

## Síndrome de Lesch-Nyhan

Luis Hernández Nieto

*Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.*

### síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedades hereditarias

La enzima hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) cataliza la síntesis de los nucleótidos inosina 5-fosfato (IMP) y guanosina 5-fosfato (GMP) a partir de las bases púricas hipoxantina y guanina, respectivamente. Su déficit congénito, ligado al cromosoma X, condiciona un aumento extraordinario de la síntesis *de novo* de purinas, ante la mayor disponibilidad de fosforribosilpirofosfato, al no ser consumido éste en la reacción catalizada por la HGPRT, con la resultante final de hiperproducción de ácido úrico. Consecuencias directas de esta situación son la litiasis renal y la gota. Además, algunos pacientes presentan una peculiar sintomatología neurológica caracterizada por los movimientos coreoatetósicos, disfunción del sistema motor corticospinal, retraso mental y, lo que es característico, automutilación irrefrenable. La deficiencia puede adoptar dos fenotipos: *a)* síndrome de Lesch-Nyhan, o déficit completo de HGPRT que expresaría todos estos síntomas neurológicos<sup>1</sup>, y *b)* síndrome de Kelley-Segmiller, en déficit parciales, con irregular y variable presentación de escasas manifestaciones neurológicas que, incluso, pueden faltar. Sin embargo, esta postulada correlación entre la intensidad del déficit y la amplitud de la expresión clínica dista, en muchas ocasiones, de ser un hecho<sup>2,3</sup>.

Si las manifestaciones de hiperuricemia, gota y litiasis úrica son de patogenia clara, no ocurre lo mismo respecto a las manifestaciones neurológicas, especialmente la conducta autoagresiva. Se ha invocado que ante la hiperxantinemia se dispara una cadena de acontecimientos bioquímicos que termina en una producción excesiva de convulsionantes endógenos (cinurenina y ácido quinolínico), con disminución de anticonvulsivos como serotonina y ácido gammaaminobutírico (GABA)<sup>4</sup>. Otros investigadores<sup>5-7</sup> han documentado alteraciones en el metabolismo de la dopamina en el sistema nervioso central, con disminución de la concentración en el líquido cefalorraquídeo de ácido homovalínico. En España, se conocen unos veinte casos documentados de la enfermedad, presentados bien como casos aislados o en pequeñas series.

La enfermedad de Lesch-Nyhan, en sus dos variantes sindrómicas, sigue constituyendo hoy día una rareza, por lo que el interés de su diagnóstico y evaluación biológica, desde un punto de vista de la salud pública, es limitado. Sin embargo, su diagnóstico posee una gran trascendencia para cada caso individual, ya que la correcta identificación de la

enfermedad permitirá fácilmente y mediante el tratamiento adecuado, reducir la morbilidad de los pacientes (lesiones de automutilación, insuficiencia renal, graves infecciones sobreañadidas sobre tofos o anemia megaloblástica)<sup>8</sup> y mejorar su calidad de vida, aunque, de momento, la eficacia de la actuación médica sobre la afección neurológica sea muy escasa.

Cuando existe en una familia un paciente afectado de enfermedad de Lesch-Nyhan, la probabilidad de que las mujeres sean portadoras y de que un hijo varón se halle afectado es del 50%. Por tanto, todas las mujeres deberían analizar su condición de portadora para someterse a consejo genético. En el caso de que no lo hayan hecho antes de un embarazo, procede entonces el diagnóstico prenatal, que se hace indispensable ante las dificultades para el tratamiento de fondo del proceso. Tal diagnóstico prenatal puede hacerse mediante la determinación de la actividad enzimática de HGPRT en amniocitos, en vellosidades coriónicas o en sangre fetal obtenida mediante funiculocentesis<sup>9</sup>; este último procedimiento ofrece un menor riesgo de pérdida fetal que los anteriormente citados (del 1 al 1,9% frente a del 2 al 3,4% con biopsia corial). En cualquier caso, las técnicas de diagnóstico prenatal requieren una metodología sofisticada y en manos de expertos<sup>10</sup>.

El gen codificador de la HGPRT se localiza en el cromosoma X en la región q26-q27 y consiste en nueve exones y ocho intrones, que totalizan 57 kilobases (Kb); este gen es transcrito a un RNA mensajero que contiene una región codificadora de proteínas de 654 nucleótidos<sup>11-13</sup>. Con la introducción de técnicas de biología molecular progresivamente refinadas y asequibles a laboratorios de cierto nivel, ahora es posible conocer los fenómenos moleculares en los déficit de HGPRT. Se han referido diversas mutaciones en el exón 3 del gen regulador de la enzima motivadas por variaciones concretas de bases en los tripletes que codifican algunos aminoácidos, con la consiguiente sustitución de los mismos. Se conocen así diversas variantes enzimáticas según la alteración molecular de su gen codificador, como la HGPRT<sub>Yale</sub><sup>14</sup>, HGPRT<sub>New Haven</sub><sup>15</sup> o la HGPR<sub>Tokyo</sub><sup>16</sup>. Se ha encontrado también duplicación del gen de HGPRT<sup>17</sup>.

En el presente número de MEDICINA CLÍNICA, García Puig et al presentan una recopilación de 12 pacientes estudiados en los últimos años en el Hospital La Paz de Madrid (algunos diagnosticados por otros autores y referidos a dicho centro para estudios complementarios sofisticados) con descripción de sus manifestaciones neurológicas y análisis de sus concentraciones plasmáticas y urinarias de hipoxantina, xantina y ácido úrico, comparadas con las de sujetos normales y con gota primaria<sup>18</sup>. Además de constituir la agrupación casuística de enfermos homogénea y exhaustivamente estudiados más importante hasta la fecha en España, los autores, en colaboración con el laboratorio de DNA del Hospital Universitario de Utrecht, han estudiado en uno de los enfermos de su

Correspondencia: Prof. Dr. L. Hernández Nieto.  
Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario de Canarias.  
Universidad de La Laguna. 38320 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

Manuscrito aceptado el 30-1-1994

*Med Clin (Barc)* 1994; 102: 699-700

serie, afectado del síndrome de Paterson-Kelly, la secuencia génica del exón 3, lo que les ha permitido describir una nueva variante enzimática (HGPRT<sup>Madrid</sup>); en ella, a nivel genético, una guanina ha sido sustituida por una timina, lo que se traduce en la cadena polipeptídica enzimática por la sustitución de la glicina por valina en posición 71. Aunque por el momento no es posible correlacionar el tipo de mutación génica con la intensidad de la perturbación funcional enzimática al desconocerse la estructura tridimensional de la HGPRT, es posible que las distintas mutaciones impliquen déficit funcionales de diversa magnitud, que tengan que ver con la diferente expresión fenotípica del síndrome (incluida la intensidad de las manifestaciones neurológicas). Del mismo modo que las variantes moleculares conocidas hasta este momento correspondían a enfermos con síndrome de Lesch-Nyhan, se apunta en el aludido artículo la posibilidad de que la HGPRT<sup>Madrid</sup> sea peculiar de la forma de Paterson-Kelly, aunque para ello deberían conocerse más casos estudiados con la misma metodología.

Así pues, el síndrome de Lesch-Nyhan sigue siendo hoy, 30 años después de su primera descripción, un modelo patológico que ofrece un triple interés. En primer lugar, desde el punto de vista clínico, en las esferas de la medicina interna, la pediatría y la neurología, principalmente. Debe destacarse la presentación a veces pleomórfica que puede adoptar la enfermedad, que va desde un cuadro más o menos clásico de gota o una anemia macrocítica de difícil comprensión, a las formas completas, que inequívocamente conducen al clínico al diagnóstico de presunción inmediato. En tales formas, más o menos frustres, el diagnóstico será un difícil y a la vez estimulante reto para el internista, mientras que en los casos plenamente desarrollados es fácil realizar un brillante diagnóstico, sobre la base de un buen quehacer clínico. En segundo lugar, la enfermedad posee un especial interés desde un punto de vista bioquímico, puesto que hoy es posible llegar a documentar con toda precisión la naturaleza de la alteración enzimática en diferentes dianas celulares. Por último, posee un interés molecular o genético, ya que la identificación de la variante molecular de HGPRT puede tener relación con la forma de expresión clínica. Tal vez en un futuro próximo, el mejor conocimiento de estas alteraciones, de las mencionadas relaciones de las mismas con las anomalías bioquímicas y con la expresión clínica pueda facilitar la selección de determinados casos en los que la actuación terapéutica a nivel génico fuera abordable. Por fortuna, la deficiencia congénita de HGPRT no es una desconocida para clínicos y científicos españoles y ahora, la descripción de la HGPRT<sup>Madrid</sup> viene a ser como el espaldarazo a nuestros internistas, bioquímicos y genetistas con respecto al conocimiento y manejo de esta apasionante entidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 1964; 36: 561-570.
2. 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.
3. De Bryun CHMM. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase deficiency. *Hum Genet* 1976; 31: 127-150.
4. Gedye A. Serotonin-GABA treatment is hypothesized for self-injury in Lesch-Nyhan syndrome. *Med Hypotheses* 1992; 38: 325-328.
5. Casteells S, Chakrabarti C, Winsberg BG, Hurwic M, Perel JM, Nyhan WL. Effects of L-5-hydroxytryptophan on monoamine and aminoacids turnover in the Lesch-Nyhan syndrome. *J Autism Dev Disord* 1979; 9: 95-103.
6. Lloyd KG, Hornykiewicz O, Davidson L, Shannak K, Farley I, Goldstein M, et al. Biochemical evidence of disfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *N Engl J Med* 1981; 305: 1.106-1.111.
7. Ssilverstein FS, Johnston MV, Hutchinson RJ, Edwards NL. Lesch-Nyhan syndrome: CSF neurotransmitter abnormalities. *Neurology* 1985; 35: 907-911.
8. Hernández Nieto L, Nyhan WI, Page T, Cubillo Ferreira G, Rodríguez Fernández M, González García T. 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.
9. 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.
10. Page T, Broock RI. A pitfall in the prenatal diagnosis of Lesch-Nyhan syndrome by chorionic villous sampling. *Prenatal Diagnosis* 1990; 10: 153-157.
11. Pai GS, Sprenkle JA, Do TT, Mareni CC, Migeon BK. Localization of loci for HPRT and glucose-6-phosphate dehydrogenase and biochemical evidence for non-random X-chromosome expression from studies of a human X-autosome translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 2.810-2.813.
12. Jolly DJ, Okayama H, Berg P, Esty AC, Filpula D, Bohlen P et al. Isolation and characterisation of a full-length expressible cDNA for human hypoxanthine phosphoribosyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 477-481.
13. Sculley DG, Dawson PA, Emmerson BT, Gordon RB. A review of the molecular basis of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. *Hum Genet* 1992; 90: 195-207.
14. Fujimori S, Davidson B, Kelley W, Palella T. Identification of a single nucleotide change in the hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase gene (HPRT<sup>gene</sup>) responsible for Lesch-Nyhan syndrome. *J Clin Invest* 1989; 83: 11-113.
15. 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.
16. Fujimori S, Tagaya T, Kamatani N, Akaoka I. A germ line mutation within the coding sequence for the putative 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate binding site of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) in a Lesch-Nyhan patient: missense mutations within a functionally important region probably cause disease. *Hum Genet* 1992; 90: 385-388.
17. Marcus S, Heligren D, Lambert B, Fällström SP, Wahlström J. Duplication in the hypoxanthine phosphoribosyltransferase gene caused by Alu-Alu recombination in a patient with a patient with Lesch-Nyhan syndrome. *Hum Genet* 1993; 90: 477-482.
18. García Puig J, Mateos FA, Jiménez ML, Arcas J, Miranda MA, Ortiz Vázquez J. Espectro clínico de la deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa: estudio de 12 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 681-687.