

## SINDROME DE LESCH-NYHAM ESTUDIO DE LA PRIMERA FAMILIA DIAGNOSTICADA EN REPUBLICA DOMINICANA

- \* Dra. Sobeida Bakmeyer Schrijs
- \* Dra. María Carmela Rodríguez Gómez
- \* Dr. Angel Morrobel Betances
- \*\* Dr. Teófilo Gautier.

El Síndrome de Lesch-Nyhan fue descrito por primera vez en 1964 por William Nyhan y Michael Lesch en el Hospital John Hopkins, y consiste en un error innato del metabolismo de las purinas debido a una ausencia total de la actividad de la enzima Hipoxantina—Guanina—Fosforibosil Transferasa (HGFRT). Dicho síndrome es hereditario y el gene mutante o variante es portado en el cromosoma X, por lo cual se expresa exclusivamente en hombres. Estos pacientes presentan un cuadro metabólico caracterizado por un aumento excesivo en la síntesis de ácido úrico, con hiperuricemia e hiperuricosuria, lo cual conlleva a manifestaciones tempranas de Gota. Además presentan retraso mental, coreoatetosis, espasticidad, automutilación y conducta agresiva.

### REPORTE DE LOS CASOS

#### CASO No.1:

J.L.C.R.: Paciente masculino de 12 años de edad, natural y residente en Villa Tapia; producto de embarazo normal y parto eutócico, pesando 7 y media libras al nacer. Con historia de hipotonía a partir de los 2 meses de edad, y marcado retraso de su desarrollo psicomotor. Al año de edad aproximadamente empezó a mostrar espasticidad de extremidades, y a la edad de 4 años se iniciaron movimientos coreoatetósicos incontrolados y una conducta de agresividad contra sí mismo y los demás, la cual manifestaba por medio de mordeduras, por lo que fue necesario mantenerle las manos amarradas. Esta condición persiste hasta la actualidad. El paciente pronunció las primeras palabras a los 3 años, evidenciándose disartría desde el nicio. También presentó disurfa desde la edad de 12 años con un dolor tipo cólico que se inicia en flanco izquierdo y se irradia al abdomen.

Al examen físico su peso fue de 33 libras, por debajo del tercer percentil, y su talla de 47 pulgadas, por debajo del tercer percentil. Paciente consciente, con hipodesarrollo pondoestatural; poco cooperador al examinador por presentar movimientos contínuos repetitivos de brazos y piernas, presentando en los dos tercios del labio inferior, pérdida de sustancia y lesiones cicatriciales con hendiduras y festonamientos. Mal implantación dentaria (Ver foto 1), pulmones bien ventilados, ruidos cardíacos regulares con frecuencia cardíaca de 80/min. Un abdomen plano, depresible y sin masas palpables o visceromegalia. A la palpación profunda se sintió la columna vertebral. Testículos descendidos, genitales externos pequeños para su edad. Deformidades de la cadera y piernas con adducción marcada y rotación interna de las mismas. (Ver foto 2). La exploración neuro-

\* Médicos egresados de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU).

\*\* Jefe del Departamento de Pediatría, UNPHU.  
Sub-Director Hospital Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo.

lógica mostró un retraso marcado en su desarrollo, con un lenguaje disártrico y casi siempre limitado a monosílabos; incapacidad para ponerse de pie o sentarse. Los reflejos osteotendinosos profundos estaban ligeramente aumentados. El reflejo cutáneo plantar en flexión. En el sistema motor presentó postura lordótica y tono muscular aumentado con movimientos coreoatetósicos y a veces distónicos. Estos movimientos se acentuaban frente a estímulos propioceptivos. La sensibilidad estaba normal.

Los resultados de laboratorio fueron:

— Glóbulos rojos	: 3,500,000/mm <sup>3</sup>	
— Hematócrito	: 37,9 o/o	VCM:106
— Hemoglobina	: 12,5 g o/o	HCM: 35
— Glóbulos blancos	: 6,419/mm <sup>3</sup>	CHCM:32
— Neutrófilos	: 47 o/o	
— Linfocitos	: 49 o/o	
— Eosinófilos	: 1 o/o	
— Monocitos	: 3 o/o	
— Acido úrico	: 13,6 mg. o/o	
— Tipificación	: Sangre Grupo O Rh —	

Una urografía endovenosa, mostró los riñones relativamente pequeños para el tamaño del paciente. No hubo evidencia de uro-



Foto No.1:  
Observe la pérdida de los dos tercios del labio inferior, con lesiones cicatriciales secundarias a mordeduras.



**Foto No.2:**  
Nótese la deformidad de las caderas con marcadas adducción, rotación interna y espasticidad de extremidades inferiores (deformidad en tijeras).

patía obstructiva. Por lo demás la urografía fue esencialmente negativa. En la radiografía de columna y pelvis se pudo apreciar desmineralización de las estructuras óseas, ligera o moderada escoliosis lumbar derecha, hipoplasia de los huesos de la pelvis, dislocación bilateral de las caderas e hipoplasia de la epífisis proximal del fémur derecho.

#### CASO No.2:

**L.R.C.R.:** Paciente masculino de 9 años de edad, natural y residente en Villa Tapia; producto de un embarazo y parto normales, con peso de 6 libras al nacer. Con historia de hipotonía que se inició a la edad de un mes, también mostró retraso e incapacidad de ejecutar acciones propias de su edad. Al año mostró aumento del tono muscular y a los 4 años aproximadamente se iniciaron los movimientos de brazos y piernas; estos movimientos eran involuntarios y desaparecían con el sueño. Presentó incapacidad de sentarse o pararse y además una conducta agresiva hacia sí mismo y los que le rodeaban y que le llevaba a morderse los labios, brazos y dedos. Además se golpeaba la cabeza contra superficies rígidas. Sus primeras palabras fueron a los 2 años, limitándose hasta hoy día a monosílabos y en expresión en cascada o explosiva.

Al examen físico presentó un peso de 35 libras, por debajo del

tercer percentil siendo la talla de 45 pulgadas, también por debajo del tercer percentil.

Lucía con hipodesarrollo pondoestatural, irritable y con episodios de auto agresividad y agresión hacia los demás. Mal implantación dentaria. Se auscultaron estertores roncos en ambas bases pulmonares, sin anomalías a la inspección y percusión. Los ruidos cardíacos eran regulares con frecuencia de 70 latidos por minuto. No soplos. El abdomen estaba plano, depresible, no doloroso a la palpación, no visceromegalia, ni masas palpables, con emaciación de músculos abdominales que permitían la palpación de la columna vertebral. Testículos parcialmente descendidos. Lesiones hipocrómicas cicatriciales, secundarias a mordedura antigua en brazo izquierdo, así como ulceración en el antebrazo del mismo lado, también secundaria a mordedura y en vías de cicatrización. (Ver foto 3). También lesiones secundarias a mordeduras en falange distal de dedo medio en mano derecha. (Ver foto 4). El tamaño de las lesiones oscilaba desde 1 a 3 cm. El examen neurológico mostró movimientos coreoatetósicos en extremidades, boca y lengua, así como espasticidad episódicas de extremidades inferiores que lo conducían a opistótonos en ocasiones. Incapaz de mantener las posturas más primitivas como sentarse o pararse. Reflejos osteotendinosos profundos ligeramente aumentados, reflejo cutáneo plantar en flexión. No anomalías en pares craneales.

Los estudios de laboratorio mostraron:

— Glóbulos rojos	: 3,620,000/mm <sup>3</sup>	
— Hemoglobina	: 11.6 g o/o	VCM: 93
— Hematócrito	: 33 o/o	HCM: 32.2
— Glóbulos blancos	: 6,989/mm <sup>3</sup>	
— Neutrófilos	: 71 o/o	
— Linfocitos	: 29 o/o	
— Eosinófilos	: 0 o/o	
— Monocitos	: 0 o/o	
— Acido Urico	: 9.3 mg. o/o	
— Falcemia negativa		
— Tipificación Grupo O Rh	—	

Una urografía endovenosa, no mostró patología evidente y la



**Foto No.3:**  
Nótese las lesiones cicatriciales en brazos y antebrazo, secundarias a mordeduras.



**Foto No.4:**  
Se observa lesiones secundarias a mordeduras en galanges distales.

radiografía de columna y pelvis sólo mostró ligera deformidad en cabeza de fémur derecho no conclusiva de patología alguna.

#### CASO No.3:

F.C.R.: Paciente masculino de 7 años de edad, natural y residente en Villa Tapia; producto de embarazo y parto normales, con peso al nacer de 9 libras. Con historia de hipotonía a partir de los dos meses de vida y con incapacidad de ejecutar maniobras propias de su edad. Esto fue seguido por un gran retardo en su desarrollo psicomotor. Al año de edad aproximadamente comenzó a presentar espasticidad de extremidades, y a la edad de cuatro años presentó movimientos incoordinados persistentes, episodios de agresión propia y hacia los demás mediante mordeduras. Sus primeras palabras fueron pronunciadas a la edad de 2 años, presentando desde el inicio un lenguaje disártrico.

Al examen físico el peso fue de 32 libras, por debajo del tercer percentil, y la talla de 43 pulgadas, por debajo del tercer percentil.

Lucía un marcado hipodesarrollo pondoestatural, irritable y agresivo. Mal implantación dentaria y movimientos continuos y repetitivos de labios, con tendencia a morderse. Presentó buena expansión pulmonar, murmullo vesicular audible en todos los campos pulmonares; ruidos cardíacos regulares con frecuencia cardíaca de 85 latidos/min. Abdomen plano, depresible, no visceromegalia. Testículos bien descendidos. Lesiones cicatriciales en brazo derecho, hipocrómicas, consecuencia de mordeduras antiguas. La uña del pulgar derecho evidenciaba traumatismo secundario también a mordeduras antiguas. En el examen neurológico encontramos: espasticidad de ambas extremidades



**Foto No.5:**  
Aquí también se aprecia la espasticidad de extremidades inferiores, adducción y rotación interna, así como incapacidad de mantenerse de pié .

con movimientos de adducción y rotación interna, movimientos en flexión y posición en tijeras de extremidades inferiores con incapacidad de mantenerse sentado, parado o en las posiciones más primitivas. (Ver foto 5). Los reflejos osteotendinosos profundos estaban ligeramente aumentados y simétricos. El reflejo cutáneo plantar en flexión. Los movimientos incoordinados mostrados por el paciente, se exacerbaban ante estímulos propioceptivos.

Los estudios de laboratorio mostraron:

— Glóbulos rojos	: 3,530,000/mm <sup>3</sup>	
— Hemoglobina	: 11.6 g. o/o	
— Hematócrito	: 33 o/o	VCM: 94
— Glóbulos blancos	: 12,700/mm <sup>3</sup>	HCM: 31.9
— Neutrófilos	: 61 o/o	
— Linfocitos	: 33 o/o	
— Eosinófilos	: 3 o/o	
— Monocitos	: 3 o/o	
— Acido Urico	: 8.28 mg. o/o	
— Tipificación Grupo O Rh	—	

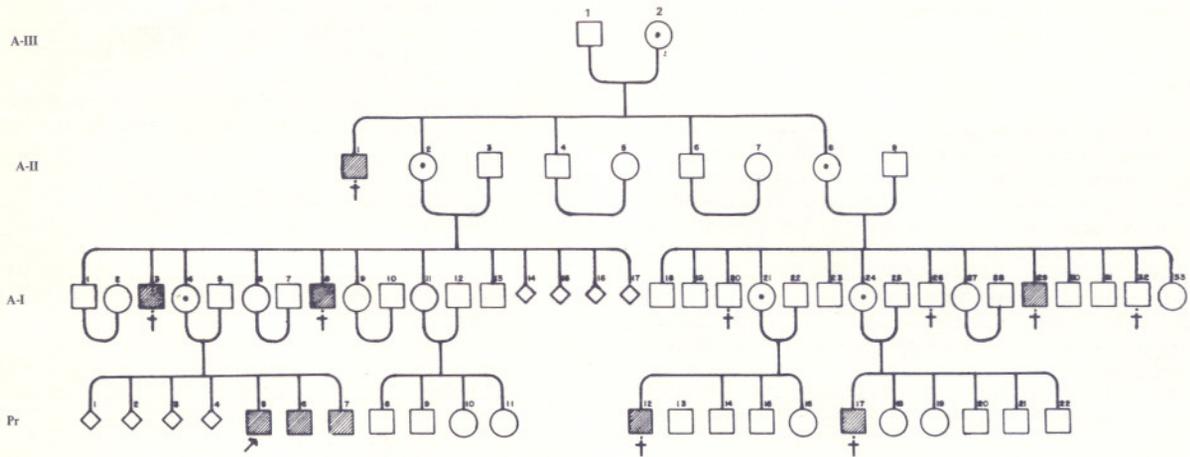
En la pielografía E.V. por razones técnicas no se logró la visualización óptica de los riñones y sistemas colectores, y aunque no se evidenció uropatía obstructiva alta, la vejiga urinaria lucía moderadamente distendida, no pudiéndose excluir mediante este examen la posibilidad de patología obstructiva baja, a nivel de cuello vesical o uretra.

La radiología de pelvis y columna mostró desmineralización de las estructuras óseas y una pelvis pobremente desarrollada. Además se observaron hallazgos consistentes con Coxa-Valga bilateral. (Ver radiografía 1).



**Radiografía No.1:**  
Se puede apreciar desmineralización de estructuras óseas, hipodesarrollo pélvico, así como Coxa Valga bilateral.

**Figura N° 1**



■ SINDROME DE LESCH-NYHAN

ARBOL GENEALOGICO

En la revisión de este árbol genealógico hay que observar que nueve sujetos padecieron el Síndrome de Lesch-Nyhan. Uno de ellos en la generación A-II, tres en la A-I y cinco en la PR. De todos éstos, sólo tres están vivos y en estudio, los otros seis han muerto. Las mujeres portadoras, madres de los pacientes, están vivas todas y hacen un total de seis.

## RESULTADOS Y COMENTARIOS

Los pacientes estudiados por nosotros, mostraron manifestaciones compatibles con el síndrome de Lesch-Nyhan, ya que todos presentaron: retardo mental, signos neurológicos anormales tales como movimientos coreoatetósicos, parálisis cerebral espástica, conducta agresiva y signos característicos que evidencian automutilación. Los dos mayores presentaron uno de los signos más característicos de la enfermedad que es la pérdida de sustancia de los labios, debido a mordeduras.

Según los padres, los niños fueron normales al nacimiento, y su primera manifestación fue la hipotonía, la cual se presentó entre el primer y segundo mes de vida aproximadamente; dicha manifestación fue seguida de espasticidad que fue evidente en el último trimestre del primer año. En nuestros pacientes la espasticidad se manifestó con aumento del tono en extremidades superiores e inferiores, presentando estas últimas una marcada adducción, conllevando a la posición en tijeras. Estos pacientes nunca presentaron el desarrollo psicomotor propio de su edad, contrario a lo encontrado por otros investigadores, quienes reportaron la conducta motora estaba marcadamente por debajo debido a las complicaciones neuromusculares, al igual que la conducta personal-social, la cual también estaba por debajo a consecuencia de las severas limitaciones en la oportunidad de interactuar con el medio ambiente. En opinión del examinador, el nivel de retardo del paciente sería considerado como leve, de no existir las complicaciones destacadas anteriormente.

La conducta de automutilación no parecía ser un impedimento a que el paciente usara sus manos bajo supervisión, concluyendo el examinador que esta conducta podría ser modificada bajo circunstancias adecuadas.

De lo anteriormente expuesto por el neuropsicólogo conjuntamente con nuestras observaciones emanadas del trato directo con los pacientes, creemos que hay concordancia con lo reportado por otros investigadores. Estos afirman que los pacientes no parecen tener un retardo mental tan grave como lo demuestran las pruebas de inteligencia. En los pacientes estudiados por Nyhan y col., el coeficiente de inteligencia de los niños era usualmente por debajo de 50, aunque en algunos casos era superior e incluso se han reportado dentro de límites normales.<sup>2</sup>

En cuanto a la conducta agresiva y la automutilación, observamos que los pacientes se mantenían relativamente placidos y tranquilos mientras estaban atados. Cuando se removían sus ataduras, sus movimientos se exacerbaban y se producía una conducta compulsiva de llevarse las manos a la boca para morderse. Incluso hemos notado que ellos pedían a sus padres que les ataran, indicando así un deseo de evitar lesionarse. Esto ha sido llamado por otros investigadores "reacción fóbica a estar desamarrados".<sup>3</sup>

También hemos observado que la conducta auto-agresiva se modificaba dependiendo del miembro de la familia con el cual se encontrara el paciente. Esto también ha sido descrito anteriormente señalándose que aunque la

conducta auto-agresiva está íntimamente ligada a un defecto genético, hay evidencia de que los patrones de respuestas de los padres pueden contribuir a la conducta de auto-agresión.<sup>4</sup> El patrón de conducta auto-agresiva difiere del patrón encontrado en pacientes con retardo mental y falta de sensibilidad al dolor como en algunas neuropatías sensoriales y en el síndrome de Disautonomía Familiar. En los pacientes con Síndrome de Lesch-Nyhan, se ha demostrado que su sensibilidad al dolor está intacta puesto que lloran al producirse las lesiones, hecho que pudimos comprobar en nuestros tres pacientes. El diagnóstico diferencial de auto-agresión en la infancia también debe hacerse con el Síndrome de Cornelia de Lange, en el cual la conducta de auto-agresión persigue intentos suicidas e incluso homicidas y se modifica con la terapia de conducta aversiva, lo cual no sucede en el Síndrome de Lesch-Nyhan.<sup>3</sup> Otra patología en la cual también se presenta la auto-agresión es en los niños autistas; pero estos pacientes rara vez manifiestan la auto-agresión en forma de mordeduras. Aún no se conoce el factor que induce a los pacientes con Síndrome de Lesch-Nyhan a morderse. Algunos autores se basan en la hipótesis de que la conducta maladaptativa exhibida por estos pacientes es voluntaria y que es inmediatamente reforzada por la atención recibida, y es mantenida por refuerzo continuo.

Basado en esta hipótesis dichos autores han realizado un plan de terapia experimental denominado "Terapia de extinción", que consiste en permanecer indiferentes ante que sus pacientes lograron mantener la cabeza levantada e incluso sentarse perdiendo luego estas habilidades.<sup>1</sup> Nuestros pacientes presentaron ligero aumento de los reflejos osteotendinosos profundos; no presentaron reflejos patológicos, contrario a lo usualmente reportado. Sus primeras palabras fueron pronunciadas entre el segundo y el tercer año y fue entonces cuando se hizo evidente la disartría. La disfagia, que a veces se presenta en este síndrome, no estuvo presente en ninguno de ellos. Los movimientos coreoatetósicos al igual que la conducta agresiva y la automutilación se hicieron evidentes a partir de los cuatro años aproximadamente. La automutilación se manifestó principalmente por medio de mordeduras en dedos, brazos y labios, lo cual motivó que tuvieran que mantenerles las manos amarradas todo el tiempo. Esto concuerda con lo reportado por Nyhan y Col., que señalan la edad de aparición de estos síntomas entre tres y cinco años.<sup>1</sup>

Todos los pacientes presentaron retardo mental. El mayor de ellos por presentar el cuadro más florido, fue evaluado por un neuropsicólogo quien concluyó que el paciente mostró un nivel de retraso severo en su desarrollo. Este retardo fue debido a trastornos neuromotores que conllevaban a un impedimento en la marcha, el habla y la coordinación oculomotora, agregándose a esto un impedimento para interactuar con materiales y situaciones estimulantes, por estar amarrados todo el día. La conducta adaptativa y el lenguaje excedían el nivel de los dos años; los intentos de auto-agresión de los pacientes. Con esto se ha logrado en algunos casos, la desaparición de la conducta maladaptativa.<sup>3</sup> Esta forma de terapia no ha sido en-

sayada en nuestros pacientes.

Por otro lado, otros experimentos demuestran alteraciones en el metabolismo de las aminos biogenas, tales como: cambios en los niveles de metabolitos de serotonina y dopamina en líquido cefalorraquídeo (LCR), trastornos de la concentración de ciertos aminoácidos en líquido cefalorraquídeo,<sup>5</sup> ausencia de respuesta presora a la prueba frío-presión,<sup>6</sup> abriendo ésto la posibilidad a una alteración bioquímica para el trastorno neurológico que aparece en los pacientes con el Síndrome de Lesch-Nyhan.<sup>2</sup> Basado en estas observaciones, se ha realizado tratamiento experimental con principios activos como el 5-hidroxitriptofano acompañado o no de un inhibidor de la decarboxilasa (Carbidopa), con la finalidad de controlar la conducta agresiva y la automutilación. Con este tratamiento se ha logrado mejorar sobre todo, los movimientos distónicos y la irritabilidad, pudiéndose mejorar la conducta agresiva aunque por poco tiempo, ya que aparece muy frecuentemente una resistencia a dicha terapia. Esta resistencia se traduce en una necesidad de ir aumentando la dosis del medicamento empleado,<sup>5,6,7</sup>. Otros autores no reportan haber encontrado resultados favorables con el uso de estas drogas.<sup>8</sup>

En los pacientes con el Síndrome de Lesch-Nyhan también se han ensayado un derivado de la hormona anti-diurética (ADH), la 1-desamino-8-arginina-vasopresina, arrojando resultados todavía no muy halagadores, pero que sugieren sea posible poder corregir la anomalía existente en el metabolismo de las catecolaminas en pacientes con esta afección.

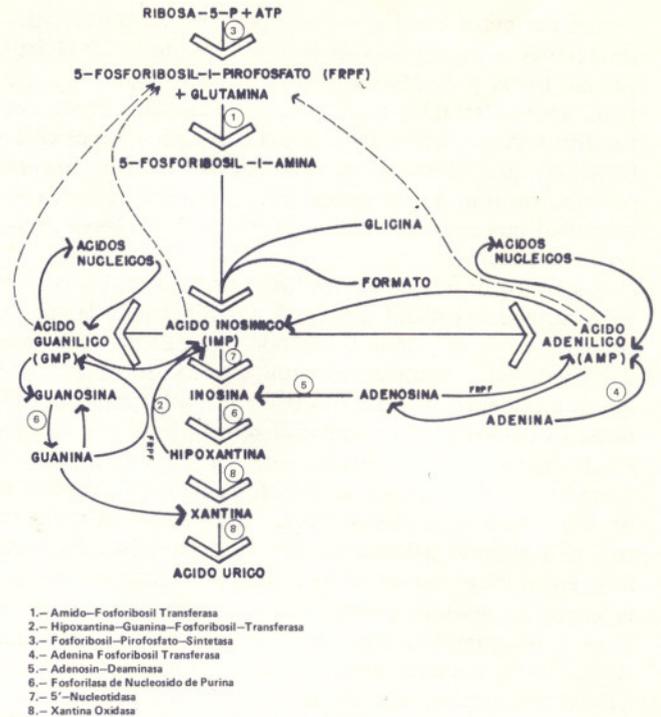
De todo lo anteriormente señalado y conjuntamente con los últimos artículos publicados, podríamos concluir que actualmente la mejor forma de terapia en estos pacientes sea la combinación del tratamiento farmacológico y psicológico.

Otro dato de importancia diagnóstica en el estudio de estos pacientes es la determinación del ácido úrico sérico, el cual se encontró notablemente elevado en los tres pacientes en estudio. Estos presentaron niveles de 13.6, 9.3 y 8.28 mg/dl. respectivamente, correspondiendo los valores más elevados a los dos pacientes de mayor edad. (Ver Tabla No.2). Las cifras normales por el método empleado son de 2.5 a 7 mg/dl. Estas observaciones concuerdan con lo reportado en la literatura mundial, donde revelan que los niveles de ácido úrico exceden los 6 mg/dl., encontrándose generalmente entre 9 y 11 mg/dl. Nyhan y col. han señalado pacientes con una depuración tan eficiente de uratos, que han llegado a presentar concentraciones séricas de ácido úrico dentro de límites normales.<sup>11</sup>

La excreción de ácido úrico en la toma de orina de 24 horas de nuestros pacientes se reportó como sigue: el mayor 800 mg/24 horas, el segundo 770 mg/24 horas y el tercero 755/mg/24 horas. Los valores normales por el método empleado son de 250 a 750 mg/24 horas. Estos valores elevados concuerdan con lo reportado por otros investigadores.

En la Figura No.2 señalamos la vía normal del metabolismo de las purinas, siendo el ácido úrico el producto final de su catabolismo. Los nucleótidos son los pro-

FIGURA No. 2



## METABOLISMO DE LAS PURINAS

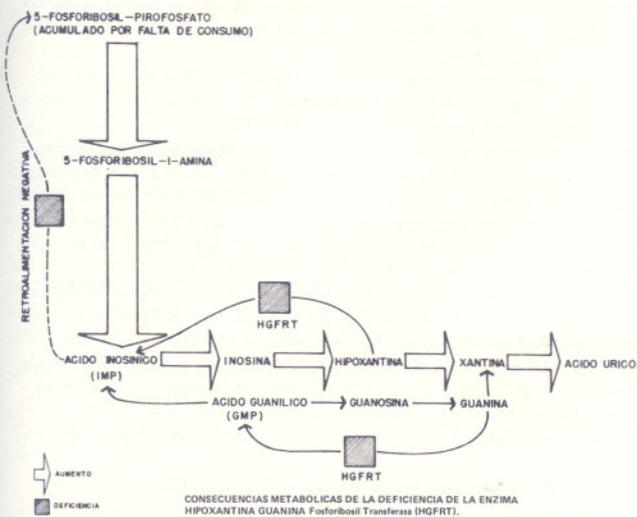
ductos finales de la biosíntesis de las purinas y forman parte de los ácidos nucleicos. Estos nucleótidos son: ácido adenilico o monofosfato de adenosina (AMP), ácido inosínico o monofosfato de inosina (IMP) y ácido guanilico o monofosfato de guanosina (GMP). Los nucleótidos de las purinas pueden ser sintetizados por una de las siguientes vías: 1)- Directamente de las bases purínicas, por ejemplo guanina a ácido guanilico, adenina a ácido adenilico, hipoxantina a ácido inosínico, también llamada "Vía del Salvamento"; 2)- Por la "Vía del Novo" a partir de precursores no purínicos, siendo el compuesto inicial el 5-fosforibosil-1-pirofosfato (FRPF) y progresando en una serie de pasos conllevando a la formación de ácido inosínico que es el nucleótido purínico intermediario común. El ácido inosínico puede ser convertido en ácido adenilico o ácido guanilico; una vez formados estos nucleótidos son utilizados para sintetizar ácidos nucleicos, AMP cíclico, ATP y ciertos cofactores.

Los varios componentes purínicos son degradados a monofosfatos nucleótidos purínicos, así el ácido guanilico es degradado a través de guanosina, guanina y xantina a ácido úrico. El ácido inosínico es degradado convirtiéndose en inosina, hipoxantina y xantina hasta ácido úrico. El ácido adenilico puede ser deaminado a ácido inosínico y más adelante catabolizado a través de inosina a ácido úrico, o puede ser degradado a inosina por una vía alterna con la formación intermedia de adenosina.<sup>12</sup>

El método de diagnóstico definitivo del síndrome de

Lesch-Nyhan es la demostración del déficit de la enzima hipoxantina guanina fosforibosil transferasa (HGFRT) en glóbulos rojos y fibroblastos. La HGFRT es la enzima que cataliza la conversión de hipoxantina y guanina a sus respectivos nucleótidos ácido inosínico y ácido guanílico, los cuales inhiben por un mecanismo de retroalimentación negativa, a la enzima amido fosforibosil transferasa, que cataliza la conversión de 5-fosforibosilpirofosfato a 5-fosforibosil-1-amina, paso inicial de la síntesis de puri-

FIGURA No.3

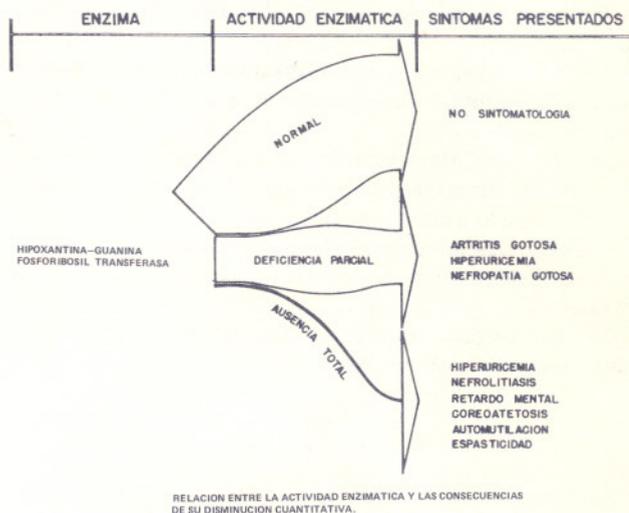


na por la vía del Novo. En la Figura No.3, observamos que la ausencia de HGFRT conlleva a la falta de producción de ácido inosínico y ácido guanílico lo cual se traduce en una acumulación de 5-fosforibosilpirofosfato por falta de consumo. Se ha demostrado que la concentración intracelular de 5-fosforibosilpirofosfato es un determinante de la velocidad de síntesis de ácido úrico en humanos, y cuando ésta se encuentra elevada, la síntesis de ácido úrico es elevada. Por esta razón se acelera la producción de ácido úrico por la Vía del Novo.

Los tejidos varían en su dependencia en la síntesis de las purinas a través de la vía del Novo o de la Vía del salvamento. El cerebro y la médula ósea dependen más de la vía del salvamento para su suplemento de ribonucleótidos de purina. En el cerebro parece haber variación regional, porque se ha demostrado que la actividad de la enzima HGFRT es mayor a nivel de ganglios basales y en orden decreciente en lóbulo frontal, cerebelo y muy poco en la médula espinal. Al estar ausente la actividad de esta enzima, uno de los sitios de mayor afección sería a nivel de los ganglios basales, lo que explicaría la aparición de la coreoatetosis. Por otro lado el proceso de maduración de la serie eritroide y mieloide en médula ósea está caracterizado porque sólo depende de la vía del salvamento para su aporte de ribonucleótidos de purinas. Al estar ausente la actividad de la enzima HGFRT hay alteración en la maduración de los eritrocitos y leucocitos conllevando a la aparición de anemia macrocítica. Los fibroblastos y los linfocitos son los únicos a nivel de médula ósea que tienen la capacidad de síntesis

de purinas por las dos vías. Se sugieren que una causa posible de la presencia variable de la anemia macrocítica en el Síndrome de Lesch-Nyhan se debería a la producción local de derivados purínicos que por el fenómeno de "cooperación metabólica" pasarían de fibroblastos a células mieloideas y eritroideas. Esta anemia macrocítica, cuando está presente responde en algunas ocasiones a la administración de adenina exógena y no a folatos; esta mejoría consiste en un aumento de la supervivencia de los glóbulos rojos de 40 a 70 días. Se ha demostrado que la deficiencia enzimática produce su mayor insulto metabólico en el período perinatal.<sup>9</sup>

FIGURA No. 4



En la Figura No.4 hacemos una relación entre la actividad de la enzima y las consecuencias de la disminución cuantitativa de la misma. Con una actividad normal no se evidencia ninguna sintomatología; cuando el déficit es parcial se presenta un cuadro caracterizado por: Artritis gotosa, hiperuricemia y nefropatía gotosa; en ausencia total de la enzima se presenta el cuadro clínico caracterizado por: Hiperuricemia, nefrolitiasis, retraso mental, coreoatetosis, automutilación y espasticidad. Nuestros casos al presentar la sintomatología completa del Síndrome de Lesch-Nyhan, caen dentro de la clasificación de ausencia total. Esto fue comprobado por medio de estudios en la sangre de nuestros pacientes, evidenciándose la deficiencia total de la enzima Hipoxantina-Guanina Fosforibosil Transferasa; aún no disponemos de los datos exactos, ya que los estudios de investigación continúan en proceso.<sup>13</sup>

Recientemente ha sido posible detectar los portadores del Síndrome de Lesch-Nyhan, mediante estudio enzimático de la raíz del pelo,<sup>14</sup>. También se ha ensayado la estimulación in vitro de la actividad de la enzima Hipoxantina-Guanina Fosforibosil Transferasa mediante el uso del Ión Magnesio,<sup>15</sup>. Por otro lado, se ha utilizado en las madres embarazadas y portadoras del síndrome, detectar la actividad enzimática en cultivos de células a partir del

líquido amniótico. Ninguno de estos procedimientos han sido posible por el momento, ensayarse en la familia estudiada.

### CONCLUSIONES:

1.— Fueron detectados y diagnosticados tres casos con el Síndrome de Lesch-Nyhan.

2.— El diagnóstico fue comprobado por las manifestaciones clínicas, los niveles elevados de ácido úrico en sangre y la deficiencia en glóbulos rojos de la enzima Hipoxantina Guanina Fosforibosil Transferasa.

3.— En el estudio del árbol genealógico de la familia encontramos un total de nueve casos, resultando una de las familias con más casos detectados en la literatura mundial.

4.— El retraso en nuestros pacientes fue mayor en el aspecto psicomotor uniéndose a éste una privación ambiental acentuada.

5.— La edad de aparición de las manifestaciones iniciales de la enfermedad fue más temprana en nuestros pacientes que lo usualmente reportado.

6.— El cuadro clínico de presentación correspondió totalmente al patrón clásico reportado en la mayoría de los casos.

7.— Los casos descritos son los primeros diagnosticados y reportados en la República Dominicana.

### BIBLIOGRAFIA

1.— Nyhan, W.: The Lesch-Nyhan Syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 20 (3): 376-80, Jun. 1978.  
2.— Nyhan, W.: Behavior in the Lesch-Nyhan Syndrome. *Journal*

of Autism and Childhood Schizophrenia. 6 (3): 253-52. Sept. 1976.

3.— Bull, Marilyn: La Vecchio, Franchesca: Behavior Therapy for a child with Lesch-Nyhan Syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, Vol. 20, No.3: 3 68-75, Jun. 78.

4.— Anderson, L.: Dancis, J.: Murray, A. Behavioral contingencies and self-mutilation in Lesch-Nyhan Syndrome. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 46 (3): 529-36, Jun. 78.

5.— Winsberg, Bertrand; Hurwic, Maria; Perel, Jams; Wyhan, W. Castells, Salvatore. Effects of L-5-hydroxy Tryptophan on Monoamine and Amino Acids Turnover in the Lesch-Nyhan Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Vol. 9, No. 1 95-102, 1979.

6.— Ciaranello, Roland; Anders, Thomas; Barchas, Jack; Berger Philip; The use of 5-Hydroxy Tryptophan in a child with Lesch-Nyhan Syndrome. *Child Psychiatry and Human Development* Vol. 7 (2): 127-133, 1976.

7.— Anderson Lt., Herrmann L., Dancis J.: The effects of L-5-Hydroxy Tryptophan on self-mutilation in Lesch-Nyhan Syndrome: A negative report. *Neuropediatric* 7 (4). 1976.

8.— Anderson Lt. David R., Bonnet K., Dancis J.: Passive avoidance learning in Lesch-Nyhan Disease: Effect of 1-Desamino-8-Arginine-Vasopresine. *Life Sciences*, 24 (10): 905-910, 1979.

9.— McKeran: Factors in the pathogenesis of the brain damage and anaemia in the Lesch-Nyhan Syndrome. *Ciba Foundation Symposium* (48): 83-96, 1977.

10.— Teplick George, Haskin Marvin: Roetgenologic Diagnosis (A complement in Radiology to the Beeson and McDermott text book of Medicine) Tercera Edición, páginas 1249-1250, 1976.

11.— Ts'ai-Fan Yu, et al: Rarity of X-linked partial Hipoxantina-Guanine Fosforibosiltransferase deficiency in a large gout population. *Annals of Internal Medicine* 76:225-264, 1972.

12.— Harrison's: Principles of Internal Medicine. Ninth Edition, 1980.

13.— M. Earl Balis, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center: Comunicación Personal.

14.— Silvers D: Detection of the Heterozygote in Lesch-Nyhan Syndrome by Hair-Root Analysis. *The New England Journal of Medicine* 286 (8): 390-94, Feb. 24, 1972.

15.— Benke Paul et al: In vitro effects of Magnesium Ions on mutant cells from patients with the Lesch-Nyhan Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 189- (9): 446-450, 1973.