

# Tratamiento del síndrome de Lesch-Nyhan

I. DeAntonio, R. Torres-Jiménez, A. Verdú-Pérez, C. Prior de Castro, J. García-Puig

## TREATMENT OF LESCH-NYHAN SYNDROME

**Summary.** Aim. We have reviewed the treatments employed to alleviate the different manifestations of the Lesch-Nyhan syndrome, the adverse reactions related to these treatments, and the perspectives of future therapeutic approaches now under active research. Development. Lesch-Nyhan syndrome is an X-linked inherited disorder of purine metabolism caused by the deficiency of the enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT). Clinical features include overproduction of uric acid and a neurologic syndrome related to the severity of the enzyme defect. Conclusions. Treatment with xanthine-oxidase inhibitors is effective for the control of the elevated renal excretion of uric acid, but there is no specific treatment for the neurologic symptoms. Due to the low frequency of the syndrome and to the incomplete understanding of the pathophysiologic mechanisms underlying the neurologic manifestations, the treatments employed are merely symptomatic. [REV NEUROL 2002; 35: 877-83]

**Key words.** Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase. Metabolic deficiency. Neurological disorders. Therapeutic alternatives. Treatment of Lesch-Nyhan syndrome.

## INTRODUCCIÓN

En 1964, Michael Lesch y William Nyhan proporcionaron la primera descripción detallada de un trastorno genético asociado a dos elementos clínicos: sobreproducción de ácido úrico y disfunción neurológica grave [1]. Las bases moleculares y bioquímicas del síndrome de Lesch-Nyhan (SLN) se han caracterizado en años posteriores. En 1967, Seegmiller describió la ausencia completa en estos pacientes de actividad hipoxantina-guaninafosforribosiltransferasa (HPRT), enzima crucial en el metabolismo de las bases purínicas [2]. Posteriormente, se estableció que el gen que codifica dicha enzima se localiza en el *locus* q26-q27 del cromosoma X [3], y que el defecto se transmite de forma recesiva ligada al sexo, por lo que casi todos los afectados son varones, mientras que las mujeres, aunque pueden ser portadoras, padecen la enfermedad ocasionalmente [4,5].

La deficiencia de HPRT origina un descenso en la reutilización de bases purínicas y un aumento en la síntesis de purinas *de novo* [6]. La manifestación bioquímica inmediata de este defecto enzimático es el aumento de la síntesis de ácido úrico, que se distribuye en cantidades excesivas por todos los fluidos corporales y favorece la precipitación de uratos en el sistema excretor renal, que puede dar lugar a cristalurias, nefrolitiasis o nefropatías obstructivas. La artritis gotosa, suele ser una expresión articular tardía de la deficiencia de HPRT, que se caracteriza por su enorme agresividad y aparición en edad juvenil, de depósitos subcutáneos sólidos denominados tofos.

No se conoce todavía la conexión entre el déficit enzimático y las manifestaciones neurológicas características del SLN. Los

resultados de las primeras investigaciones establecieron que la actividad de HPRT es más alta en los ganglios basales que en otros tejidos [5]. Estudios posteriores sobre ratones con deficiencia de HPRT indicaron que el déficit de esta enzima ocasiona lesiones en el sistema dopaminérgico en períodos tempranos del desarrollo [7].

Los exámenes histológicos realizados en autopsias de pacientes no han puesto de manifiesto alteraciones anatómicas evidentes en el cerebro. Por otro lado, se ha encontrado que en el estriado los niveles de dopamina, ácido homovanílico, dopadescarboxilasa y, en menor grado, acetilcolina, disminuyen; los niveles de serotonina y 5-hidroxiindolacético aumentan y el ácido glutámico permanece inalterado [8]. Estos datos sugirieron que la deficiencia de HPRT condiciona una anomalía cerebral de carácter funcional más que estructural [2,9], en la cual, la falta de equilibrio entre las funciones gabérgicas, dopaminérgicas y colinérgicas en el sistema extrapiramidal podría ser responsable de las manifestaciones neurológicas características del SLN (Tabla I) [10].

Las manifestaciones neurológicas del SLN son las típicas de las lesiones que afectan a los ganglios basales [11,12] y parecen relacionarse con la gravedad del defecto enzimático. Existen casos de 'defectos parciales de HPRT' o síndrome de Kelley-Seegmiller, en los que, junto a la hiperuricemia, puede no haber alteraciones neurológicas o presentarse de forma menos dramática. Por este motivo, y sobre la base de resultados clínicos, enzimáticos y moleculares, en nuestro centro hemos clasificado a los pacientes en cuatro grupos, según la gravedad de su afectación neurológica [13].

El SLN tiene una incidencia aproximada de 1/100.000 de los nacimientos vivos y suele comenzar entre los 3 y 6 meses de edad [1]. La característica más notable es un retraso global del desarrollo psicomotor acompañado de alteraciones motoras, que a menudo es inicial y erróneamente diagnosticado como encefalopatía crónica [1,5]. Al final del primer año, la mayoría de los afectados presentan trastornos extrapiramidales, como distonía, atetosis y corea. En el segundo año aparecen signos piramidales: hiperreflexia osteotendinosa, clono, respuesta cutaneoplantar extensora e hipertonía de los músculos aductores de la cadera ('piernas en tijera'). Los niños inicialmente pueden ser hipotónicos o hipertónicos, pero final-

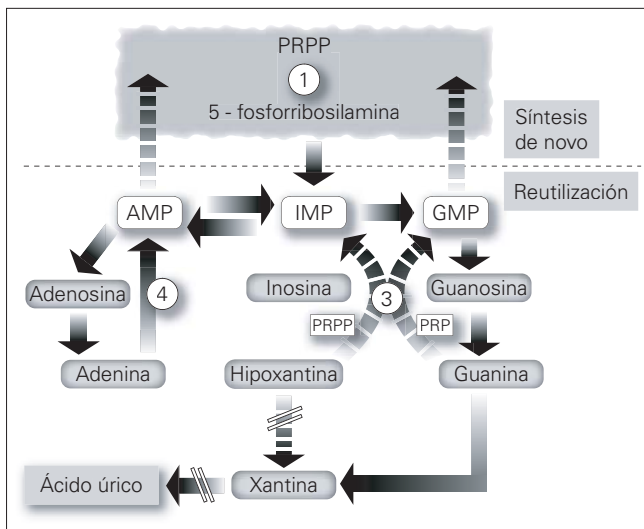
Recibido: 27.05.02. Recibido en versión revisada: 13.09.02. Aceptado: 20.09.02.

Servicio de Bioquímica Clínica. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma. Madrid. Unidad de Neuropediatría. Hospital Virgen de la Salud. Toledo, España.

Correspondencia: Dr. Juan García-Puig. Servicio de Medicina Interna. Hospital General, Planta 10. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. E-28046 Madrid. Fax: +34 913 583 717. E-mail: jgarciaPuig@navegalia.com

Este trabajo ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS, 0/0350).

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA



**Figura.** Representación esquemática del metabolismo de purinas. Síntesis *de novo* y reutilización. Vías metabólicas implicadas. 1. Fosforribosilpirofosfato amidotransferasa; 2. Xantina oxidasa; 3. Hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa; 4. Adenina fosforribosiltransferasa; 5. Guanosina desaminasa.

mente predomina la hipertensión. Esta sintomatología motriz se mantendrá de forma crónica y permanente; los pacientes con SLN llegan a precisar asistencia para la sedestación y la bipedestación, y les resulta prácticamente imposible la deambulación [14].

La manifestación neurológica más llamativa es la tendencia a la automutilación. Se registra en un 85% de los casos [4,5] y constituye a menudo un dato esencial para llegar a un diagnóstico concluyente [15,16]. Un rasgo específico es la rapidez con la que estos pacientes logran automutilarse, a pesar de sus dificultades motrices. El carácter compulsivo de este rasgo diferencia al paciente con SLN de otras encefalopatías que pueden cursar con conductas autolesivas de naturaleza estereotipada [17]. El desarrollo de esta inclinación comienza aproximadamente a los 2 años de edad y coincide con la dentición, y disminuye generalmente hacia los 12 años, con el aumento del autocontrol; depende siempre de diversas condiciones, entre las que figuran períodos de tensión o estrés y los ambientes desconocidos por el enfermo [14,15]. Algunos autores afirman que este comportamiento se utiliza incluso para obtener objetivos concretos. Los pacientes con SLN no parecen tener deficiencia en la sensibilidad dolorosa, son conscientes de su inclinación a la automutilación y sufren con esta conducta.

En cuanto a la capacidad cognitiva, el retraso mental se ha descrito como uno de los rasgos centrales de la enfermedad. Los resultados en diversos estudios, sin embargo, han sido equívocos [14,18]. Las limitaciones físicas de los pacientes imposibilitan un examen adecuado e impiden valorar su inteligencia con las pruebas habituales. Los abundantes movimientos involuntarios y sincinesias que limitan la precisión motriz, así como la disartria, pueden impedir una comunicación y destrezas adecuadas para la valoración fiable de sus capacidades cognitivas [14].

Por lo tanto, el diagnóstico preciso de las manifestaciones clínicas, y especialmente la valoración de funciones corticales superiores, se ve limitada por la situación física y los condicio-

**Tabla I.** Sintomatología característica del SLN. Pacientes con déficit de HPRT, con graves trastornos renales y alteraciones neurológicas típicas de lesión de los ganglios basales. La conexión entre déficit enzimático y manifestaciones neurológicas se desconoce todavía.

Alteraciones	Manifestaciones
Renales	Hiperuricemia: superproducción de úrico
	Cristaluria: cristales anaranjados en orina
	Hematuria: sangre en orina
Neurológicas	Corea y distonía
	Espasticidad
	Hipotonía
	Balismo
	Hiperreflexia osteotendinosa
	Disartria
	Autolesión
Comportamiento	Irritabilidad
	Impulsos agresivos
	Depresión
Generales	Dolor e inflamación de las articulaciones
	Dificultad en la deglución
	Vómitos

nantes ambientales y sociales de los enfermos. Este hecho, unido a la escasa frecuencia del síndrome, condiciona que no dispongamos de ensayos clínicos comparativos, con un suficiente número de enfermos, para obtener conclusiones científicamente sólidas tanto sobre la eficacia de las terapias sintomáticas como sobre el potencial intelectual de los pacientes. Seguidamente, presentamos una revisión de los tratamientos que han demostrado su utilidad en las diversas manifestaciones del SLN, y esbozamos las futuras esperanzas terapéuticas en proceso de investigación.

### TRATAMIENTO

Casi toda la terapia del SLN tiene un enfoque estrictamente sintomático y se basa en recomendaciones de expertos, a la luz de su experiencia en casos aislados (evidencias de clase E). Las tablas II y III representan esquemáticamente los diversos tratamientos farmacológicos que han demostrado mayor eficacia hasta la fecha, así como los mecanismos de acción y efectos adversos observados.

### TRASTORNOS RENALES: HIPERURICEMIA

La sobreproducción de ácido úrico debe controlarse para prevenir el desarrollo de complicaciones, tanto urológicas como articulares. El tratamiento hipouricémico debe reducir la eliminación de ácido úrico por debajo de 10 mg/kg de peso/día y conseguir que la concentración sérica de uratos sea inferior a 7,0 mg/dL. El alopurinol inhibe la xantina oxidasa (Figura), por

**Tabla II.** Tratamientos dirigidos a paliar las distintas alteraciones que caracterizan a la deficiencia de HPRT. La escasa frecuencia del síndrome, unido a la incierta fisiopatología de los trastornos neurológicos, explican que hasta ahora la terapia se fundamente en recomendaciones sintomáticas.

Alteraciones	Manifestaciones	Tratamiento
Renales	Hiperuricemia, nefrolitiasis	Alopurinol
Neurológicas	Hipertonía, atetosis, corea distonías, rigidez	Carbamacepina, diacepam, risperidona, sulpiride, clozapina, SCH-12679, flufenacina
	Espasticidad	Baclofeno, tizanidina, diacepam
	Ansiedad	Alprazolam, risperidona
	Autolesiones	Diacepam, sulpiride, carbamacepina, risperidona
Comportamiento	Irritabilidad	Carbamacepina, risperidona
Gastrointestinales	Esofagitis, motilidad intestinal	Cisaprida, domperidona

lo que resulta especialmente eficaz en el tratamiento de la hiperuricemia y la nefrolitiasis, aunque carece de efecto sobre las manifestaciones neurológicas y conductuales de la enfermedad. La dosis diaria de alopurinol (5-10 mg/kg/día) deberá reducirse en pacientes con insuficiencia renal. Además, es esencial adecuar el aporte energético, y restringir la ingestión proteica a 1,4 g/100 kcal, así como la corrección de la acidosis y del equilibrio hidroelectrolítico con elevado aporte de líquidos.

La administración de alopurinol se acompaña de efectos secundarios en el 1-2% de los enfermos e inciden con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal o tratados con tiacidas. Ciertos enfermos con gota y reacciones alérgicas al alopurinol se han podido tratar nuevamente con este fármaco tras seguir un tratamiento desensibilizante [19].

## ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

En el transcurso de estos años se han sugerido propuestas terapéuticas basadas en diferentes hipótesis fisiopatológicas, dirigidas a paliar la intensidad de las manifestaciones neurológicas del SLN, aunque hasta la fecha ningún agente haya demostrado una eficacia lo suficientemente sólida como para mantenerse en el tiempo.

En los años setenta, y debido a los efectos beneficiosos de los agonistas serotoninérgicos en animales con impulsos agresivos, comenzó a utilizarse en pacientes con SLN el precursor de la serotonina 5-hidroxitriptófano (5-HTP) [20-22]. Este compuesto reducía la irritabilidad y mejoraba el carácter, pero provocaba sedación, alteraba las pautas del sueño y no lograba contener los impulsos autolesivos [20]. A pesar de que los efectos sedantes se reducían con la administración conjunta de 5-HTP y carbidopa –un inhibidor de la monoamina descarboxilasa–, se observó que para conseguir una mejora significativa de los movimientos extrapiramidales y la irritabilidad se precisaban dosis demasiado elevadas de 5-HTP, lo que provocaba al mismo tiempo numerosas reacciones adversas, sin remitir la inclinación autolesiva del paciente [18].

Posteriormente, se ensayó la adenina como alternativa terapéutica, en un intento de influir en la síntesis *de novo* de purinas, perturbada en los ganglios basales [23-25]. La adenina se administró junto al alopurinol por dos razones fundamenta-

les: primera, porque al favorecer una disminución de la biosíntesis *de novo* de purinas disminuiría la formación de ácido úrico, y potenciaría de este modo la acción del alopurinol, y segunda, para evitar la formación del compuesto nefrotóxico 2,8-dioxiadenina que se origina por la acción de la xantina oxidasa [25]. No obstante, algunos autores comunicaron episodios de insuficiencia renal durante el tratamiento [26].

Una década más tarde, tras describirse el déficit dopaminérgico, inicialmente en modelos animales [27,28] y luego confirmado mediante PET en pacientes HPRT deficientes *in vivo* [11,12], diferentes trabajos refirieron los efectos paliativos que los antagonistas de la dopamina provocaban sobre algunas de las manifestaciones neurológicas características del SLN

[29,30]. Los ensayos terapéuticos con neurolepticos como la clozapina y el sulpiride, antagonistas D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> [29,30], o con antagonistas selectivos D<sub>1</sub> como SCH-12679 y flufenacina [28,31], lograban en efecto aliviar la ansiedad y la violencia física. Pero, al mismo tiempo, eran inevitables los efectos adversos extrapiramidales provocados por el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> en la sustancia nigroestriada, e incluso otros efectos secundarios derivados del bloqueo de otros receptores. En el caso de los niños, este hecho cobra mayor relevancia porque se puede producir un agravamiento del retraso psicomotor debido al empeoramiento de la sintomatología extrapiramidal, y porque son pacientes que van a requerir tratamiento durante largos períodos.

La risperidona es un neuroleptico perteneciente a la familia de los benzoxazoles, introducido a finales de 1993 y que se caracteriza por sus escasos efectos colaterales. Existen pocos trabajos en esa década que refieran resultados positivos de este fármaco en pacientes con SLN [32]. En la actualidad demuestra ser uno de los tratamientos más seguros en niños [33,34]. Investigaciones recientes muestran que la administración intracerebroventricular de agonistas dopaminérgicos como el quimpirrol provoca un agravamiento de las distonías en animales de experimentación [35], lo que reitera el papel crucial de la hiperactividad dopaminérgica en estas alteraciones.

Otras investigaciones se han dirigido a esclarecer la implicación gabérgica en el desarrollo de las manifestaciones neurológicas. Algunos estudios neuroquímicos *post mortem* habían revelado una disminución de las concentraciones de GABA del estriado en tejido cerebral de pacientes con SLN [8,36]. De forma anecdótica se ha comunicado una disminución de las manifestaciones agresivas tras el tratamiento con clonidina, agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico que potencia las propiedades del GABA, principal neurotransmisor inhibitorio del SNC [37]. Estas experiencias iniciales motivaron la utilización de inhibidores potentes y selectivos de la captación del GABA neural y glialmente, como gabapentina, inicialmente empleado en epilepsia [38,39] y capaz de disminuir la espasticidad, la hipertonicidad y la automutilación en pacientes con SLN [40,41]. Aunque los efectos adversos asociados ocurren durante la fase de ajuste de dosis y no tienen ningún valor clínicamente significativo, no se ha experimentado en niños menores de 12 años [42].

El National Institute of Health Office of Rare Diseases (EE.UU.) aprobó un estudio (Protocol ID: UCSD-733) diseñado para caracterizar los efectos del ribósido aminoimidazol carboxamida (AICAR). El AICAR es un precursor de la síntesis de purinas que podría resultar útil en el tratamiento de disfunciones neurológicas en el SLN, pero hasta la fecha no ha ofrecido resultados satisfactorios [43]. Otras terapias recomendadas son las benzodiazepinas (diacepam o alprazolam) y el anticonvulsivante carbamacepina para atenuar la ansiedad que indirectamente puede exacerbar los signos extrapiramidales [44-46], mientras que el baclofeno o la tizanidina resultaron eficaces para reducir la espasticidad [47]. La ansiedad de los pacientes con SLN también se ha tratado con óxido nítrico [48], aunque los resultados han sido contradictorios [49].

### ALTERACIONES DEL COMPORTAMIENTO

Los problemas del comportamiento y particularmente las manifestaciones autolesivas son muy difíciles de tratar. El nivel de autonomía del paciente con SLN se ve afectado por su enfermedad y por los episodios de autolesión, por lo que se necesita una combinación de las técnicas de modificación del comportamiento que implican el refuerzo positivo y una medicación adecuada.

Los esfuerzos terapéuticos se basan en una actividad educativa motivadora que ignore conductas disruptivas, secuencie los aprendizajes para evitar que los niveles de frustración aparezcan y promuevan actividades que estén por debajo de sus posibilidades, pero ante las cuales se sientan seguros [14]. Es importante lograr que el paciente adquiera habilidades necesarias para vivir de forma independiente, y, al mismo tiempo, fomentar su autoestima. Una vez que se ha producido el refuerzo diferencial y seguro, puede mantenerse eventualmente con formas muy tenues de apoyo.

En la mayoría de los casos se requiere ayuda ortopédica para reducir las contracciones o luxaciones y estabilizar la deformación espinal [50]. Son imprescindibles ciertos dispositivos protectores que eviten autolesiones, y permitan que el individuo se concentre en actividades constructivas. Es importante resaltar que normalmente los pacientes, conscientes de su inclinación a la automutilación, desean la protección de estos dispositivos y se sienten inseguros, nerviosos y temerosos cuando se les retiran. Aunque estas protecciones se utilizan con frecuencia, son un método que restringe la motilidad y provoca problemas asociados a su uso, ya que en realidad el comportamiento no se elimina, simplemente se impide, y además limita las actividades en las que pueden participar [14].

### OTRAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS

Los pacientes con SLN pueden padecer reflujo gastroesofágico

**Tabla III.** Mecanismos de acción y efectos adversos de los principios activos más empleados en la sintomatología del SLN. Los tratamientos farmacológicos que han demostrado mayor seguridad y eficacia son carbamacepina, gabapentina y risperidona.

Principio activo	Mecanismos de acción	Efectos adversos
Alopurinol	Inhibidor xantina oxidasa	Hipersensibilidad, cefaleas, somnolencia
Alprazolam	Coagonista GABA	Somnolencia, náuseas, hipotensión, taquicardia
Baclofeno	Agonista GABA <sub>B</sub>	Somnolencia, fatiga, confusión, dependencia
Carbamacepina	↓ Transporte de Cl <sup>-</sup>	Anemia aplásica, altera metabolismo del Ca <sup>2+</sup>
Cisaprida	Fco. procinético	Cefaleas, hypersensibilidad
Clozapina	Antagonista D <sub>2</sub>	Síndrome neuroléptico maligno
Diacepam	Coagonista de GABA	Fatiga, confusión, depresión, náuseas, dependencia
Difenhidramina	Antagonista H <sub>1</sub>	Depresión del SNC
Flufenacina	Antagonista D <sub>1</sub>	Efectos extrapiramidales, exantema, hipotensión
Hidrato de cloral	Hipnótico	Molestias gástricas
Risperidona	Agonista 5-HT <sub>2</sub> , serotonina y antagonista D <sub>2</sub>	Mareos, dispepsia, insomnio, agitación, jaqueca
SCH-12679	Antagonista D <sub>1</sub>	Efectos extrapiramidales, exantema, sequedad de boca
Sulpiride	Antagonista D <sub>1</sub> y D <sub>2</sub>	Efectos extrapiramidales, exantema, sequedad de boca
Tiagabina	Inhibición captación GABA	Mareos, cansancio, temblor, diarrea, labilidad emocional. Aprobado sólo para mayores de 12 años
Tizanidina	Agonista GABA <sub>A</sub>	Confusión, depresión, fatiga, náuseas, cefaleas

y disfagia, por lo que vomitan con frecuencia. La mayoría presentan anemia megaloblástica que se puede agravar por desnutrición, por lo que se aconseja aportar ácido fólico, vitaminas y cofactores, preferentemente vitamina B<sub>12</sub>, tiamina y piridoxal. En caso de reflujo gastroesofágico se recomienda la prescripción de fármacos procinéticos como domperidona y cisaprida, aunque este último está actualmente en desuso.

La extracción dental es quizá la intervención quirúrgica más comúnmente requerida por los pacientes con SLN. A veces es el único procedimiento para prevenir lesiones autolesivas serias. No hay referencias bibliográficas que aborden el tratamiento anestésico del paciente con SLN, si bien el defecto metabólico no parece impedir el uso seguro de un anestésico estándar. En un estudio de 11 pacientes con SLN sometidos a anestesia general se utilizó propofol intravenoso. Al parecer, la anestesia se toleró bien, con rápida recuperación, y no presentaron náuseas, vómitos o complicaciones respiratorias [51].

La hospitalización de estos pacientes debe limitarse a casos absolutamente necesarios, ya que su estancia en un ambiente desconocido incrementa los problemas de comportamiento y automutilación.

### ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN INVESTIGACIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) fue inicialmente una opción terapéutica en hemopatías malignas y aplasia medular, pero más tarde se ha mostrado eficaz en deter-

minadas enfermedades metabólicas genéticas. La posible eficacia de este tratamiento para los pacientes con SLN se basa en la capacidad de las células de la médula ósea del donante de proveer la enzima deficitaria a diversos tejidos del receptor [52], en el origen hematopoyético de las células microgliales y en el fenómeno de corrección cruzada descrito en 1973 por Neufeld, en el que se produce una transferencia enzimática de las células sanas a las patológicas y provoca su normalización [53,54]. Endres et al publicaron, en 1991, los resultados decepcionantes del trasplante de médula ósea en pacientes con SLN [55]. Años después se confirmó la incapacidad de este tratamiento para restaurar los niveles de neurotransmisores alterados con el empleo para ello de un modelo animal de ratones con déficit de HPRT, a los que se trasplantó médula procedente de un ratón alogénico que expresaba esta enzima [56].

Al mismo tiempo, se ha especulado acerca del empleo de nuevas fuentes de progenitores hematopoyéticos, como la sangre de cordón umbilical. Esta opción cuenta además con otras ventajas, como la ausencia de riesgos para el donante y la menor alorreactividad funcional que permite el trasplante, incluso cuando exista una o dos diferencias antigénicas. A pesar de ello, hasta la fecha no se han obtenido resultados satisfactorios [57].

### FUTURAS ESPERANZAS: LA TERAPIA GÉNICA

Teóricamente, la solución definitiva de las enfermedades que tienen su origen en una alteración de un único gen radicaría en una terapia génica (TG) que posibilite la inserción del gen defectuoso, o la corrección de las señales que controlan su expresión en los tejidos afectados. Estas correcciones podrían llevarse a cabo en los gametos de los progenitores, en el cigoto o embrión precoz; también en el adulto, bien por infección con un vector vírico al que se le ha quitado el carácter patógeno, bien mediante trasplante de células previamente corregidas en cultivo. Entre las alteraciones congénitas objetivo del tratamiento génico se encuentra el SLN, junto a otras alteraciones del metabolismo de las purinas, como las inmunodeficiencias debidas a alteraciones de la fosforilasa de nucleósidos de purina (PNP) y adenosin desaminasa (ADA). En estas enfermedades en las que se conocen y se han clonado los genes implicados [58,59], bastaría una pequeña presencia de los productos génicos para corregir la alteración. Hasta la fecha las mayores limitaciones

de las técnicas de TG son la falta de unos vectores adecuados que den lugar a una expresión del gen en una cantidad necesaria y en el lugar apropiado. Por esta razón, buena parte de la investigación reciente se centra en la elección y diseño de nuevos vectores más eficaces y selectivos. Concretamente, en el SLN se han ensayado distintos vectores como retrovirus [59,60], herpes simple tipo 1 [61] o adenovirus [62], para transferir el ADN codificante de HPRT a distintos tipos celulares. De momento se ha conseguido que las células expresen cierta actividad HPRT, pero todavía no se han logrado alcanzar resultados como para proceder a la fase de experimentación en seres humanos de forma lo suficientemente segura.

### CONCLUSIONES

La presencia de hiperuricemia e hiperuricosuria, secundarias a la alteración del metabolismo de las purinas, debe relacionarse con la precocidad del diagnóstico del SLN y la instauración de un tratamiento adecuado. Los inhibidores de la xantina oxidasa controlan e impiden la aparición de las mencionadas complicaciones.

Entre los tratamientos farmacológicos que han demostrado mayor seguridad y eficacia en los síntomas neurológicos que acompañan al déficit de HPRT destaca carbamacepina, por tolerarse bien en tratamientos de larga duración [44,46], y gabapentina, un inhibidor de la GABA-transaminasa que disminuye la agresividad, pero cuyo uso no ha sido aprobado en pacientes menores de 12 años por la Food and Drug Administration [40,41]. En niños, los mejores resultados se han obtenido con risperidona, capaz de disminuir la impulsividad, la hostilidad con ansiedad, la agitación y las estereotipias [32,34]. La risperidona es un neuroléptico 'atípico' que, a diferencia de los 'clásicos', provoca escasos efectos extrapiramidales [50,51], aunque es frecuente observar un aumento de peso por su leve acción anti-H<sub>1</sub>, así como sedación por su efecto anti-D<sub>2</sub>, efecto moderado  $\alpha_1$  y anti-H<sub>1</sub>.

Sobre la base de nuestra experiencia con 23 pacientes con SLN pertenecientes a 19 familias españolas, y al considerar que todos estos enfermos son susceptibles al efecto placebo, a la hora de elegir un tratamiento farmacológico sedante aconsejamos reducir al mínimo la medicación, puesto que estos fármacos pueden producir un efecto bioquímico de rebote, al mismo tiempo que limitan el aprendizaje físico e intelectual del paciente.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 1964; 63: 922-30.
2. Seegmiller JE. Diseases of purine and pyrimidine metabolism. *Metabolic control and diseases*. In Bondy PK, Rosenberg LE, eds. Philadelphia: WB Saunders; 1980. p. 777-937.
3. Pai GS, Sprenke JA, Do TT, Mareni 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 U S A* 1980; 77: 2810-3.
4. Nyhan WL. The Lesch-Nyhan syndrome. *Annu Rev Med* 1973; 24: 41-60.
5. Nyhan WL. Behavior in the Lesch-Nyhan syndrome. *J Aut Child Sch* 1976; 6: 235-52.
6. Puig GJ, Jiménez ML, Mateos FA, Fox IH. Adenine nucleotide turnover in hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase deficiency: evidence for an increased contribution of purine biosynthesis de novo. *Metabolism* 1989; 38: 410-8.
7. Jinnah HA, Wojcik BE, Hunt M, Narang N, Lee KY, Goldstein M. Dopamine deficiency in a genetic model of Lesch-Nyhan disease. *J Neurosci* 1994; 14: 1164-75.
8. Lloyd KG, Homykiewicz O, Davidson L. Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *N Engl J Med* 1981; 305: 1106-11.
9. Watts RWE, Spellacy E, Gibbs DA. Clinical, post-mortem, biochemical and therapeutic observations on the Lesch-Nyhan syndrome with particular reference to the neurological manifestations. *Quater J Med* 1982; 201: 43-78.
10. Visser JE, Bar PR, Jinnah HA. Lesch-Nyhan disease and the basal ganglia. *Brain Res Rev* 2000; 32: 449-75.
11. Ernst MD, Zametkin AJ, John A, Matoghik JA, Pascualvaca D, Jons PJ, et al. Presynaptic dopaminergic deficits in Lesch-Nyhan disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1568-72.
12. Wong DF, Harris JC, Naidu S, Yokoi, Marengo S, Dannals RF, et al. Dopamine transporters are markedly reduced in Lesch-Nyhan disease in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 5539-43.
13. Torres JR, Mateos-Antón F, Ramos-Hernández T, Arcas-Martínez J, Buño-Soto A, García-Puig J. Estudio bioquímico, enzimático y

- genético de la deficiencia de la hipoxantina guanina fosforribosil-transferasa (HPRT). *An Esp Pediatr* 1998; 48: 355-62.
14. Olson L, Hulihan D. A review of behavioral treatments used for Lesch-Nyhan syndrome. *Behav Modif* 2000; 24: 202-22.
  15. 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: 293-330.
  16. Mizuno T. Long-term follow of ten patients with Lesch-Nyhan syndrome. *Neuropediatrics* 1986; 17: 158-61.
  17. Fernald CD. The Lesch-Nyhan syndrome: cerebral palsy, mental retardation, and self mutilation. *J Pediatr Psychol* 1976; 1: 51-5.
  18. Anderson LT, Ernst M, Davis SV. Cognitive abilities of patients with Lesch-Nyhan disease. *J Autism Dev Disord* 1992; 22: 189-203.
  19. Fam GA, Lewtas J, Stein J, Paton TW. Desensitization to allopurinol in patients with gout and cutaneous reactions. *Am J Med* 1992; 93: 300-2.
  20. Ciaranello RD, Anders TF, Barchas JD, Berger PA, Cann HM. The use of 5-hydroxytryptophan in a child with Lesch-Nyhan syndrome. *Child Psychiatry Hum Dev* 1976; 7: 127-33.
  21. Frith CD, Johnston EC, Joseph MH, Watts RW. Double-blind clinical trial of 5-hydroxytryptophan in a case of Lesch-Nyhan syndrome. *J Neurol Neurosurg* 1976; 39: 656-62.
  22. Anders TF, Cann HM, Ciaranello RD, Barchas JD, Berger PA. Further observations on the use of 5-hydroxytryptophan in a child with Lesch-Nyhan syndrome. *Neuropediatrics* 1978; 99: 157-66.
  23. Van der Zee SP, Lommen EJ, Trijbels JM, Schretlen ED. The influence of adenine on the clinical features and purine metabolism in the Lesch-Nyhan syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59: 259-64.
  24. Nissim S, Ciompi ML, Barzan L, Pasero G. Behavioural changes during adenine therapy in Lesch-Nyhan syndrome. *Adv Exp Biol* 1974; 41: 677-9.
  25. Buhrdel P, Kruger W, Hirschberg K, Wehnert M. Adenine therapy in Lesch-Nyhan syndrome. *Acta Paediatr Hung* 1985; 26: 327-33.
  26. Ceccarelli M, Ciompi ML, Pasero G. Acute renal failure during adenine therapy in Lesch-Nyhan syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1974; 41: 671-5.
  27. Breese GR, Baumeister AA, McCown TJ, Emerick SG, Frye GD, Crotty K, et al. Behavioral differences between neonatal and adult 6-hydroxydopamine-treated rats to dopamine agonists: relevance to neurological symptoms in clinical syndromes with reduced brain dopamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 231: 343-54.
  28. Breese GR, Criswell HE, Duncan GE, Mueller RA. Dopamine deficiency in self-injurious behavior. *Brain Res Bull* 1990; 25: 477-84.
  29. 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.
  30. Criswell HE, Mueller RA, Breese GA. Clozapine antagonism of D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptor-mediated behaviors. *Eur J Pharmacol* 1989; 159: 141-7.
  31. Sivam SP. D<sub>1</sub> dopamine receptor-mediated substance P depletion in the striatonigral neurons of rats subjected to neonatal dopaminergic denervation: implications for self-injurious behavior. *Brain Res* 1989; 500: 119-30.
  32. Allen SM, Rice SN. Risperidone antagonism of self-mutilation in a Lesch-Nyhan patient. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996; 20: 793-800.
  33. Saito Y, Yamashita S, Kaneko K, Kimura S, Osawa M. The effect of risperidone on the self-mutilation of Lesch-Nyhan syndrome. *Brain Dev* 2000; 33: 281-2.
  34. Morant A, Mulas F, Hernández S, Roselló B. Tratamiento farmacológico con risperidona en niños con trastornos en el comportamiento. *Rev Neurol* 2001; 33: 201-8.
  35. Rehders JH, Loscher W, Richter A. Evidence for striatal dopaminergic overactivity in paroxysmal dystonia indicated microinjections in a genetic model. *Neuroscience* 2000; 97: 267-77.
  36. Gedye A. Serotonin-GABA treatment is hypothesized for self-injury in Lesch-Nyhan syndrome. *Med Hypotheses* 1992; 38: 325-8.
  37. Kempf JP, deVane CL, Levin GM, Jarecke R, Miller RL. Treatment of aggressive children with clonidine: results of an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 577-81.
  38. Eugene R, Ramsay MD. Clinical efficacy and safety of gabapentin. *Neurology* 1994; 44: 23-30.
  39. Ognen AC, Petroff MD, Douglas L, Rothman PHD, Kevin L, Behar PHD, et al. The effect of gabapentin on brain gamma-aminobutyric acid in patients with epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 244-9.
  40. McManaman J, Tam DA. Gabapentin for self-injurious behavior in Lesch-Nyhan syndrome. *Paediatr Neurol* 1999; 20: 381-2.
  41. Mak BS, Chi CS, Tsai CR, Lee WJ, Lin HY. New Mutations of the HPRT gene in Lesch-Nyhan syndrome. *Paediatr Neurol* 2000; 23: 332-5.
  42. Löscher W, Hoenack D, Taylor CP. Gabapentin increases aminoxy-acetic acid-induced GABA accumulation in several regions of rat brain. *Neurosci Lett* 1991; 128: 150-4.
  43. Page T, Barshop B, Yu AL, Nyhan WL. Treatment of Lesch-Nyhan syndrome with AICAR. *Adv Exp Med Biol* 1994; 370: 353-6.
  44. Roach ES, Delgado M, Anderson L, Iannaccone ST, Burns DK. Carbamazepine trial for Lesch-Nyhan self-mutilation. *J Child Neurol* 1996; 6: 476-8.
  45. Delgado M, Anderson L, Iannaccone ST, Burns DK. Carbamazepine trial for Lesch-Nyhan self-mutilation. *J Child Neurol* 1996; 11: 476-8.
  46. Cusumano FJ, Penna KJ, Panossian G. Prevention of self-mutilation in patients with Lesch-Nyhan syndrome: review of literature. *ASDC J Dent Child* 2001; 68: 175-8.
  47. Calderón-González R, Calderón-Sepúlveda RF. Tratamiento clínico de la parálisis cerebral. *Rev Neurol* 2002; 34: 1-6.
  48. Bull M, LaVecchio F. Behavior therapy for a child with Lesch-Nyhan syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1978; 20: 368-75.
  49. Richter A, Loschmann PA, Loscher W. Antidystonic efficacy of nitric oxide synthase inhibitors in a rodent model of primary paroxysmal dystonia. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 921-6.
  50. Sponseller PD, Ahn N, Choi JC, Ahn UM. Orthopedic problems in Lesch-Nyhan syndrome. *Paediatr Orthop* 1999; 19: 596-602.
  51. Williams KS, Hankerson JG, Ernst M, Zametkin A. Use of propofol anesthesia during outpatient radiographic imaging studies in patients with Lesch-Nyhan syndrome. *J Clin Anesth* 1997; 9: 61-5.
  52. Madero L, Sevilla J. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en la adrenoleucodistrofia ligada al X. *Rev Neurol* 2001; 33: 225-7.
  53. Krivit W, Whitley CB, Chang P. Lysosomal storage diseases treated by bone marrow transplantation. In Johnson FL, Pochedly C, eds. *Bone marrow transplantation in children*. New York: Raven Press; 1990.
  54. Krivit W, Shapiro EG. Bone marrow transplantation for storage diseases. In Desnick RJ, ed. *Treatment of genetic diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1991.
  55. Endres W, Helmig M, Shin YS, Albert E, Wank R, Ibel H, et al. Bone marrow transplantation in Lesch-Nyhan disease. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 270-1.
  56. Wojcik BE, Jinnah HA, Mueller CE, Friedmann T. Bone marrow transplantation does not ameliorate the neurologic symptoms in mice deficient in hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase (HPRT). *Metab Brain Dis* 1999; 14: 57-65.
  57. Nuckols JP. Autopsy findings in umbilical cord blood transplant recipient. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 335-42.
  58. Edwards A, Voss H, Rice P, Civitello A, Stegemann J, Schwager C, et al. Automated DNA sequencing of the human HPRT locus. *Genomics* 1990; 6: 593-608.
  59. Randall CW, Douglas JJ, Miller AD, Plent MM, Esty AC, Anderson PJ, et al. Partial phenotypic correction of human Lesch-Nyhan (hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase-deficient) lymphoblasts with a transmissible retroviral vector. *J Biol Chem* 1984; 259: 7842-9.
  60. Dusty AM, Douglas JJ, Friedmann T, Verma IM. A transmissible retrovirus expressing human hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HPRT): gene transfer into cells obtained from humans deficient in HPRT. *Proc Natl Acad Sci* 1983; 80: 4709-13.
  61. Palella TD, Silverman LJ, Schrolli CT, Homa FL, Levine M, Kelley W. Herpes simplex virus-mediated human hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase gene transfer into neuronal cells. *Mol Cell Biol* 1998; 8: 457-60.
  62. Southgate TD, Bain D, Fairbanks LD, Morelli AE, Larregina AT, Simmonds HA, et al. Adenoviruses encoding HPRT correct biochemical abnormalities of deficient cells and allow their survival in negative selection medium. *Metab Brain Dis* 1999; 14: 4: 205-21.

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE LESCH-NYHAN

**Resumen.** *Objetivo.* En este trabajo se revisan los tratamientos empleados hasta la fecha, dirigidos a paliar las diversas manifestaciones características del síndrome de Lesch-Nyhan (SLN), los efectos adversos registrados y las líneas actuales de investigación que abren futuras esperanzas terapéuticas. *Desarrollo.* El SLN es un defecto congénito del metabolismo de las purinas ocasionado por el déficit de la enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HPRT). Desde el punto de vista clínico se caracteriza por hiperuricemia y trastornos neurológicos graves, que parecen relacionarse con la magnitud del defecto enzimático. *Conclusiones.* La escasa frecuencia del SLN, junto con el desconocimiento de la fisiopatología de los trastornos neurológicos, explica que la terapéutica se fundamente en recomendaciones sintomáticas. Los fármacos inhibidores de la enzima xantina oxidasa ayudan a controlar la excreción elevada de ácido úrico, pero hasta la fecha no se ha encontrado ningún tratamiento eficaz para los síntomas neurológicos. [REV NEUROL 2002; 35: 877-83]

**Palabras clave.** Alternativas terapéuticas. Deficiencia metabólica. Hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa. Trastornos neurológicos. Tratamiento del síndrome de Lesch-Nyhan.

## TRATAMENTO DA SÍNDROMA DE LESCH-NYHAN

**Resumo.** *Objetivo.* Neste trabalho revêem-se os tratamentos utilizados até à data, dirigidos a aliviar as diversas manifestações características da síndrome de Lesch-Nyhan (SLN), os efeitos adversos registados e as actuais linhas de investigação que abrem futuras esperanças terapêuticas. *Desenvolvimento.* A SLN é um defeito congénito do metabolismo das purinas ocasionado pelo dífice da enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT). Sob o ponto de vista clínico, caracteriza-se por hiperuricemia e perturbações neurológicas graves, que parecem relacionar-se com a magnitude do efeito enzimático. *Conclusões.* A escassa frequência do SLN, juntamente com o desconhecimento da fisiopatologia das perturbações neurológicas, explica que a terapêutica se fundamente em recomendações sintomáticas. Os fármacos inibidores da enzima xantina oxidase ajudam a controlar a excreção elevada de ácido úrico, contudo até à data não se encontrou qualquer tratamento eficaz para os sintomas neurológicos. [REV NEUROL 2002; 35: 877-83]

**Palavras chave.** Alternativas terapêuticas. Deficiência metabólica. Hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase. Perturbações neurológicas. Tratamento da síndrome de Lesch-Nyhan.