

Fisiopatología de las manifestaciones neurológicas en la deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa

R. Torres-Jiménez, F. Mateos-Antón, J. Arcas-Martínez,
I. Pascual-Castroviejo, J. García-Puig

THE PHYSIOPATHOLOGY OF NEUROLOGICAL SIGNS
IN HYPOXANTHINE-GUANINE PHOSPHORIBOSYLTRANSFERASE DEFICIENCY

Summary. Objective. *Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency is characterized by an increase in renal uric acid excretion, usually with hyperuricemia and may be associated with more or less important neurological symptoms. Based on a series of 20 patients from 16 Spanish families we propose that HPRT deficiency could be clinically classified in four different groups. In the more severe form (classic Lesch-Nyhan syndrome) HPRT deficiency is characterized by choreoathetosis, spasticity, mental retardation and compulsive self-mutilation behavior. The pathophysiology of the neurological symptoms remains unclear and there is no effective therapy. This review is intended to provide a research strategy for a better knowledge of the neurological pathophysiology of HPRT deficiency.* Development. *We have analyzed the knowledge on the neurological symptoms of HPRT deficiency. This knowledge comes from histopathological studies of the brains from Lesch-Nyhan patients, chemical studies of the cerebrospinal fluid, experimental animal models (pharmacologic and lesioning and genetic approaches), and human in vivo studies with positron-emission tomography.* Conclusions. *The observed findings suggest that the neurological symptoms of Lesch-Nyhan syndrome could be related with the neonatal neuronal and/or dopaminergic terminations damage. This damage could be due to lost or reorganization of dopaminergic system, and is associated with a reduced dopamine levels and with hypersensitivity of the D1 subclass dopamine receptors [REV NEUROL 1998; 27: 1050-4].*

Key words. Dopamine. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase. Review.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) es un grave trastorno del metabolismo de las purinas que desde el punto de vista clínico se caracteriza por una elevada excreción de ácido úrico, generalmente asociada a hiperuricemia, y que se suele acompañar de síntomas neurológicos de gravedad variable [1-3].

El trastorno del metabolismo de las purinas es secundario a la deficiente utilización de hipoxantina (por la enzima HPRT) para formar IMP (Fig. 1). Como resultado, la hipoxantina no transformada en IMP es catabolizada a xantina por la enzima xantina oxidasa. Además, en la deficiencia de HPRT se produce una exacerbada síntesis *de novo* de las purinas [4,5] (Fig. 1). Este hecho es consecuencia de la falta de inhibición de la enzima amidotransferasa por los mononucleótidos IMP y GMP, y de la mayor disponibilidad de fosforribosilpirofosfato (PRPP) que no se consume en la vía de reutilización por la enzima HPRT-deficiente. La excreción elevada de ácido úrico en orina se acompaña en casi todos los casos de hiperuricemia. La severidad del trastorno del metabolismo de las purinas no está en relación con la gravedad del defecto enzimático. La hiperuricemia puede dar lugar a las complicaciones típicas renales (cristaluria, nefrolitiasis, nefropatía obstructiva) o articulares (artritis, tofos). La presencia de estas complicaciones, secundarias a la alteración del metabolismo de las purinas,

debe relacionarse con la precocidad del diagnóstico y la instauración de un tratamiento adecuado. El tratamiento con inhibidores de la xantina oxidasa ayuda a controlar la hiperuricemia e hiperuricosuria e impide la aparición de estas complicaciones.

Los síntomas neurológicos que acompañan al déficit de HPRT son muy variables y parecen estar relacionados con la gravedad del defecto enzimático [6]. En el hospital La Paz de Madrid hemos estudiado a 20 pacientes, pertenecientes a 16 familias españolas con déficit de HPRT. Según esta experiencia, los pacientes con deficiencia de HPRT se podrían clasificar en cuatro grupos atendiendo a la severidad de su afectación neurológica (Tabla I). La gravedad de los síntomas neurológicos parece corresponderse con la afectación enzimática. Los métodos de que disponemos para valorar el grado de afectación enzimática son: a) Determinación de la actividad enzimática en lisado de eritrocitos; b) Determinación de la actividad enzimática en células intactas (Fig. 2), que es más sensible que la técnica anterior y nos permite valorar mejor si existe cierta actividad HPRT residual, y c) Análisis de la mutación responsable del defecto enzimático. Una vez caracterizada la mutación responsable del defecto enzimático en un determinado paciente o familia, puede estimarse la repercusión teórica que una mutación determinada induce sobre la proteína, sobre su tamaño y sobre su función. Por ejemplo, las mutaciones que afectan al tamaño de la proteína suelen asociarse a un grado más severo de afectación neurológica que las mutaciones que no comprometen el tamaño de la proteína. El gen de la HPRT se localiza en el cromosoma X [7] y su secuencia es conocida, lo que nos permite analizarlo para determinar la mutación responsable del defecto enzimático. Hasta el momento, hemos caracterizado la mutación responsable del defecto enzimático en 11 familias españolas (Tabla II). Algunas de estas mutaciones han sido ya descritas en la literatura publicada [8-10]. El conocimiento de la mutación responsable de la deficiencia de HPRT tiene una gran trascendencia pronóstica y como herramienta de diagnóstico en las mujeres portadoras del defecto. Tan sólo un 30% de los pacientes con déficit de HPRT son resultado de una mutación es-

Recibido: 06.07.98. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 08.08.98.

Servicios de Bioquímica Clínica, Medicina Interna y Neuropediatría. Hospital La Paz. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Juan García Puig. Costa Brava, 23, 3.º D. E-28034 Madrid. Fax: +34 91358 3717.

Agradecimientos: A los Dres. Santiago Rodríguez de Córdoba y Santiago Lamas por sus comentarios y opiniones sobre la deficiencia de HPRT.

Este trabajo ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS, 97/0456).

© 1998, REVISTA DE NEUROLOGÍA

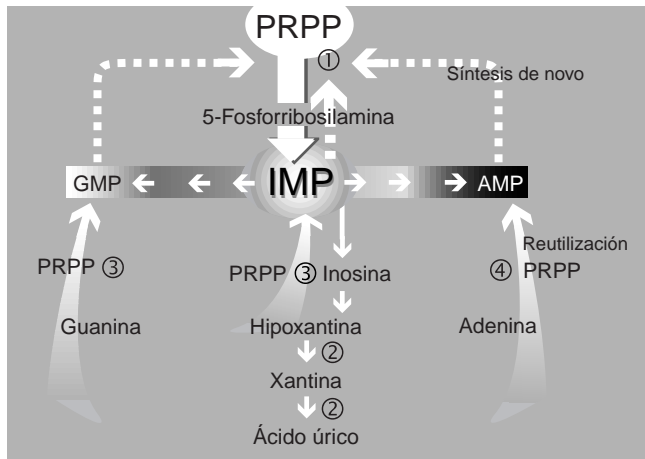


Figura 1. Esquema simplificado del metabolismo de las purinas. Se muestran únicamente las vías metabólicas a las que se hace referencia en esta revisión. 1) fosforribosilpirofosfato amidotransferasa; 2) xantina oxidasa; 3) hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa, y 4) adenina fosforribosiltransferasa. Las líneas de puntos indican el efecto inhibitorio que ejercen los nucleótidos purínicos sobre la enzima fosforribosilpirofosfato amidotransferasa.

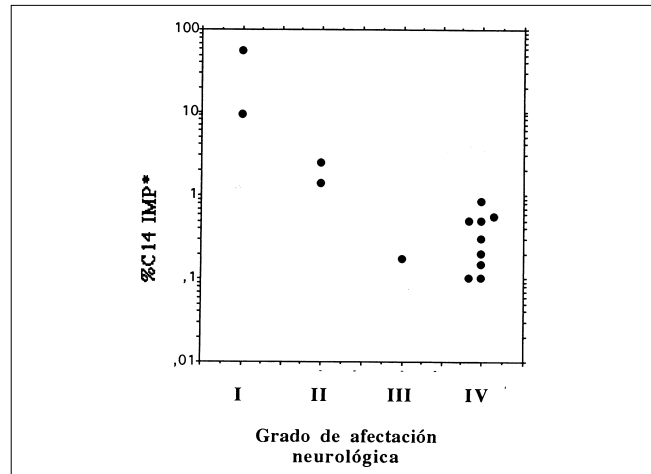


Figura 2. Correlación entre los síntomas neurológicos y la actividad enzimática HPRT en eritrocito intacto. La actividad enzimática HPRT en eritrocito intacto se expresa como el porcentaje de C¹⁴ hipoxantina transformado en C¹⁴ IMP tras 40 mn de incubación [12]. Los cuatro grados de afectación neurológica se especifican en la tabla I. *: Porcentaje de transformación de C¹⁴ hipoxantina en C¹⁴ IMP.

pontánea. Por tanto, la mayor parte de los enfermos adquieren la enfermedad por herencia recesiva ligada al cromosoma X; de ahí la trascendencia del diagnóstico prenatal del defecto enzimático en una determinada familia [8,12].

La fisiopatología de la afectación neurológica en la deficiencia de HPRT no está del todo dilucidada. La sintomatología que presentan estos pacientes es típica de una lesión en los ganglios basales. Hasta ahora no se ha encontrado ningún tratamiento eficaz para estos síntomas por lo que el estudio de la relación entre el defecto enzimático y los síntomas neurológicos podría ser de ayuda para encontrar alguna opción terapéutica. En este trabajo revisamos el conocimiento actual de la afectación neurológica en la deficiencia de HPRT.

EXÁMENES ANATOMOPATOLÓGICOS

Las autopsias de pacientes con el síndrome de Lesch-Nyhan (SLN) no han demostrado ninguna alteración característica [13]. El cerebro es ligeramente más pequeño que los controles de similar edad pero no presenta alteraciones anatómicas evidentes. Los exámenes histológicos ordinarios del cerebro tampoco demuestran alteraciones características. Estos datos indican que la deficiencia de HPRT condiciona una anomalía cerebral de carácter funcional más que estructural.

PAPEL DEL ÁCIDO ÚRICO Y DE LAS OXIPURINAS

El ácido úrico podría ser neurotóxico pero su protagonismo en el

desarrollo de los síntomas neurológicos no es evidente. Algunos pacientes con hiperuricemias muy llamativas no presentan alteraciones neurológicas (grupo I) y los niveles de ácido úrico no están elevados en el líquido cefalorraquídeo (LCR). El alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa, desciende de manera significativa los niveles de ácido úrico pero no ejerce ningún efecto sobre los síntomas neurológicos [14,15].

Tabla I. Clasificación de la deficiencia de HPRT según los síntomas neurológicos y la alteración enzimática.

Afectación neurológica	Ausente (I)	Moderada (II)	Severa (III)	Lesch-Nyhan clásico (IV)
Retraso en el desarrollo psicomotor	Ausente	Discreto	Evidente	Grave
Espasticidad e hipertonia	Ausente	Leve	Moderada	Grave
Movimientos involuntarios y coreatetosis	Ausentes	Frecuentes pero de escasa intensidad. No impiden el cuidado personal	Frecuentes. Cuidado personal muy difícil	Constantes. Impiden el cuidado personal
Deambulacion	Normal	Solo, con dificultad	Con ayuda	Silla de ruedas
Actividades diarias	Independiente	Puede valerse solo	Necesita ayuda constantemente	Totalmente dependiente
Actividad HPRT en hemolisado ^a	(+)	(-)	(-)	(-)
Actividad HPRT en eritrocito intacto ^b	(+)	(+)	(-)	(-)
Tamaño de la proteína alterado ^c	(-)	(-)	(-)	(+,-)
	Mutaciones puntuales que no afectan al tamaño de la proteína	Mutaciones puntuales que no afectan al tamaño de la proteína	Mutaciones puntuales que no afectan al tamaño de la proteína	En 5 de 6 familias el tamaño de la proteína se halló alterado

^a La actividad HPRT en hemolisado se determinó mediante HPLC [11]. Se considera (-) cuando es < 0,001 nmol/h/mg Hb. ^b La actividad de HPRT en eritrocito intacto se determinó mediante el porcentaje de C¹⁴ hipoxantina transformada en C¹⁴ IMP [12]. Se considera (-) < 1%. ^c Las alteraciones de la proteína HPRT se deducen de la mutación caracterizada en el paciente a partir de la secuenciación del ADN genómico o del ADNc.

Tabla II. Mutaciones responsables del defecto enzimático caracterizadas en 11 familias españolas con déficit de HPRT.

Familia/ Denominación	Modificación del ADN genómico	Modificación ADNc	Alteración en la proteína
V: HPRT/ Almodovar	C 39837 por T Exón 7	C 508 por T	Arg 170 por codon de parada (TGA). Proteína 169 aas
B: HPRT/ Murcia	Delección AG 27907-08 Exón 4	Delección AG 333 y 334	Cambio de secuencia tras Ser 110. Codon 120 parada. Proteína 119 aas
PP: HPRT/ Sevilla	A 40031 por G Intrón G	Error de pro- cesamiento, supresión exón 8	Proteína de 182 aas sin exón 8
AD: HPRT/ Andorra	Delección exón 4	Delección exón 4	Proteína de 196 aas sin exón 4
H: HPRT/ Huelva	G 14871 por A Exón 2	G118 por A	Gly 40 por Arg. Tamaño normal
C: HPRT/ Cartagena	Inserción A en 34939 Exón 6	Inserción A en 405	Cambio de secuencia tras Asp135. Codon de parada en 138. Proteína 137 aas
Z2: HPRT/ Zaragoza2	Inserción GG en 14854 Exón 2	Inserción GG en 100	Cambio de secuencia tras Arg 34. Proteína de 41 aas
G: HPRT/ Madrid2	G16612 por A Exón 3	G143 por A	Arg 48 por His Proteína tamaño normal
S: HPRT [10]/ Madrid	G 16680 por T Exón 3	G 212 por T	Gly71 por Val Proteína tamaño normal
Z: HPRT Zaragoza	G 26678 por A Exón 5	G397 por A	Val 133 por Met Proteína tamaño normal
SA: HPRT [9]/ Salamanca	T14881 por G G14883 por A Exón 2	T128 por G G130 por A	Met 43 por Arg Asp 44 por Asn Proteína tamaño normal

Otras oxipurinas podrían actuar como neurotóxicos pero su papel tampoco parece muy relevante. En el LCR, los niveles de hipoxantina y xantina se han encontrado muy elevados [16] (cuatro veces superiores a los niveles normales). Así, en los pacientes con déficit de HPRT el contenido de oxipurinas es mayor en el LCR que en el plasma. Las concentraciones de oxipurinas en el LCR aumentan dos o tres veces con la administración de alopurinol, sin embargo esta circunstancia no empeora los síntomas neurológicos. Como ocurre con el ácido úrico, las oxipurinas también están muy elevadas en los pacientes con déficit parcial de HPRT y, sin embargo, estos enfermos no presentan afectación neurológica [14,15].

RELACIÓN ENTRE EL SISTEMA DOPAMINÉRGICO Y EL SÍNDROME DE LESCH-NYHAN

Primeros estudios en humanos: análisis post mórtem y de constituyentes del LCR

En 1981, Lloyd et al [17] realizaron un análisis post mórtem del cerebro de tres pacientes con SLN. Estos autores determinaron los

niveles de dopamina, ácido homovanílico y dopa decarboxilasa en los ganglios basales. En comparación con cerebros normales, el sistema dopaminérgico de los pacientes con SLN mostró una reducción notable en el núcleo caudado (disminución media, -33%), en el putamen (-11%), y en la sustancia negra (-71%). Este trabajo constituye el primer indicio de la implicación del sistema dopaminérgico en el SLN. La ausencia de lesiones anatomopatológicas evidentes motivó la hipótesis de que la lesión sería más funcional que estructural. Con posterioridad, los estudios de neurotransmisores en LCR de pacientes con SLN evidenciaron niveles descendidos de ácido homovanílico (metabolito de la dopamina) [18,19].

Otro dato acerca de la implicación del sistema dopaminérgico fue la mejoría que se apreció en la automutilación de uno de los dos pacientes tratados con un antagonista de los receptores de la dopamina [20]. Este hecho constituye la primera evidencia de una hipersensibilidad a la dopamina en los pacientes con SLN.

Modelos animales

Ante las dificultades que plantea el estudio del cerebro humano, se ha considerado muy importante disponer de un modelo animal en el que se reprodujeran los síntomas característicos del SLN, entre ellos la automutilación, y en el que se pudiera estudiar la fisiopatología del trastorno neurológico [21]. Se han desarrollado modelos animales con fármacos y mediante manipulación genética.

Modelos animales farmacológicos

Uno de los modelos más aproximados al SLN clásico se obtiene en ratas a las que se origina una lesión del sistema dopaminérgico en el período neonatal, bien quirúrgicamente o administrando intracisternalmente el neurotóxico 6-hidroxidopamina [22]. En condiciones basales, las ratas muestran trastornos del comportamiento (agresividad) y una deficiencia del control motor fino. Pero tras la administración de un agonista del receptor de la dopamina aparece un comportamiento automutilante. Este comportamiento parece depender de una hipersensibilidad al receptor de dopamina subclase D1.

En primates se han obtenido resultados semejantes. Tras la lesión unilateral del sistema dopaminérgico, y administración de agonistas del receptor de dopamina, se produce una estimulación de receptores D1 hipersensibles y aparece un comportamiento automutilante [23].

Manipulación genética

En 1987 se consiguieron los primeros ratones transgénicos HPRT deficientes por dos métodos distintos: selección de células embrionarias totipotenciales sin actividad HPRT y mediante inserción con un vector retroviral de una mutación sin sentido en el gen HPRT para que resultase inactivado [24,25].

Ambos tipos de ratones transgénicos carecen de actividad enzimática HPRT en los tejidos examinados pero no presentan ningún trastorno neurológico evidente. Entre las hipótesis postuladas para explicar este hecho se ha mencionado que los ratones tienen una respuesta fisiológica diferente a los humanos: los ratones son más dependientes de la actividad de la enzima adenina fosforribosiltransferasa (APRT) para la reutilización de las purinas que de la enzima HPRT. A favor de esta hipótesis se encuentra el hecho de que se ha obtenido un modelo animal del SLN mediante la administración de 9-etiladenina (inhibidor de APRT) a ratones transgénicos HPRT negativos [26]. En estos ratones aparece un comportamiento automutilante con tendencia a morderse [26].

En 1994, Jinnah et al [27] encontraron en ratones transgénicos (HPRT-negativos) un defecto específico del sistema dopaminérgico en los ganglios basales. Este defecto parece originarse en los dos primeros meses del desarrollo posnatal y se caracteriza por una disminución de los niveles de dopamina y tiroxina hidroxilasa [27]. Por tanto, los estudios en modelos animales parecen confirmar que la deficiencia de HPRT puede causar lesiones en el sistema dopaminérgico en períodos tempranos del desarrollo y que dichas lesiones condicionan una hipersensibilidad de los receptores de la dopamina que podría estar relacionada con el comportamiento automutilante característico del SLN.

Estudios en humanos

En 1996, y gracias a la tomografía de emisión de positrones (PET), se ha podido estudiar in vivo el sistema dopaminérgico de los enfermos con el SLN. Dos grupos de investigadores diferentes han empleado esta metodología llegando a conclusiones parecidas [28,29]. Ernst et al [28] estudiaron en 12 pacientes con SLN y 15 sujetos controles la acumulación presináptica de F^{18} fluorodopa, un análogo de la dopa que es transportado a las neuronas presinápticas, transformado por la enzima dopa decarboxilasa en F^{18} fluorodopamina y almacenado en las vesículas presinápticas. Los enfermos evidenciaron unos niveles reducidos (entre un 31 y un 57%) de la acumulación presináptica de F^{18} fluorodopa. Esta técnica diferenció claramente a los enfermos con SLN de los controles con un 100% de sensibilidad y especificidad.

Wong et al [29], utilizando C^{11} WIN 35428, un análogo de la cocaína que se une a transportadores de dopamina presinápticos, llegaron a conclusiones similares. Al explorar la densidad de las neuronas dopaminérgicas en el caudado y putamen de 6 pacientes con SLN, en comparación con 10 controles y 3 pacientes con síndrome de Rett, encontraron hasta un 63% menos de transportadores presinápticos de dopamina en el núcleo caudado y un 75% menos en el putamen. Tampoco hubo superposición entre los valores observados en los pacientes con SLN y controles o pacientes con síndrome de Rett, permitiendo distinguir a los pacientes con SLN de los otros dos grupos. Estos dos trabajos confirman in vivo la alteración del sistema dopaminérgico característica del SLN.

CONCLUSIONES

La información disponible apoya que las alteraciones neurológicas del SLN podrían estar relacionadas con una afectación neonatal de las neuronas y/o terminaciones dopaminérgicas. Este daño podría consistir en una pérdida y/o reorganización del sistema dopaminérgico, y se acompaña de una disminución de los niveles de dopamina y de una hipersensibilidad de los receptores de dopamina subclase D1. Estos hechos podrían estar causados por una actividad HPRT-deficiente, si bien el mecanismo fisiopatológico que podría relacionar estos trastornos no es evidente. La actividad HPRT parece necesaria para el correcto desarrollo del sistema dopaminérgico en el período posnatal precoz. El gen HPRT se expresa constitucionalmente en todas las células del organismo a niveles bajos [30,31]. En humanos y roedores la expresión es mayor en el cerebro [30-33]. En los humanos la actividad HPRT parece ser mayor en los ganglios basales [30,31], aunque en otras especies podría no existir esta variación regional. En los ganglios basales no hay actividad amido-fosforribosiltransferasa (AMPRT), enzima limitante en la vía de la síntesis *de novo* de las purinas [34], y este hecho puede ser responsable de los niveles elevados de HPRT ya que se ha observado una relación inversa entre la actividad de la enzima AMPRT y la HPRT [34], como si las vías de síntesis *de novo* y reutilización se compensaran mutuamente en los distintos tejidos.

La actividad HPRT no parece constante durante toda la vida, y varía con el desarrollo. En el cerebro humano fetal y posnatal la actividad HPRT aumenta con el tiempo [30]. En el cerebro de rata, la actividad HPRT aumenta considerablemente desde el nacimiento hasta el final de la tercera semana de vida [35]. Los niveles de dopamina en ratones también aumentan desde el nacimiento hasta los 30-60 días de edad [27]. Estos hechos apoyan la hipótesis de que la actividad HPRT es necesaria para el desarrollo del sistema nervioso, y en concreto del sistema dopaminérgico. La ausencia de medidas terapéuticas específicamente dirigidas a paliar los síntomas neurológicos asociados a la deficiencia de HPRT contrasta con el excelente control que el alopurinol ofrece para los síntomas derivados de la sobreproducción de ácido úrico. Por ello, necesitamos profundizar en el conocimiento de la relación existente entre la expresión genética, actividad HPRT y el desarrollo del sistema dopaminérgico en el período posnatal. Estos estudios pueden clarificar la fisiopatología del SLN para encontrar soluciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 1964; 36: 561-70.
- Seegmiller JE, Rosenbloom FM, Kelley WN. Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science* 1967; 155: 1682-4.
- Kelley WN, Greene ML, Rosenbloom FM, Henderson JF, Seegmiller JE. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in gout. *Ann Intern Med* 1969; 70: 155-206.
- Emmerson BT, Gordon RB, Johnson NA. Urate kinetics in hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency: their significance for the understanding of gout. *Q J Med* 1976; 45: 49-61.
- 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: 922-30.
- Page T, Bakay B, Nissinen E, Nyhan WL. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase variants: correlation of clinical phenotype with enzyme activity. *J Inher Metab Dis* 1981; 4: 203-6.
- Pai GS, Sprengel JA, Do TT, Marenzi CE, Migeon BR. Localization of loci for hypoxanthine phosphoribosyltransferase and glucose-6-phosphate dehydrogenase and biochemical evidence of non-random X-chromosome expression from human X-autosomal translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 2810-13.
- Torres Jiménez R, Mateos Antón F, Molano Mateos J, García Puig J. Diagnóstico genético de la deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT). Estudio de 12 casos. *Med Clí (Barc)* 1997; 108: 344-8.
- Sege Peterson K, Chambers J, Page T, Jones OW, Nyhan WL. Characterization of mutations in phenotypic variants of hypoxanthine phosphoribosyltransferase deficiency. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 427-32.
- Bouwens-Rombouts AGM, van der Boogard MJH, Puig JG, Mateos FA, Hennekam RCM, Tilanus MGJ. Identification of two new nucleotide mutations (HPRT Utrecht and HPRT Madrid) in exon 3 of the human hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) gene. *Hum Genet* 1993; 91: 451-4.
- Rylance RC, Wallace RC, Nuki G. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase assay using high performance liquid chromatography. *Clin Chim Acta* 1982; 127: 159-65.
- Torres Jiménez R, Mateos Antón F, Ramos Hernández T, Arcas Martínez J, Buño Soto A, García Puig J. Estudio bioquímico, enzimático y genético de la deficiencia de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HPRT). *An Esp Pediatr* 1998; 48. (En prensa).
- Seegmiller JE. Diseases of purine and pyrimidine metabolism. In Bondy PK, Rosenberg LE, eds. *Metabolic Control and Diseases*. Philadelphia: WB Saunders; 1980. p. 777-937.
- Rosenbloom FM, Kelley WN, Miller J, Henderson JF, Seegmiller JE. Inherited disorder of purine metabolism: correlation between central nervous system dysfunction and biochemical defect. *JAMA* 1967; 202: 175-7.

15. Sweetman L. Urinary and cerebrospinal fluid oxypurines levels and allopurinol metabolism in the Lesch-Nyhan syndrome. *Fed Proc* 1968; 27: 1055.
16. López Jiménez M, García Puig J, Mateos Antón F, Ramos Hernández T, Pascual-Castroviejo P, Ortiz Vázquez J. Transporte de purinas a través de la barrera hematoencefálica en la deficiencia de hipoxantina fosforribosiltransferasa. *Med Clín (Barc)* 1989; 92: 167-70.
17. LLoyd KG, Hornykiewicz O, Davidson L, Shannak K, Farley I, Goldstein M, et al. Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *N Engl J Med* 1981; 305: 1106-11.
18. Silverstein FS, Johnston MV, Hutchinson RJ, Edwards NL. Lesch-Nyhan syndrome: CSF neurotransmitter abnormalities. *Neurology* 1985; 35: 907-11.
19. Jankovic J, Caskey CT, Stout JT, Butler IJ. Lesch Nyhan syndrome: a study of motor behavior and cerebrospinal fluid neurotransmitters. *Ann Neurol* 1988; 23: 466-9.
20. Goldstein M, Anderson LT, Reuben R, Dancis J. Self-mutilation in Lesch-Nyhan disease is caused by dopaminergic denervation. *Lancet* 1985; 1: 338.
21. Rossiter B, Caskey CT. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency: Lesch-Nyhan syndrome and gout. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7 ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1679-706.
22. Breese GR, Baumeister AA, McCown TJ, Emerick SG, Frye GD, Mueller RA. Neonatal-6-hydroxydopamine treatment: model of susceptibility for self-mutilation in the Lesch-Nyhan syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 1984; 21: 459-61.
23. Goldstein M, Kuga S, Kusano N, Meller E, Dancis J, Schwarcz R. Dopamine agonist induced self-mutilative biting behavior in monkeys with unilateral ventromedial tegmental lesions of the brainstem: possible pharmacological model for Lesch-Nyhan syndrome. *Brain Res* 1986; 367: 114-20.
24. Hooper M, Hardy K, Handyside A, Hunter S, Monk M. HPRT-deficient (Lesch-Nyhan) mouse embryos derived from germline colonization by cultured cells. *Nature* 1987; 326: 292-5.
25. Kuehn MR, Bradley A, Robertson EJ, Evans MJ. A potential animal model for Lesch-Nyhan syndrome through introduction of HPRT mutations into mice. *Nature* 1987; 326: 295-8.
26. Wu CL, Melton DW. Production of a model for Lesch-Nyhan syndrome in hypoxanthine phosphoribosyltransferase deficient mice. *Nat Genet* 1993; 3: 235.
27. Jinnah HA, Wojcik BE, Hunt M, Narang N, Lee KY, Goldstein M, et al. Dopamine deficiency in a genetic mouse model of Lesch-Nyhan disease. *J Neurosci* 1994; 14: 1164-75.
28. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Jons PH, Hardy C, et al. Presynaptic dopaminergic deficits in Lesch-Nyhan disease. *New Engl J Med* 1996; 334: 1568-172.
29. Wong DF, Harris JC, Naidu S, Yokoi F, Marenco S, Dannals RF, et al. Dopamine transporters are markedly reduced in Lesch-Nyhan disease in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5539-43.
30. Adams A, Harkness RA. Developmental changes in purine phosphoribosyltransferases in human and rat tissues. *Biochem J* 1976; 160: 565-76.
31. Steen AM, Luthman H, Hellgren D, Lambert B. Levels of hypoxanthine phosphoribosyltransferase RNA in human cells. *Exp Cell Res* 1990; 186: 236-44.
32. Murray AW. Inhibition of purine phosphoribosyltransferase from Ehrlich ascites-tumor cells by purine nucleotides. *Biochem J* 1966; 100: 671-4.
33. Lo YV, Palmour RM. Developmental expression of murine HPRT. I. Activities, heat stabilities, and electrophoretic mobilities in adult tissues. *Biochem Genet* 1979; 17: 737-46.
34. Watts RWE, Spellacy E, Gibbs DA, Allsop J, McKeran RO, Slavin GE. Clinical, post-mortem, biochemical and therapeutic observations on the Lesch-Nyhan syndrome with particular reference to the neurological manifestations. *Q J Med* 1982; 201: 43-78.
35. Allsop J, Watts RW. Activities of amidophosphoribosyltransferase (ec 2.4.2.14) and the purine phosphoribosyltransferases (ec 2.4.2.7 and 2.4.2.8) and the phosphoribosylpyrophosphate content of rat central nervous system at different stages of development. Their possible relationship to the neurological dysfunction in the Lesch-Nyhan syndrome. *J Neurol Sci* 1980; 46: 221-32.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN LA DEFICIENCIA DE HIPOXANTINA-GUANINA FOSFORIBOSILTRANSFERASA

Resumen. *Objetivo.* La deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) se caracteriza por un aumento de la excreción renal de ácido úrico, generalmente con hiperuricemia, que se puede acompañar de síntomas neurológicos más o menos graves. Basándonos en una serie de 20 pacientes pertenecientes a 16 familias españolas, hemos establecido una clasificación clínica de la deficiencia de HPRT en cuatro grupos. En su forma más grave o síndrome de Lesch-Nyhan la deficiencia de HPRT se asocia a corea-tetosis, espasticidad, retraso psicomotor y automutilación, síntoma muy característico de este déficit enzimático. En su forma más leve la deficiencia de HPRT solamente cursa con gota y/o litiasis renal. La fisiopatología de la afectación neurológica no está del todo dilucidada. Hasta ahora no se conoce ningún tratamiento de fondo para corregir o mitigar los síntomas neurológicos. Revisamos la afectación neurológica asociada a la deficiencia de HPRT para diseñar una estrategia de investigación que posibilite un mayor conocimiento. *Desarrollo.* El conocimiento de la afectación neurológica asociado a la deficiencia de HPRT se ha generado mediante estudios anatomopatológicos en cerebros de pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan, estudios de los constituyentes bioquímicos del líquido cefalorraquídeo, modelos animales experimentales (farmacológicos lesionales y genéticos) y estudios realizados en humanos in vivo gracias a la tomografía de emisión de positrones. *Conclusiones.* Los datos obtenidos indican que las alteraciones neurológicas del síndrome de Lesch-Nyhan podrían estar relacionadas con el daño neuronal neonatal y/o de las terminaciones dopaminérgicas. Este daño podría consistir en una pérdida y/o reorganización del sistema dopaminérgico y se acompaña de una disminución de los niveles de dopamina y de una hipersensibilidad a los receptores de dopamina subclase D1 [REV NEUROL 1998; 27: 1050-4].

Palabras clave. Hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa. Revisión.

FISIOPATOLOGIA DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS NO DÉFICE DE HIPOXANTINA-GUANINA FOSFORIBOSILTRANSFERASE

Resumo. *Objectivo.* O défice de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (HPRT) caracteriza-se por um aumento da excreção renal de ácido úrico, geralmente com hiperuricémia, que pode ser acompanhado de sintomas neurológicos mais ou menos graves. Estabelecemos uma classificação clínica da deficiência de HPRT em quatro grupos, baseando-nos numa série de 20 doentes pertencentes a 16 famílias espanholas. Na sua forma mais grave, o síndrome de Lesch-Nyhan, o défice de HPRT associa-se a corea-tetose, espasticidade, atraso psicomotor e automutilação, sintoma muito característico deste défice enzimático. Na sua forma mais ligeira, o défice de HPRT cursa apenas com gota e/ou litíase renal. A fisiopatologia do envolvimento neurológico não está de todo esclarecida. Até à data, não se conhece nenhum tratamento de fundo para corrigir ou atenuar os sintomas neurológicos. Revisamos o envolvimento neurológico associado ao défice de HPRT para desenhar uma estratégia de investigação que possibilite um maior conhecimento. *Desenvolvimento.* O conhecimento do envolvimento neurológico associado ao défice de HPRT foi originado em estudos anátomo-patológicos em cérebros de doentes com síndrome de Lesch-Nyhan, estudos dos constituintes bioquímicos do líquido cefalorraquídeo, modelos animais experimentais (farmacológicos lesionais e genéticos) e estudos realizados em humanos in vivo graças à tomografia de emissão de positões. *Conclusões.* Os dados obtidos indicam que as alterações neurológicas do síndrome de Lesch-Nyhan poderiam estar relacionadas com a lesão neuronal neonatal e/ou das terminações dopaminérgicas. Esta lesão poderia consistir numa perda e/ou reorganização do sistema dopaminérgico e acompanha-se de uma diminuição dos níveis de dopamina e de uma hipersensibilidade aos receptores de dopamina da sub-classe D1 [REV NEUROL 1998; 27: 1050-4].

Palavras chave. Dopamina. Hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase. Revisão.