoatetósicos. El diagnóstico de síndrome de Kelley-Seegmiller (deficiencia parcial de HGPRT) se estableció cuando el enfermo no tenía manifestaciones neurológicas o éstas no se acompañaban de automutilación. La hiperuricemia se definió por una concentración sérica de uratos mayor de 7 mg/dl (417 µmol/l) en adultos y superior a 6 mg/dl (387 µmol/l) en niños. La presencia de hiperuricosuria se estableció cuando la excreción renal de ácido úrico fue mayor de 700 mg/día/1,73 m², o bien, cuando el cociente ácido úrico/creatinina en orina fue superior al límite alto de la normalidad para su edad¹⁴. El diagnóstico de gota se estableció según los criterios de la American Rheumatism Association¹⁵. La presencia de insuficiencia renal se definió por una creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl (133 µmol/l). Todos los pacientes, con excepción de un enfermo, se evaluaron en

el Hospital La Paz de Madrid. La información clínica, eritrocitos y plasma de este enfermo fueron proporcionados por el médico que lo atendía. Los pacientes se estudiaron en un ambiente de unidad metabólica tras obtener su consentimiento y una vez que se explicaron los procedimientos a realizar. En el caso de los enfermos con evidente retraso mental o menores de edad, el consentimiento se obtuvo de sus padres. Cualquier medicación que pudiese interferir con el metabolismo del ácido úrico se suspendió de 2 a 4 semanas antes de comenzar el estudio del metabolismo de las purinas. Los enfermos con gota recibieron colchicina (0,5 a 1,0 mg/d) para prevenir episodios de artritis gotosa. Cada estudio duró 10 días y se efectuó en régimen de hospitalización para asegurar: a) el cumplimiento dietético (dieta isocalórica, pobre en purinas [< 75 mg/dl] con un contenido proteico del 10-15%); b) la recogida de orina de 24 h, cuando fue factible, y c) el menor ejercicio posible antes de proceder a las extracciones sanguíneas. Dos pacientes se estudiaron en sus domicilios. Para ello, miembros del equipo investigador se trasladaron a sus lugares de residencia. Un enfermo se estudió en el Hospital La Paz, en régimen ambulatorio. Tras 5 días de equilibrio, cada sujeto recogió orina de 24 h preservada con timol (3 g) durante los 5 días restantes. En los pacientes que no pudieron recoger orina de 24 h se obtuvieron muestras aleatorias de orina durante 5 días. Las alícuotas se guardaron a -20 °C hasta su procesamiento para determinar creatinina, ácido úrico, hipoxantina y xantina. En al menos 3 días diferentes se obtuvieron sendas muestras de sangre venosa, tras 8 h de reposo nocturno y ayuno, para cuantificar las concentraciones de creatinina, uratos, hipoxantina y xantina. En todos los casos la extracción de sangre y el procesamiento del plasma se efectuaron siguiendo el procedimiento previamente descrito¹⁶. El catabolismo de los nucleótidos de adenina se examinó mediante la infusión de 25 µCi de adenina[8-¹⁴C] y cuantificación de la excreción de radiactividad urinaria durante los 5 días siguientes¹⁷. los resultados del metabolismo de las purinas en los enfermos con deficiencia de HGPRT se compararon con los obtenidos en 20 sujetos varones normales con una edad media de 60 años (intervalo: 39 a 79 años), y con los de 41 varones con gota primaria por infraexcreción renal de ácido úrico (edad media: 59 años; intervalo: 43 a 80 años). Estos sujetos se estudiaron mediante protocolo similar para conocer el contenido corporal de plomo y metabolismo de las purinas en pacientes con gota. las concentraciones de ácido úrico y de creatinina en plasma y orina se determinaron con un autoanalizador (Hitachi, Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN, EE.UU.). Las concentraciones de hipoxantina y xantina en plasma y orina se cuantificaron mediante cromatografía líquida de alta resolución¹⁸. Las actividades enzimáticas eritrocitarias HGPRT y APRT se determinaron evaluando la síntesis de los nucleótidos correspondientes por cromatografía líquida de alta resolución¹⁹. En un paciente con el síndrome de Kelley-Seegmiller se efectuaron estudios genéticos para determinar el

posible defecto molecular (Laboratorio de ADN del Hospital Universitario de Utrecht, Holanda [Dr. Marcel G.J. Tilanus]). El ADN genómico se aisló según el procedimiento de Miller et al²⁰. Se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para amplificar los exones y las zonas exón-intrón del gen HGPRT²¹. Cada exón HGPRT se generó mediante reacciones de amplificación individuales con iniciadores específicos²¹ para lo cual se utilizó un tampón con 10 mM Tris ClH, pH 8,4; 50 mM ClK; 1,5 mM Cl₂Mg; 200 µM dNTP's y 1,5 U de polimerasa Taq ADN (Ampli-Taq; Perkin-Elmer/Cetus). Las reacciones de RCP se precalentaron a 95 °C durante 2 min y se amplificaron mediante 30 ciclos de desnaturalización (95 °C; 30), renaturalización (55 °C; 60) y extensión (72 °C; 90), con un ciclo final a 72 °C durante 10 min. Se utilizaron 5 µl del producto del ADN de doble cadena para generar un ADN de cadena sencilla mediante una reacción de polimerización del ADN de 20 ciclos, siguiendo los pasos anteriores. El ADN de cadena sencilla se concentró mediante precipitación con acetato de amonio/isopropanol. la secuenciación del ADN se llevó a cabo con iniciadores específicos²¹. Los iniciadores para la amplificación y secuenciación se sintetizaron mediante un sintetizador de ADN (Applied Biosystem Inc 380A DNA, ABI, Foster City, EE.UU.). El ADN de cadena sencilla se secuenció manualmente empleando ³⁵S-dATP y el equipo de secuenciación T7 de Pharmacia (Pharmacia, Uppsala, Suecia). las reacciones de secuenciación se sometieron a una electroforesis en un gel desnaturalizante de acrilamida que contenía urea 8M. Para determinar si existía alguna mutación, la secuencia de bases encontrada se comparó con la del gen normal que codifica la enzima HGPRT²². La significación de las diferencias entre el metabolismo de las purinas de los pacientes con deficiencia de HGPRT y sujetos normales y entre los enfermos con deficiencia de HGPRT y pacientes con gota se evaluó mediante el test de Mann-Whitney. Para determinar la asociación entre variables seleccionadas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas y se consideró significativo un valor de p igual o menor a 0,05. El estudio estadístico se realizó empleando el programa Statview SE en un ordenador Macintosh II.

Resultados

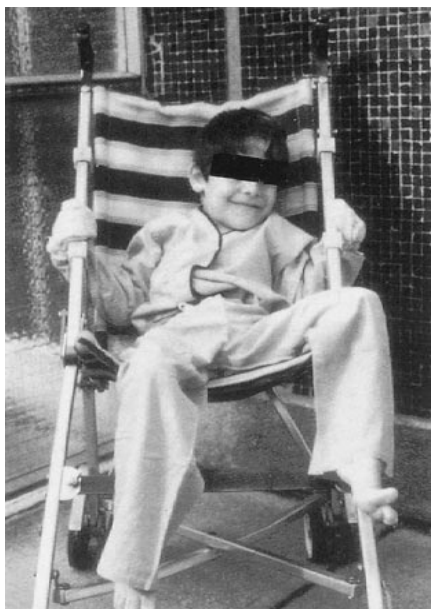
Características clínicas

El diagnóstico de deficiencia de HGPRT se estableció en 12 pacientes. En la mayoría, el diagnóstico se sospechó ante el hallazgo de una uricemia y/o uricosuria muy elevadas, lo que motivó consulta al Hospital La Paz para determinaciones enzimáticas y confirmación diagnóstica, El

TABLA 1
Características clínicas de 12 pacientes con deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT)

Paciente	Edad (años)	Características clínicas	HGPRT*	APRT*
Fenotipo Lesch-Nyhan (deficiencia completa de HGPRT)				
1	31	Coreoatetosis, disfunción corticospinal, retraso mental, automutilación, tofos	< 0,01	80
2	6	Coreoatetosis, disfunción corticospinal, retraso mental, automutilación	< 0,01	45
3	5	Coreoatetosis, disfunción corticospinal, retraso mental, automutilación	< 0,01	54
4	28	Coreoatetosis, disfunción corticospinal, retraso mental, automutilación, tofos	0,14	80
5	4	Coreoatetosis, disfunción corticospinal, retraso mental, automutilación	< 0,01	108
6	3	Coreoatetosis, disfunción corticospinal, retraso mental, automutilación	< 0,01	127
7	6	Coreoatetosis, disfunción corticospinal, retraso mental, automutilación	< 0,01	86
8	19	Coreoatetosis, disfunción corticospinal, retraso mental, automutilación	< 0,01	141
Fenotipo Kelley-Seegmiller (deficiencia parcial de HGPRT)				
1	13	Fracaso renal agudo, distonía	0,28	48
2	7/12	Retraso psicomotor, cristaluria	< 0,01	58
3	30	Gota	< 0,01	90
4	19/12	Retraso psicomotor, cristaluria	< 0,01	106

*Valores normales: HGPRT, 87,0 ± 16,5 nmol/h y mg de hemoglobina (Hb); adenina fosforribosiltransferasa (APRT), 28,1 ± 6,9 nmol/h y mg Hb.



Niño de 5 años con el síndrome de Lesch-Nyhan. Las manos han sido protegidas para evitar automutilaciones. Se aprecia signo de Babinski espontáneo en el pie izquierdo.

fenotipo de 8 pacientes concordaba con el del síndrome de Lesch-Nyhan (deficiencia completa de HGPRT) y el de 4 enfermos correspondía al del síndrome de Kelley-Seegmiller (deficiencia parcial de HGPRT) (tabla 1). Los pacientes 2 y 3 y el enfermo 4 con síndrome de Lesch-Nyhan^{23,24} y el paciente 1 con síndrome de Kelley-Seegmiller²⁵ han sido descritos previamente. La familia de los enfermos 1, 2 y 3 con síndrome de Lesch-Nyhan se describió en relación con el diagnóstico prenatal del síndrome en una mujer heterocigota²⁶. Cuando fueron diagnosticados por los autores, los enfermos con síndrome de Lesch-Nyhan tenían entre 3 y 31 años, y los pacientes con síndrome de Kelley-Seegmiller entre 7 meses y 30 años. Las características clínicas de los enfermos con síndrome de Lesch-Nyhan fue-

ron muy homogéneas: todos presentaban coreoatetosis, disfunción del sistema motor corticospinal, retraso metal y automutilación (figs. 1 y 2). Dos enfermos (pacientes 1 y 4) de 28 y 31 años tenían tofos, lo que permitió establecer el diagnóstico de gota. Por el contrario, las características clínicas de los pacientes con síndrome de Kelley-Seegmiller fueron muy heterogéneas: de los 4 enfermos, uno (paciente 3) no tenía manifestaciones neurológicas y sólo había presentado episodios recurrentes de artritis gotosa. Otro enfermo (paciente 1) fue diagnosticado de deficiencia de HGPRT cuando presentó insuficiencia renal aguda por hiperexcreción de ácido úrico²⁷; presentaba un discreto retraso metal y distonía generalizada. Dos enfermos fueron diagnosticados a los 7 meses (paciente 2) y a los 19 meses (paciente 4). En ambos casos, la madre refería cristaluria desde el nacimiento y el retraso psicomotor era discreto en el paciente 2 y muy importante en el enfermo 4. El seguimiento evolutivo de los pacientes ha oscilado entre los 8 meses (paciente 4 con síndrome de Kelley-Seegmiller) y 8 años (paciente 1 con síndrome de Kelley-Seegmiller). El tiempo medio de seguimiento en los enfermos con síndrome de Lesch-Nyhan ha sido de 3 años. Un enfermo (paciente 6) falleció a los 4 años de edad por un cuadro neumónico. A todos los enfermos se les recomendó una dieta pobre en purinas y alopurinol (5-10 mg/kg y día). Los enfermos con gota (pacientes 1 y 4 con síndrome de Lesch-Nyhan, y paciente 3 con síndrome de Kelley-Seegmiller) no han vuelto a presentar artritis ni eliminación de cálculos renales. En cambio, las manifestaciones neurológicas apenas han podido ser modificadas por el tratamiento farmacológico. Cuatro pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan fueron tratados con tetrabenacina. Esta benzoquinolicina sintética promueve una depleción de catecolaminas y de serotonina en el sistema nervioso central. En 2 de 3 pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan la adminis-

tración de tetrabenacina se acompañó de una mejoría de su conducta hiperkinética y automutilatoria²⁸. La dosis de tetrabenacina inicial fue de 12,5 mg/d que se incrementó a razón de 12,5 mg cada 3 días hasta 3 mg/kg de peso y día hasta la aparición de efectos secundarios. La respuesta terapéutica se evaluó con una escala que valoraba la reducción de los movimientos anormales y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria (comer, vestirse, higiene personal). En ningún caso fue posible objetivar una clara disminución de los movimientos anormales ni de la conducta automutilatoria. Durante el seguimiento clínico, los enfermos con síndrome de Lesch-Nyhan han continuado precisando ayuda para las mínimas funciones vitales. En cambio, los pacientes con síndrome de Kelley-Seegmiller han experimentado una evolución favorable: el enfermo 2 inició a los 3 años deambulación espástica con ayuda, y el paciente 4 se mantiene en pie e inicia deambulación espástica a los 27 meses de edad. La actividad eritrocitaria HGPRT se halló muy disminuida en todos los enfermos (tabla 1). En los pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan la actividad HGPRT osciló entre 0,14 y menos de 0,01 nmol/h y mg de hemoglobina (Hb). La actividad eritrocitaria HGPRT en los pacientes con síndrome de Kelley-Seegmiller osciló entre 0,28 y menos de 0,01 nmol/h y mg Hb. Por el contrario, la actividad eritrocitaria APRT, determinada simultáneamente se halló elevada en todos los pacientes (tabla 1).

Metabolismo de las purinas

La creatinina en plasma fue normal en todos los enfermos a excepción del paciente 8 con síndrome de Lesch-Nyhan, que presentaba una concentración de 1,7 mg/dl (tabla 2). Este enfermo tenía una concentración de uratos en plasma de 25 mg/dl. Todos los enfermos con deficiencia de HGPRT tenían unas concentraciones plasmáticas de uratos, hipoxantina y xantina muy elevadas (tabla 2). De forma

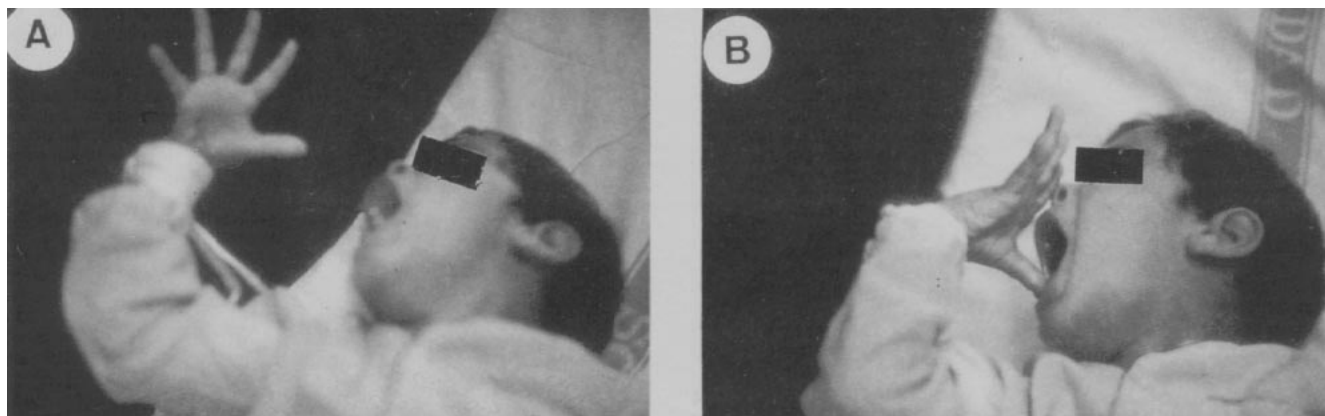


Fig. 2. Conducta de automutilación en un niño de 5 años con el síndrome de Lesch-Nyhan. Cuando se retira la protección de las manos (A), el niño muestra una tendencia irrefrenable a morderse los dedos.

TABLA 2
Metabolismo de las purinas en 12 pacientes con deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT)

	Síndrome de Lesch-Nyhan								Síndrome de Kelley-Seegmiller			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Plasma												
Creatinina (mg/dl)	0,8	0,6	0,5	1,1	0,6	1,0	0,8	1,7	0,6	0,7	1,1	0,6
Uratos (mg/dl)	11,0	6,9	7,3	15,2	7,4	10,0	7,4	25,0	10,5	9,9	9,9	9,4
Inosina (μmol/l)	1,4	1,2	1,8	1,6	2,5		2,3		0,6	1,0	0,3	0,8
Hipoxantina (μmol/l)	8,3	6,2	5,5	4,4	5,2		5,6		10,7	6,1	7,8	2,8
Xantina (μmol/l)	3,0	1,3	2,0	2,2	1,3		2,0		1,9	2,2	3,1	2,1
Orina												
Creatinina (mg/24 h y 1,73 m ²)	726	925	801	992	524				1.047	587	1.800	
Ácido úrico (mg/24 h y 1,73 m ²)	1.548	2.567	2.544	2.030	557				1.766	2.128	2.105	
Urato/creatinina (mg/mg)	2,13	2,78	3,18	2,05	1,06		2,95	2,54	1,69	3,63	1,17	4,40
Hipoxantina (μmol/g Cr)	221	542	449	141	1.165	1.230	482		619	444	204	486
Xantina (μmol/g Cr)	91	265	165	56	536	533	239		197	90	101	180

Para calcular la concentración plasmática de creatinina (Cr) en μmol/l, multiplicar por 88,4; concentración plasmática de uratos en μmol/l, multiplicar por 59,5; excreción urinaria de creatinina en mmol/24 h, multiplicar por 8,84; excreción urinaria de ácido úrico en mmol/24 h, multiplicar por 5,59.

similar, la excreción renal de ácido úrico, hipoxantina y xantina se hallaron muy incrementadas. Así, la eliminación de ácido úrico fue en todos los casos superior a la de creatinina (cociente úrico/creatinina mayor de 1). Los parámetros del metabolismo de las purinas fueron similares en los enfermos con síndrome de Lesch-Nyhan y en los pacientes con síndrome de Kelley-Seegmiller. Estos datos sugieren una extraordinaria sobreproducción de purinas en todos los enfermos con deficiencia de HGPRT. La excreción renal de ácido úrico y de hipoxantina se hallaron inversamente relacionadas con la edad de los pacientes ($r = 0,569$ y $r = 0,610$, respectivamente; $p < 0,01$).

Para examinar si este aumento de la producción de purinas se debía a un incremento de la degradación de nucleótidos de adenina, se determinó la excreción de radiactividad urinaria tras la administración de adenina [8-¹⁴C] en 7 enfermos (cuatro

TABLA 3
Comparación del metabolismo de purinas en pacientes con deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT), sujetos normales y pacientes con gota primaria por infraexcreción renal de ácido úrico

	Diferencia de HGPRT (n = 12)	Controles (n = 20)	Gota primaria (n = 41)
Plasma			
Creatinina (mg/dl)	0,8 ± 0,3	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2
Uratos (mg/dl)	10,8 ± 5,0 ^a	5,1 ± 1,0	7,6 ± 1,5 ^b
Hipoxantina (μmol/l)	6,3 ± 2,2 ^a	2,2 ± 1,1	4,1 ± 2,3 ^b
Xantina (μmol/l)	2,1 ± 0,6 ^a		1,1 ± 0,6 ^b
Orina		0,7 ± 0,2	
Ácido úrico (24 mg/24 h y 1,73 m ²)	1,906 ± 645 ^a	446 ± 86	418 ± 160
Urato/creatinina (mg/mg)	2,51 ± 1,02 ^a	0,30 ± 0,05	0,30 ± 0,09
Hipoxantina (μmol/g Cr)	544 ± 356 ^a	47 ± 14	29 ± 18 ^b
Xantina (μmol/g Cr)	223 ± 167 ^a	29 ± 9	17 ± 12 ^b

Para calcular la concentración plasmática de creatinina (Cr) en μmol/l, multiplicar por 88,4; concentración plasmática de uratos en μmol/l, multiplicar por 59,5; excreción urinaria de ácido úrico en mmol/24 h, multiplicar por 5,59; excreción urinaria de creatinina en mmol/24 h, multiplicar por 8,84.

^a $p < 0,01$ con respecto a sujetos control y pacientes con gota primaria.

^b $p < 0,01$ con respecto a sujetos control.

con síndrome de Lesch-Nyhan y dos con

síndrome de Kelley-Seegmiller). Los 6 enfermos evidenciaron un marcado incremento de la excreción de radiactividad urinaria (18,9 ± 4,6% de la dosis de radiactividad administrada) en comparación con la eliminación de 10 sujetos normales (5,0 ± 1,3%) (fig. 3). Las concentraciones plasmáticas y eliminación urinaria de purinas se hallaron significativamente más elevadas en los pacientes con deficiencia de HGPRT que en los normales y con gota por infraexcreción renal de ácido úrico (tabla 3).

Estudios genéticos

El estudio genético del paciente 2 con síndrome de Kelley-Seegmiller permitió detectar una mutación concreta en la posición 16680 del gen de la HGPRT. Esta mutación se localizó en el exón 3. Una guanina, normalmente presente en esa posición, ha sido reemplazada por una timina (fig. 4). Esta mutación determina la sustitución del aminoácido glicina por valina en la posición 71 de la cadena polipeptídica de la enzima HGPRT y se ha denominado HGPRT^{Madrid}. El análisis familiar demostró que la madre era heterocigota para esta mutación, ya que presentaba el

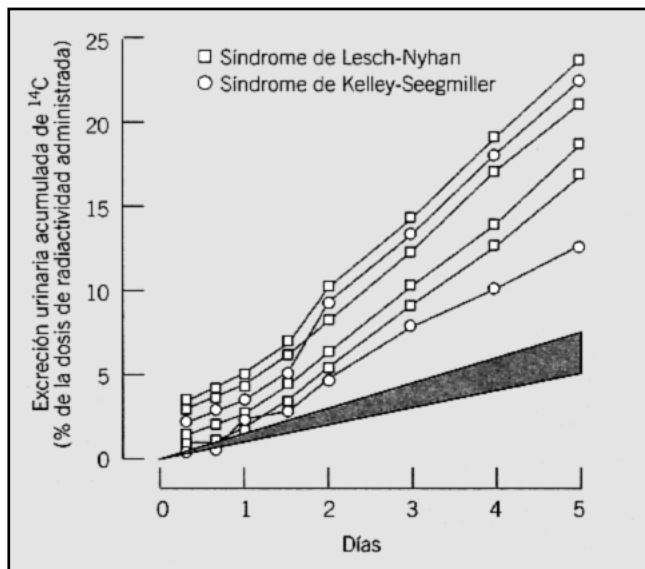


Fig. 3. Eliminación urinaria de radiactividad tras la administración intravenosa de adenina [8-¹⁴C]. Cinco días después de la infusión de adenina [8-¹⁴C], 6 pacientes con deficiencia de HGPRT (cuatro con síndrome de Lesch-Nyhan [□] y dos con síndrome de Kelley-Seegmiller [○] mostraron una excreción de radiactividad muy superior a la de los sujetos normales (área sombreada).

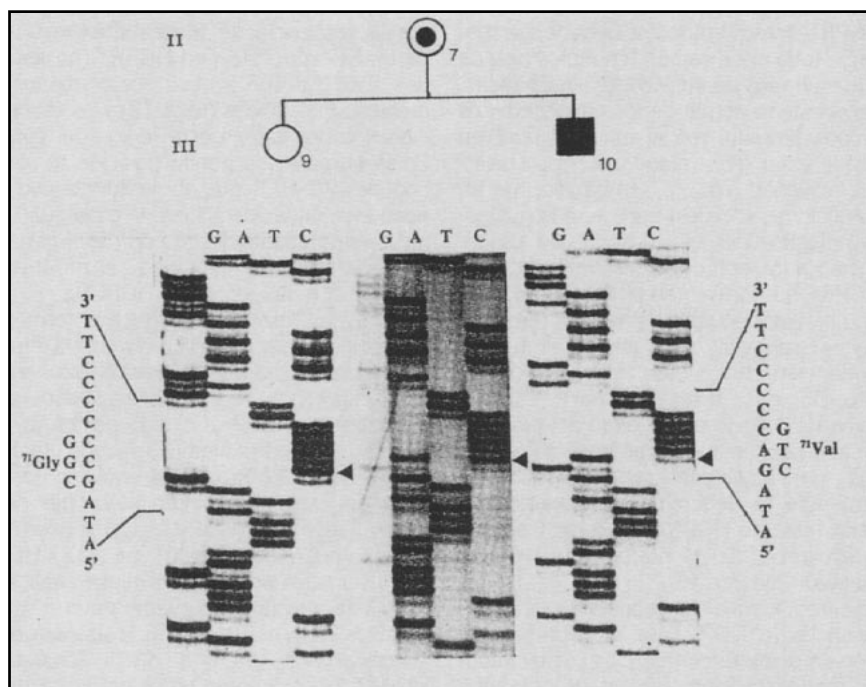


Fig. 4. Árbol familiar y análisis de secuenciación del ADN en la hermana, madre y un paciente con síndrome de Kelley-Seegmiller. En la posición 16680 del exón 3 se aprecia la sustitución de una guanina por timina (flechas). Esta mutación determina la sustitución del aminoácido glicina por valina (HGPRT^{Madrid}). Los números romanos indican la generación familiar; los círculos representan a las mujeres y el cuadrado, al caso índice; el punto negro dentro del círculo significa que la madre es portadora del gen mutante.

alelo normal y el alelo mutante. La mutación no se encontró en la hermana del paciente y tampoco se evidenciaron otras mutaciones en los demás exones del gen que codifica la enzima HGPRT.

Discusión

Los resultados indican que la deficiencia de HGPRT cursa con un síndrome clínico muy heterogéneo, condiciona un extraordinario aumento de las concentraciones de hipoxantina y de xantina en plasma y orina y puede deberse a una mutación concreta del gen que codifica la síntesis de la enzima (HGPRT^{Madrid}). Las características clínicas del síndrome de Lesch-Nyhan son bien conocidas por la singularidad de sus manifestaciones neurológicas. Sin embargo, la clínica del síndrome de Kelley-Seegmiller se conoce de forma menos precisa, por ser muy heterogéneo en su expresividad neurológica. A este desconocimiento puede contribuir la rareza de esta deficiencia enzimática²⁹ y su publicación como notas clínicas dispersas. Así, en España se han descrito como casos clínicos aislados 9 pacientes con deficiencia de HGPRT (cinco con el síndrome de Lesch-Nyhan y cuatro con el síndrome de Kelley-Seegmiller), no inclui-

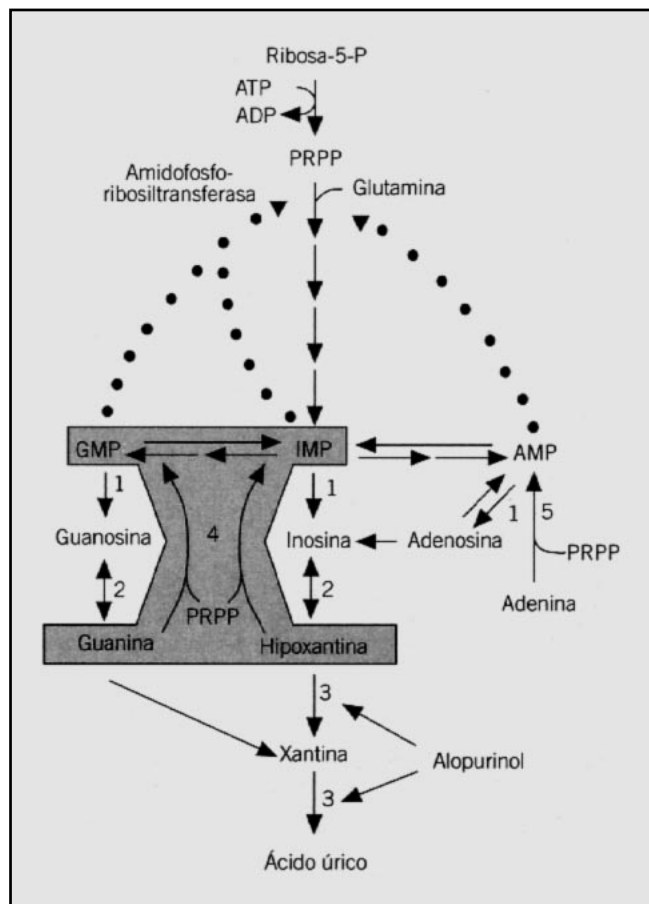


Fig 5 Síntesis y catabolismo de los nucleótidos purínicos. La homeostasis de los nucleótidos purínicos se mantiene gracias a procesos metabólicos interdependientes. La síntesis de purinas de novo se realiza a partir de precursores no purínicos. La disponibilidad de fosforribosilpirofosfato (PRPP) es limitante de la síntesis de purinas de novo. El catabolismo de los nucleótidos purínicos se efectúa por la acción de las enzimas 5'-nucleotidasa (1), fosforilasa de los nucleótidos purínicos (2), y xantina oxidasa (3) En el ser humano, el producto final de la degradación de nucleótidos purínicos es el ácido úrico. La reutilización de purinas es catalizada por las enzimas hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) (4) y adenina fosforribosiltransferasa (5). Estas enzimas posibilitan la conversión de las bases purínicas a sus respectivos nucleótidos (IMP, GMP y AMP). La deficiencia de HGPRT impide una adecuada reutilización de hipoxantina y de guanina (área sombreada) y estas bases púricas son oxidadas a ácido úrico. La síntesis de purinas de novo se estimula para compensar la deficiente síntesis de nucleótidos a partir de la reutilización de hipoxantina y de guanina. Además, el PRPP no consumido en la reacción canalizada por la HGPRT puede contribuir al aumento de la síntesis de purinas de novo. El alopurinol reduce la síntesis de ácido úrico al inhibir la enzima xantina oxidasa. Las líneas de puntos indican la acción inhibitoria que ejercen los nucleótidos GMP, IMP y AMP sobre la enzima amidofosforribosiltransferasa.

TABLA 4
Mutaciones descritas en la región rica en guanina del exón 3 del gen que codifica la enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT)³

Mutación	Aminoácidos			
	69	70	71	72
HGPRT ^{Normal}	K AAG	G GGG	G GGG	Y TAT
HGPRT ^{Yale}	AAG	G GGG	R CGC	TAT
HGPRT ^{New Haven}	AAG	G GAG	G GGC	TAT
HGPRT ^{Utrecht}	AAG	R AGG	G GGC	TAT
HGPRT ^{Madrid}	AAG	G GGG	V GTC	TAT

Se indican los tripletes de bases (codones) que codifican los aminoácidos 69 a 72 de la enzima HGPRT normal y las mutaciones descritas en esta región del ADN. El gen de la enzima HGPRT^{Madrid} se diferencia del normal en que en la posición 16680 del gen una guanina ha sido sustituida por una timina; este hecho determina que el aminoácido glicina sea sustituido por el aminoácido valina en la posición 71 de la cadena polipeptídica. K: lisina; G: glicina; Y: tirosina; R: arginina; E: ácido glutámico; V: valina.

dos en la presente serie³⁰⁻³⁸. En los últimos 8 años los autores han podido asistir a 12 enfermos con deficiencia de HGPRT, lo que les permite ofrecer una visión más global de la expresión y clínica de este defecto enzimático. En contraposición con la homogeneidad clínica que presentaban los 8 enfermos con síndrome de Lesch-Nyhan incluidos en esta serie, los 4 pacientes con síndrome de Kelley-Seegmiller evidenciaron todo un espectro de manifestaciones neurológicas. Al igual que la mayoría de los enfermos con síndrome de Kelley-Seegmiller⁴, uno de los pacientes tan sólo padecía gota (tabla 1). En el otro lado del espectro cabe ubicar a 2 enfermos (pacientes 2 y 4) con importante retraso psicomotor, similar al del Primer paciente descrito con deficiencia de HGPRT^{38,39} y que no presentaban los signos de automutilación que describieron Lesch y Nyhan³ en sus pacientes. Entre estas dos expresiones clínicas se puede situar al paciente 1 de esta serie con síndrome de Kelley-Seegmiller y un cuadro neurológico leve (discreto retraso mental y distonía). Se ha postulado que la gravedad del cuadro neurológico asociado a la deficiencia de HGPRT podría estar relacionada con una actividad enzimática residual⁴. Esta hipótesis se apoya en que en el ser humano la actividad HGPRT es máxima en los ganglios basales del cerebro⁴, y en que se ha encontrado una relación inversa entre la gravedad de los síntomas neurológicos y la actividad HGPRT en fibroblastos intactos⁴⁰. De ahí que el síndrome de Lesch-Nyhan también se denomine deficiencia completa de HGPRT y el síndrome de Kelley-Seegmiller, deficiencia parcial de HGPRT. Sin embargo, se han descrito pacientes con una actividad HGPRT moderadamente reducida y fenotipo característico del síndrome de Lesch-Nyhan⁴¹ y enfermos con actividad HGPRT indetectable sin manifestaciones neurológicas⁴². También se ha descrito un enfermo con síndrome de Lesch-Nyhan que presentaba inteligencia normal para su edad⁴³. Los resultados de la presente serie tampoco apoyan que la actividad HGPRT eritrocitaria permita clasificar a los pacientes en un determinado fenotipo: todos los enfermos de esta serie tenían una actividad enzimática HGPRT similar pero muy diferentes manifestaciones neurológicas (tabla 1). Es probable que el eritrocito no refleje correctamente la actividad HGPRT del sistema nervioso central y, teniendo en cuenta que la manifestación clínica inicial de muchos enfermos con deficiencia de HGPRT consiste en un retraso psicomotor, se debería investigar qué tejido es el más adecuado para conocer las manifestaciones neurológicas que pueden presentar los pacientes más jóvenes con deficiencia de HGPRT. Hasta entonces, debería cuestionarse toda clasificación fenotípica basada en resultados de actividades enzimáticas. En el estado actual de los

nocimientos y considerando que el fenotipo también puede estar determinado por muy diversas variables (p. ej., embarazo, parto, condiciones sociales) parece más razonable diagnosticar el síndrome de Lesch-Nyhan a los enfermos con deficiencia de HGPRT que presenten el fenotipo descrito por estos autores y el síndrome de Kelley-Seegmiller a los pacientes que no evidencien todas las manifestaciones neurológicas referidas por Lesch y Nyhan³. Cuando por la edad del enfermo no sea posible aventurar la evolución de sus manifestaciones neurológicas⁴⁴, es preferible la denominación genérica de deficiencia de HGPRT, en espera de que la evolución clínica posibilite una mayor precisión diagnóstica.

La característica más constante de la deficiencia de HGPRT es la sobreproducción de ácido úrico (fig. 5) y sus eventuales manifestaciones clínicas de nefrolitiasis y gota^{17,45}. Los resultados de este estudio contribuyen a un mejor conocimiento del mecanismo fisiopatológico que determina la sobreproducción de ácido úrico en la deficiencia de HGPRT. Así, se ha encontrado un llamativo aumento de las concentraciones plasmáticas y excreción urinaria de hipoxantina y de xantina, lo que sugiere un marcado incremento de la degradación de nucleótidos purínicos. Además, la elevada eliminación de radiactividad urinaria refleja un gran aumento del catabolismo de los nucleótidos de adenina. En la deficiencia de HGPRT, la virtual ausencia de esta enzima ocasiona que estas bases purínicas no pueden reutilizarse para la síntesis de nucleótidos, lo que determina una mayor disponibilidad de los sustratos hipoxantina y xantina para su oxidación por la enzima xantina oxidasa y producción de ácido úrico (fig. 5). Estos resultados coinciden con otras observaciones que han empleado la misma metodología (HPLC) para cuantificar hipoxantina y xantina en plasma de pacientes con deficiencia de HGPRT^{46,47} y permiten comprender mejor por qué este defecto enzimático condicione una excesiva síntesis de ácido úrico que puede normalizarse con la administración de alopurinol. Este estudio también describe una mutación concreta en el gen de la enzima o HGPRT de un paciente con el síndrome de Kelley-Seegmiller. La mutación (sustitución de guanina por timina, HGPRT_{Madrid}) se localizó en el exón 3, donde se han descrito diversas mutaciones (banco de datos EMBL, número de acceso M26434); HGPRT_{Yale}⁴⁸, HGPRT_{New Haven}⁴⁹ y HGPRT_{Utrecht} (Bouwens-Rombouts et al, comunicación personal). La tabla 4 resume la secuencia de nucleótidos de una parte del exón 3 del gen HGPRT (posiciones 16673 a 16684) con sus correspondientes aminoácidos (69 a 72) y las mutaciones conocidas en esta región del gen. En la primera y segunda posición de los codones 70 y 71, que normalmente codifi-

can el aminoácido glicina, la base guanina ha sido sustituida, lo cual da lugar a una defectuosa actividad enzimática HGPRT. En las enzimas HGPRT_{Yale}^{New Haven} y HGPRT_{Utrecht} correspondientes a enfermos con el síndrome de Lesch-Nyhan, la mutación determina que el aminoácido neutro glicina (G) no se incorpore a la cadena polipeptídica y sea sustituido por el aminoácido básico arginina (R) o ácido glutámico (E). Por contra, en el enfermo descrito en este trabajo con síndrome de Kelley-Seegmiller (HGPRT_{Madrid}), un aminoácido neutro, glicina (G), ha sido sustituido por otro aminoácido neutro, valina (V). Esta sustitución puede determinar cambios muy marcados en la estructura secundaria y terciaria de la enzima HGPRT_{Madrid}⁵⁰, si bien no es posible establecer una correlación entre dichos cambios y la actividad enzimática, ya que la estructura tridimensional de la enzima todavía no se conoce⁵¹. Es posible que a diferencia de las enzimas HGPRT_{Yale}^{New Haven} y HGPRT_{Utrecht}, la mutación observada en la enzima HGPRT_{Madrid} determine un cambio menos acentuado en la estructura tridimensional de la misma y que pueda explicar la menor gravedad de las manifestaciones neurológicas asociadas.

Agradecimiento

Los autores agradecen la colaboración de los Dres. Gómez Villa y Castroviejo (pacientes 1, 2 y 3), Hernández Nieto (paciente 4), Castroviejo (paciente 5), Gallego (paciente 6), Román y Picó (paciente 7) y Marín (paciente 8), por haberles facilitado el estudio de los enfermos con síndrome de Lesch-Nyhan, y a los Dres. Andrés y Praga (paciente 1), Garzo y Pérez Sotelo (paciente 2), Fernández de Lys y Benito (paciente 3) y Gayoso (paciente 4), por el estudio de los enfermos con síndrome de Kelley-Seegmiller. Agradecen la ayuda técnica de la Dra. Teresa Ramos, Javier Díez y M.^a Paz Canencia; del Servicio de Dietética, y de los(as) enfermeros(as) del Servicio de Medicina Interna por sus cuidados con los enfermos hospitalizados. Agradecen la valiosa colaboración de Mrs. Anne G.M. Bouwens-Rombouts, Marie-Jose H. van den Boogaard, Raoul C.M. Hennekam y Marcel G.J. Tilanus, del laboratorio de DNA del Hospital Universitario de Utrecht, Holanda, por la realización del estudio genético. El Dr. Jesús Molano supervisó la redacción de estos estudios. Este trabajo ha sido financiado con una Ayuda de la Fundación Caja de Madrid y del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS, 92/0622).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stout JT, Caskey CT. Hypoxanthine phosphoribosyltransferase deficiency: the Lesch-Nyhan syndrome and gouty arthritis. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The Metabolic Basis of Inherited Disease. (6.^a ed.). Nueva York: McGraw Hill, 1989; 1.007-1.028.
2. Sorensen LB. Mechanism of excessive purine

- biosynthesis in hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Clin Invest* 1970; 49: 968-978.
3. Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 1964; 36: 561-570.
 4. Kelley WN, Greene ML, Rosenbloom FM, Henderson JF, Seegmiller JE. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in gout. *Ann Intern Med* 1969; 70: 155-206.
 5. Ogasawara N, Kashiwamata S, Oishi H, Hara K, Wanatabe K, Miyazaki S et al. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) deficiency in a girl. *Adv Exp Med Biol* 1984; 165A: 13-18.
 6. Rosenberg D, Monnet P, Mabelle JL, Colombel M, Salle B, Bovier-Lapierre M. Encephalopathie avec troubles du métabolisme des purines. *Presse Med* 1968; 76: 2.333-2.336.
 7. Mizuno T, Segawa M, Kurumada T, Maruyama H, Onisawa J. Clinical and therapeutic aspects of the Lesch-Nyhan syndrome in Japanese children. *Neuropediatr* 1970; 2: 38-52.
 8. Müller MM, Sternberger H. Biochemische und immunologische untersuchungen der hypoxanthin-guaninephosphoribosyltransferase in den erythrozyten von Lesch-Nyhan patienten. *Weiner Klin Wochenschr* 1974; 86: 127-131.
 9. Bakay B, Nissinen E, Sweetman L, Francke U, Nyhan WL. Utilization of purines an HPRT variant in an intelligent, nonmutative patient with features of the Lesch-Nyhan syndrome. *Pediatr Res* 1979; 13: 1.365-1.370.
 10. Shaltiel A, Katzuni E, Boer P, Zoref-Shani E, Sperling O. Lesch-Nyhan syndrome in an arab family. *Isr J Med Sci* 1981; 17: 1.169-1.173.
 11. Emmerson BT, Thompson L. The spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) deficiency. *Q J Med* 1973; 42: 423-440.
 12. Christie R, Bay C, Kaufman IA, Bakay B, Borden M, Nyhan WL. Lesch-Nyhan disease: Clinical experience with nineteen patients. *Dev Med Child Neurol* 1982; 24: 293-306.
 13. Watts RWE, Spellacy E, Gibbs DA, Allsop J, McKeran RO, Slavín GE. Clinical post-mortem, biochemical and therapeutic observations on the Lesch-Nyhan syndrome with particular reference to the neurological manifestations. *Q J Med* 1982; 51: 43-78.
 14. Kaufman JM, Greene ML, Seegmiller JE. Urine uric acid to creatinine ratio: a screening test for inherited disorders of purine metabolism. *J Pediatr* 1968; 73: 583-592.
 15. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JI, McCarty DJ, Yü TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895-900.
 16. Puig JG, Mateos FA, Jiménez ML, Ramos TH. Renal excretion of hypoxanthine and xanthine in primary gout. *Am J Med* 1988; 85: 533-537.
 17. Edwards NL, Recker D, Fox IH. Overproduction of uric acid in hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. Contribution by impaired purine salvage. *J Clin Invest* 1979; 63: 922-930.
 18. Mateos FA, Puig JG, Jiménez ML, Fox IH. Hereditary xanthinuria. Evidence for enhanced hypoxanthine salvage. *J Clin Invest* 1987; 79: 847-852.
 19. Puig JG, Michán AD, Jiménez ML, Pérez de Ayala C, Mateos FA, Capitán CF et al. Female gout. Clinical spectrum and uric acid metabolism. *Arch Intern Med* 1991; 151: 726-732.
 20. Miller SA, Dyles DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 1.215.
 21. Gibbs RA, Nguyen PN, Edwards A, Civitello AB, Caskey CT. Multiple DNA deletion detection and exon sequencing of the hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase gene in Lesch-Nyhan families. *Genomics* 1990; 7: 235-244.
 22. Melton DW, Konecki DS, Brennand J, Caskey CT. Structure, expression and mutation of the hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 2.147-2.151.
 23. Pascual-Castroviejo I, Vélez A, García Puig J, López Jiménez M. Síndrome de Lesch-Nyhan con déficit total de la enzima HPRT. *Neurología* 1986; 1: 44-45.
 24. Hernández Nieto L, Nyhan WL, Page T, Cubillo Ferreira G, Rodríguez Fernández M, González Gardía T et al. Síndrome de Lesch-Nyhan: nueva variante con actividad de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) superior a la de la enfermedad clásica y detección del rasgo heterocigoto en los hematíes de la portadora. *Med Clin (Barc)* 1985; 84: 68-71.
 25. García Puig J, López Jiménez M, Mateos Antón F. Déficit de hipoxantina fosforribosiltransferasa (HPRT). *Med Clin (Barc)* 1985; 85: 300-301.
 26. Mateos Antón F, García Puig J, Ramos Hernández T, López Jiménez M, Romera Menoyo N. Diagnóstico prenatal del síndrome de Lesch-Nyhan. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 624-627.
 27. Andrés A, Praga M, Ruloipe LM, Martínez JM, Millet VG, Bello I et al. Partial deficit of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase presenting as acute renal failure. *Nephron* 1987; 46: 179-181.
 28. Jankovic J, Orman J. Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics, and other dyskinesias. *Neurology* 1988; 38: 391-394.
 29. Yü TF, Balis ME, Krenitsky TA, Dancis J, Silvers DN, Elion GB et al. Rarity of X-linked partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in a large gouty population. *Ann Intern Med* 1972; 76: 255-264.
 30. Peralta A, Gracia J, Fontán R. Aportaciones al conocimiento de la hiperuricemia familiar: a propósito de una observación. *Bol Soc Pediatr Madr R Centr* 1968; 15: 3-19.
 31. González T. Coreo-atetosis congénita y gota. *Rev Clin Esp* 1968; 109: 348-351.
 32. Balcells-Gorina A, Moreno de Vega V, Fernández J. Gota y encefalopatía congénitas por deficiencia parcial de HG-PRTasa (forma minor del síndrome de Lesch-Nyhan). *Med Clin (Barc)* 1970; 55: 427-434.
 33. Rapado A, Díaz Curiel M, López García A, Castrillo JM, Ruiz Palomo F. Defecto parcial de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa y enfermedad de Berger en un gotoso joven. *Rev Clin Esp* 1977; 147: 85-88.
 34. Carmena R, Nyhan WL, Ascaso J, Bakay B, Soriano J, Teban J. Enfermedad de Lesch-Nyhan: contribución a su estudio y presentación de un nuevo caso. *Med Clin (Barc)* 1982; 78: 59-64.
 35. Ferrández A, Mayayo E, Nyhan WL, Bakay E. Observación de un paciente con síndrome de Lesch-Nyhan por déficit total de HGPRT y actividad normal de las hembras de la familia. *An Esp Pediatr* 1982; 17: 60-64.
 36. Lartigau MT, Martínez A, Bakay B, Page T, Nyhan WL. la enfermedad de Lesch-Nyhan estudiada en fibroblastos intactos. *An Esp Pediatr* 1983; 18: 394-398.
 37. Rapado A, Acosta A, Herrera JI, Muñoz A. Gota juvenil en gemelos como defecto parcial en hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT). *Rev Esp Reumatol* 1984; 11: 153-154.
 38. Ortega Martos L, Martínez-Cañavate Burgos A, Pedrero Vera J, Azcon González P, Díaz Molina M, Fernández Ortiz B. Enfermedad de Lesch-Nyhan: a propósito de una observación. *Arch Pediatr* 1987; 38: 41-47.
 39. Catel W, Schmidt J. Über familiäre gichtische diathese in verendung mit zerebralen und renalem symptomen bei enem kleinkind. *Dtsch Med Wochenschr* 1959; 84: 2.145-2.147.
 40. Page T, Bakay B, Nissinen E, Nyhan WL. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase variants: correlation of clinical phenotype with enzyme activity. *J Inherited Metab Dis* 1981; 4: 203-206.
 41. Rijksen G, Staal GEJ, Van der Vliet MJM. Partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency with full expression of the Lesch-Nyhan syndrome. *Hum Genet* 1981; 57: 39-47.
 42. De Bruyn CHMM. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *Hum Genet* 1976; 31: 127-150.
 43. Scherzer AL, Ilson JB. Normal intelligence in the Lesch-Nyhan syndrome. *Pediatrics* 1969; 44: 116-120.
 44. Hatanaka T, Higashino H, Woo M, Yasuhara A, Sugimoto T, Kobayashi Y, Lesch-Nyhan syndrome with delayed onset of self-mutilation: hyperactivity of interneurons at the brainstem and blink reflex. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 184-187.
 45. Puig JG, Jiménez ML, Mateos FA, Fox IH. Adenine nucleotide turnover in hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency: evidence for an increased contribution of purine biosynthesis *de novo*. *Metabolism* 1989; 38: 410-418.
 46. Simmonds HA, Cameron JS, Morris GS, Davies PM. Allopurinol in renal failure and the tumor lysis syndrome. *Clin Chim Acta* 1986; 160: 189-195.
 47. López Jiménez M, García Puig J, Mateos Antón F, Ramos Hernández T, Pascual Castroviejo I, Ortiz Vázquez J. Transporte de purinas a través de la barrera hemoatoencefálica en la deficiencia de hipoxantina fosforribosiltransferasa. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 167-170.
 48. Fujimori S, Davidson BL, Kelley WN, Palella TD. Identification of a single nucleotide change in the hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase gene (HGPRT) responsible for Lesch-Nyhan syndrome. *J Clin Invest* 1989; 83: 11-13.
 49. Davidson BL, Tarle SA, Palella TD, Kelley WN. Molecular basis of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in 10 subjects determined by direct sequencing of amplified transcripts. *J Clin Invest* 1989; 84: 342-346.
 50. Schulz GE. A critical evaluation of methods for prediction of protein secondary structures. *Ann Rev Biophys Chem* 1988; 17: 1-21.
 51. Sculley DG, Dawson PA, Beacham IR, Emmerson BT, Gordon RB. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency: analysis of HPRT mutations by direct sequencing and allele-specific amplification. *Hum Genet* 1991; 87: 688-692.