



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ETIOPATOGENIA DEL SÍNDROME DE LESCH NYHAN.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

DIANA MARTÍNEZ GONZÁLEZ

TUTORA: C.D. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

ASESOR: C.D. FERNANDO TENORIO ROCHA

MÉXICO, D. F.

MAYO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

GRACIAS DIOS POR DEMOSTRARME TANTAS VEGES TU EXISTENCIA Y CON ELLO DARME FUERZAS PARA SALIR ADELANTE DE CADA TROPIEZO.

A MI MADRE POR SU DETERMINACIÓN, ENTREGA Y HUMILDAD, PERO SOBRE TODO TU AMOR Y PACIENCIA TE AMO.

A TI, TONATIUH, EL GRAN AMOR DE MI VIDA... QUIERO QUE SEPAS QUE ESTE LOGRO ES DE LOS DOS PORQUE SIEMPRE HAS APOYADO MIS ASPIRACIONES Y PORQUE HACES QUE DÍA A DÍA ME SUPERE, GRACIAS TE AMO HASTA LA ETERNIDAD.

A KIIN E IIZAX, MIS AMORES, USTEDES SON MI MOTOR DE VIDA, MI INSPIRACIÓN Y POR QUE HACEN QUE MIS DÍAS SEAN MARAVILLOSOS Y PERFECTOS. LOS AMO CON TODO MI SER.

A TITA CATA, MIS TÍAS, TÍOS, PRIMOS, SOBRINOS, GRACIAS POR DEMOSTRARME QUE EL AMOR DE FAMILIA ES LA BASE DE TODO LOGRO.

A MARGARITA E ISAÍAS, QUERIDOS SUEGROS, QUE SIEMPRE HAN SIDO UN EJEMPLO A SEGUIR, LOS QUIERO MUCHO.

A TI SELINA, HERMANA, GRACIAS POR TU AMISTAD, APOYO, ÁNIMO Y POR COMPARTIR LAS ETAPAS MÁS IMPORTANTES DE MI VIDA.

A LA DRA. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCIA POR SU EJEMPLO DE PROFESIONALISMO Y DEDICACIÓN QUE NUNCA OLVIDARÉ Y POR INSPIRAR EN MI UNA FUERZA Y UN EJEMPLO A SEGUIR PARA SER MEJOR DÍA CON DÍA.

A LA DRA. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ POR SU VALIOSA ASESORIA, TIEMPO Y DEDICACIÓN.

AL DR. FERNANDO TENDRIO ROCHA POR SU ENSEÑANZA Y GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DE ESTE TRABAJO.

A LOS PROFESORES DEL SEMINARIO DE MEDICINA BUCAL, GRACIAS POR ENSEÑARME EL AMOR AL ESTUDIO.

*A MI SEGUNDA CASA, **LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**, QUE POR TANTOS AÑOS ME COBIJÓ CON UN ABRAZO DE SABIDURÍA.*

*A MI ESCUELA LA **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**, QUE ME DIÓ LAS ARMAS PARA SOBREVIVIR EN EL MUNDO PROFESIONAL, GRACIAS*

POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPIRITU...

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	4
II. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	5
III. DESCRIPCIÓN DEL SÍNDROME DE LESCH NYHAN.....	7
III.1. Definición	7
IV. ETIOLOGÍA.....	9
IV.1. Genética	9
IV.2. Ciclo del ácido úrico	19
IV.3. Sistema dopaminérgico	36
V. SIGNOS Y SÍNTOMAS	48
VI. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	61
VII. TRATAMIENTO SISTÉMICO.....	63
VIII. TRATAMIENTO BUCODENTAL.....	69
IX. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN INVESTIGACIÓN	72
X. CONCLUSIONES	74
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76



I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad la atención del Cirujano Dentista hacia la población en general debe de estar estrechamente relacionada con una actualización constante y un conocimiento general de las patologías que se pueden presentar en la población a la que brinda sus servicios. Entre las patologías, menos estudiadas, se encuentra el síndrome de Lesch Nyhan.

Este trabajo bibliográfico describe dicho síndrome, ya que su relevancia radica en que presenta una incidencia mínima en la población, además de que carece de un importante número de casos clínicos reportados, así como la poca trascendencia vertida al tema por parte de los investigadores, especialmente en la relación del síndrome de Lesch Nyhan con la Odontología.

El objetivo principal de este trabajo es dar a conocer el síndrome de Lesch Nyhan, ya que dentro de su manejo multidisciplinario tiene gran importancia el actuar del Cirujano Dentista, porque es fundamental para evitar la autodestrucción del paciente y por lo tanto actuar en su rehabilitación integral.



II. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

El Síndrome de Lesch Nyahn fue descrito por primera vez en 1964 por los doctores Michael Lesch [Fig. 1] y William Leo Nyhan [Fig. 2]¹. El primero era un estudiante de medicina en el Hospital Johns Hopkins y el segundo era miembro facultativo de dicho hospital, cuando ambos identificaron al síndrome de Lesch Nyhan y la hiperuricemia asociada en dos hermanos afectados (de cuatro y ocho años de edad),² así como la publicación de dicho hallazgo.³ En cambio, en el Journal of Inherited Metabolic Disease se reporta que también describieron al primer paciente varón de 4 años con anomalías neurológicas, así como la presencia de hematuria, cristales en la orina y que al estudio resultaron ser de ácido úrico,¹ determinando los primeros detalles clínicos que resultaron ser sobreproducción de ácido úrico, problemas neurológicos y tendencia a la automutilación³ considerándolo como un trastorno de tipo genético recesivo presente sólo en niños varones.

En 1967 Keelley Seegmiller descubrió que la deficiencia de la enzima Hipoxantina-guanina-forforribosil-transferasa o HPRT es la causante del desorden genético conocido como síndrome de Lesch Nyhan.³ Esta enzima es codificada por el cromosoma X e implicada en la recuperación de bases púricas antes de que sean convertidas en xantina y ácido úrico para su eliminación por la orina.⁴

Este síndrome es causado por una mutación en el gene HPRT1, el cuál fue identificado por Friedmann y colegas en 1985.³



Fig. 1: Dr. Michael Lesch²

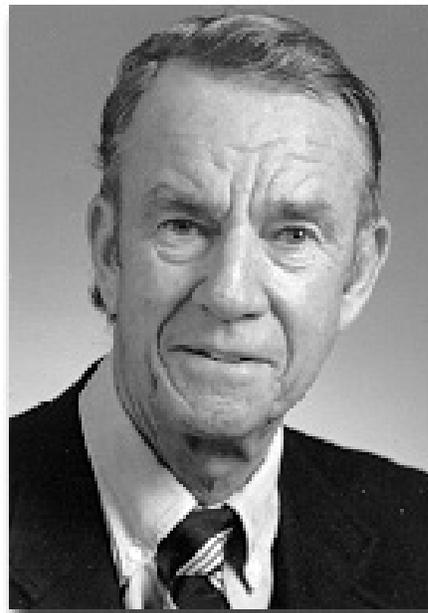


Fig. 2: Dr. William Leo Nyhan⁵



III. DESCRIPCIÓN DEL SÍNDROME DE LESCH NYHAN

III.1. Definición

El síndrome de Lesch Nyhan es una enfermedad infantil⁶ que se considera como un desorden genético heredado de forma autosómica, (autosomas no sexuales pares 1-22)⁷ recesiva, (se expresa sólo cuando ambos cromosomas del par son portadores del alelo mutante) y ligada al cromosoma X,⁸ ya que la madre es portadora pero el padre es quién lo hereda, de ahí que sólo se presenta en niños varones.

Este trastorno hereditario se presenta con una incidencia de 1 en cada 380,000 nacimientos vivos aunque en el Journal del Hospital de La Paz Madrid menciona que en España se presenta en 1 de cada 235,000 nacimientos vivos,⁹ se le considera una aberración cromosómica en donde existe una mutación en el gene (HPRT1, hipoxantina-fosforribosil-transferasa 1, por sus siglas en inglés), el cual, provee instrucciones para la producción de la enzima Hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HGPRT), la cual, es la responsable del reciclamiento y degradación de las purinas (componentes normales del tejido humano y que ayudan a formar la constitución genética del cuerpo, es decir, del DNA y RNA, también se encuentran en muchos alimentos como vísceras, carne roja, mariscos y leguminosas) para la obtención del ácido úrico.⁸ Lo cual provoca una elevada excreción de ácido úrico en el individuo que generalmente va acompañado de hiperuricemia, junto a otras manifestaciones tales como; coreoatetosis, espasticidad,¹⁰ graves alteraciones neurológicas; donde se presenta retraso mental, agresividad, traumatismos y destrucción de cara y ojos, golpes en cabeza, traumatismos ocasionados por autoagresión,¹¹ en donde se destaca la conducta autolesiva específicamente en brazos, manos, dedos inclusive llegando a nivel óseo, labios, lengua y carrillos, (Matson define la conducta autolesiva como una clase de conducta altamente repetitiva y rítmica que



tiene como resultado el daño físico de la persona que la lleva a cabo). Esta conducta se le considera el signo más característico del síndrome de Lesch Nyhan¹²

Es importante resaltar que el síndrome de Lesch Nyhan presenta diferentes sinónimos, tales como:¹³

- Síndrome de coreoatetosis y automutilación
- Deficiencia completa de HPRT
- Deficiencia completa de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa
- Deficiencia de guanina fosforribosiltransferasa
- Deficiencia de hipoxantina fosforribosiltransferasa
- Deficiencia de Hipoxantina –guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT)
- Síndrome de Gota Juvenil, coreoatetosis, y retraso mental
- Síndrome de Hiperuricemia Juvenil
- Enfermedad de Lesch-Nyhan
- LNS (Lesch Nyhan Syndrome, por sus siglas en inglés)
- Síndrome de Hiperuricemia Primaria
- Deficiencia Total de HPRT
- Deficiencia Total de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa
- Hiperuricemia en la cadena X
- Hiperuricemia primaria en la cadena X
- Defecto enzimático en la cadena X asociado con acidoúria



IV. ETIOLOGÍA

IV.1. Genética

Durante la división celular las moléculas de ADN forman los cromosomas, éstos contienen en su interior a los genes, y al conjunto de cromosomas de una especie o de un individuo se le denomina cariotipo, y a su representación se le denomina cariograma, el cual se obtiene al fotografiar, recortar y ordenar por tamaño los cromosomas. Las 23 parejas de cromosomas humanos, 23 paternos (Y) y 23 maternos (X), se ordenan entonces en siete grupos designados con letras.

En cada uno se aprecia, después de someterlos a una tinción especial, un “bandeado”, el grosor y secuencia de estas bandas es característico en cada cromosoma. (como el bandeado del código de barras).

Un gene es un pequeño fragmento de una molécula de ADN que tiene la información necesaria para que la célula fabrique determinada proteína. Es necesario para ello que el gene esté activo en un tejido determinado, teniendo la información necesaria para la síntesis de un polipéptido, considerando que algunas proteínas están compuestas por varios polipéptidos que están codificados por genes distintos. Los caracteres biológicos hereditarios, como nuestro grupo sanguíneo, el color de los ojos e incluso el sexo que poseemos, están determinados por la presencia de determinadas proteínas en las células. Esta información que contiene el ADN es hereditaria y consiste en una secuencia construida a partir de moléculas distintas que se encuentran formando parte de este ADN, las llamadas bases nitrogenadas que se representan con las letras A, G, C, T. [Fig. 3]

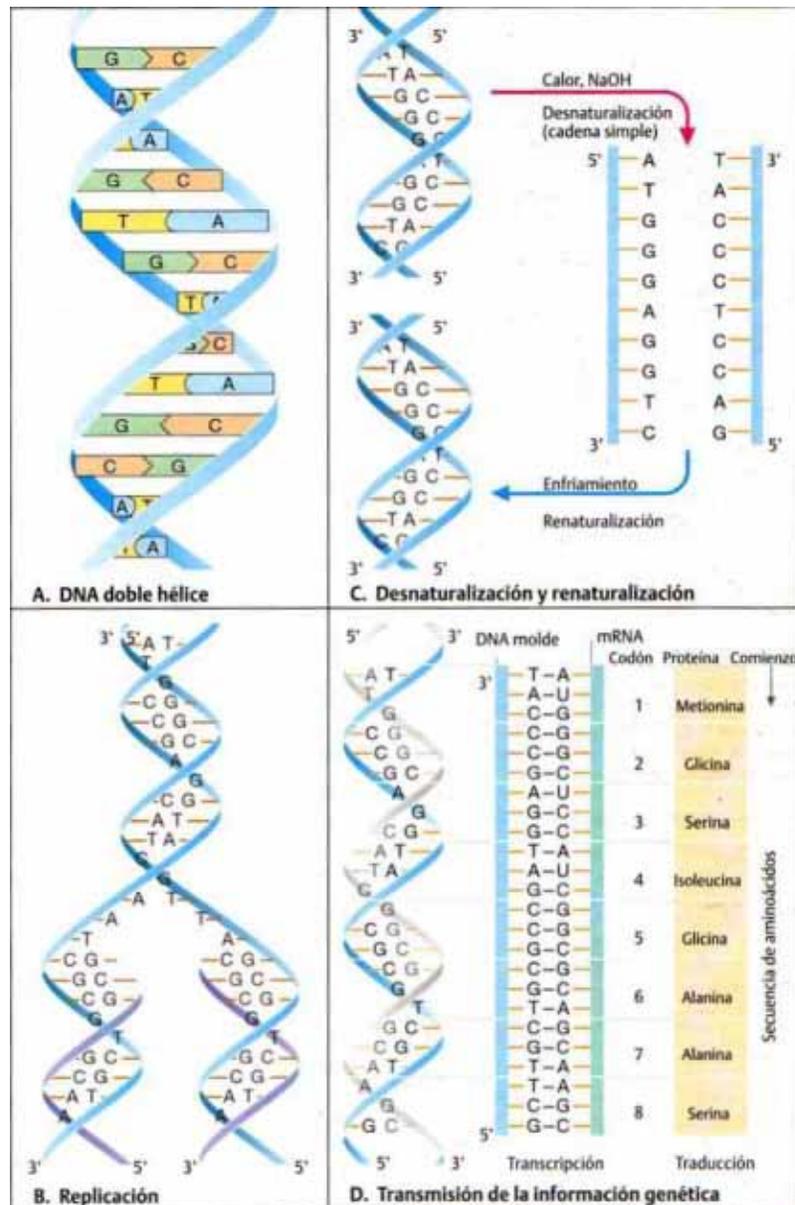


Fig. 3: Bases nitrogenadas presentes en ADN⁶

En el ser humano cada cromosoma contiene un número distinto de genes que va de los 3000 que tiene el nº 1, pasando por los 1600 del nº 17, hasta llegar a los 800 del cromosoma nº 22. El cromosoma Y, determinante del sexo masculino, sólo contiene unos 200. Si un gene contiene, por ejemplo,



mil bases nitrogenadas esto quiere decir que tiene determinada secuencia de estas 1000 bases, [Fig. 4] por ejemplo la secuencia:

```
AGCCTACCTAGCTATTTTAGCTAGCTAATGACCCTTAGCGAAAGGCTGTA
AGCTATTTTAGCTAGCTAATGACCCTTAGCGAGCTATTTTAGCTAGCTAAC
CCTACCTAGCTATTTTAGCTAGCTAATGACCCTACCTAGCTATTTTAGCTA
TATTTTAGCTAGCTAATGACCCTACCTAGTATTTTAGCTAGCTAATGACCC
TTTAGCTAGCTAATGACCCTTAGCGAGCTATTTTAGCTAGCTTTTAGCTAG
AGCCTACCTAGCTATTTTAGCTAGCAATGACCCTTAGCGAAAGGCTGTA
AGCTATTTTAGCTAGCTAATGACCCTTAGCGAGCTATTTTAGCTAGCTAAC
CCTACCTAGCTATTTTAGCTAGCTAATGACCCTACCTAGCTATTTTAGCTA
TATTTTAGCTAGCTAATGACCCTACCTAGTATTTTAGCTAGCTAATGACCC
TTTAGCTAGCTAATGACCCTTAGCGAGCTATTTTAGCTAGCTTTTAGCTAG
```

Fig. 4: Ejemplo de secuencia genética¹⁴

Actualmente se conocen unas 6000 enfermedades. Estas enfermedades normalmente tienen su origen en la pérdida de la actividad de determinada enzima del metabolismo o en cambios en la estructura de una proteína debido a que el gene que codifica estas moléculas ha sufrido una mutación. Las mutaciones con frecuencia se originan por la sustitución de una simple base nitrogenada por otra en un gene, por ejemplo la sustitución de **G** por **C** que podemos ver en el gráfico anterior.

En la actualidad se conoce en qué cromosoma se encuentran estas mutaciones causantes de enfermedades hereditarias [Fig. 5] y la base o bases nitrogenadas que han sido sustituidas o alteradas.^{15,16}



PAR	Nº GENES	millones de pares de bases nitrogenadas	ALGUNAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS				
X	1400	150	Hemofilia	Distrofia muscular de Duchenne	Síndrome de Rett	Síndrome de Lesh-Nyhan	Síndrome de Alport
Y	200	50	Azospermia,	Disgenesia gonadal			

Fig. 5: Algunas enfermedades hereditarias¹⁴

Al síndrome de Lesch Nyhan se le considera una aberración genética y un trastorno hereditario que se transmite de manera autosómica, (en los autosomas no sexuales pares 1-22) recesiva, [Fig. 6] (se expresa sólo cuando ambos cromosomas del par son portadores del alelo mutante) y ligada al cromosoma X.⁸

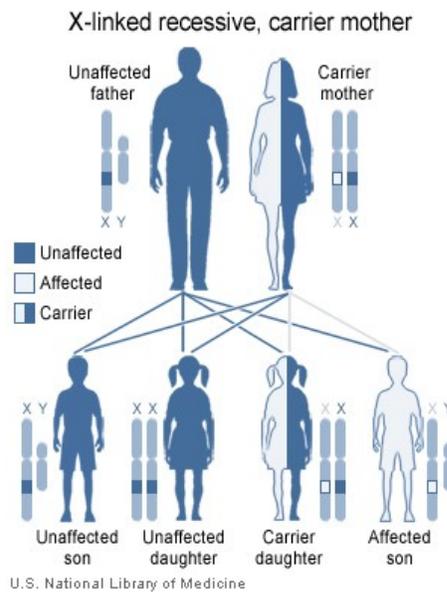


Fig. 6: Herencia recesiva ligada al cromosoma X¹³



Si una persona nace de padres que portan un cambio (mutación) autosómico recesivo, tiene una de cuatro probabilidades de recibir los genes defectuosos de ambos padres y desarrollar la enfermedad. Asimismo, la persona tiene un 50% de probabilidades de heredar un gene anormal, lo cual lo convierte en portador. [Fig. 7]

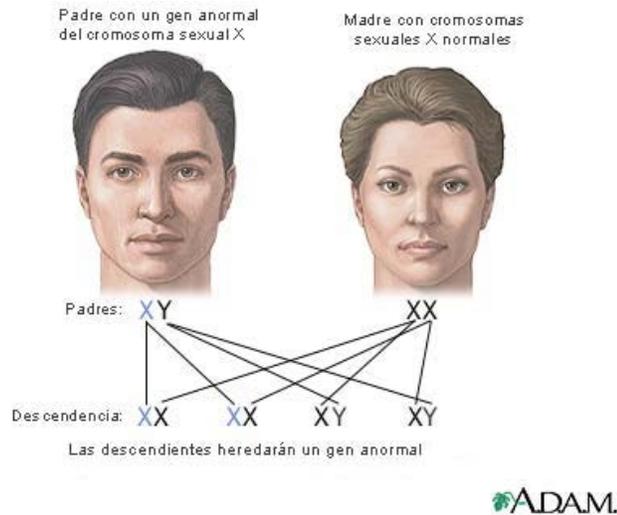


Fig. 7: Cromosomas sexuales¹⁷

En otras palabras, si cuatro hijos nacen de una pareja en la que ambos portan el gene, pero que no tienen signos de la enfermedad, la expectativa estadística será:

- Un hijo nace con dos genes normales (normal)
- Dos hijos nacen con un gene normal y otro anormal (portadores, sin la enfermedad)
- Un hijo nace con dos genes anormales (en riesgo de presentar la enfermedad)¹⁸



Las personas con el síndrome de Lesch Nyhan carecen gravemente de una enzima llamada Hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT, por sus siglas en inglés), que el cuerpo necesita para la degradación y reciclamiento de las purinas, sin esta enzima los niveles anormalmente de ácido úrico se acumulan en el cuerpo observándose en estudios de orina y sangre.⁸

El gene afectado en el síndrome de Lesch Nyhan es el llamado hipoxantina fosforribosiltransferasa 1 y su símbolo oficial es HPRT1, este gene provee instrucciones para la producción de la enzima llamada hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa, esta enzima asigna a las células el reciclamiento y la degradación de las purinas (adenina-A- y guanina -G- son dos bases nitrogenadas) las cuales son unos componentes normales del tejido humano y ayudan a formar la constitución genética del cuerpo, es decir, del DNA y RNA, aunque se encuentran en muchos alimentos diferentes.⁹ La fabricación de las purinas usa bastante energía y toma más tiempo que su reciclamiento, mientras más se reciclan estas moléculas son más eficientes. Este proceso de reciclamiento es llamado como “*Camino normal de las purinas*”

Más de 200 mutaciones en el gene HPRT1 se han encontrado como la causa del síndrome de Lesch Nyhan, estas mutaciones incluyen cambios en la cadena de DNA, en sus nucleótidos, los cuales, son compuestos de un azúcar de cinco átomos de C (ribosa o desoxirribosa) unido a una base nitrogenada púrica: (adenina –A- y guanina –G-) o pirimídica (citosina –C-, timina –T- y uracilo –U-) y un grupo fosfato. Los nucleótidos son las subunidades de los ácidos nucleicos; los de las bases individuales se denominan: adenilato (AMP monofosfato de adenosina), guanilato o monofosfato de guanosina (GMP), uridilato o monofosfato de uridina (UMP) y citidilato o monofosfato de citidina (CMP). Para los ribonucleótidos (5´monofosfatos) y desoxiadenilato (dAMP), desoxiguanilato (dGMP); desoxitimidilato (dTMP) y desoxicitidilato (dCMP) para los desoxirribonucleótidos.⁶



Además de las mutaciones del gene HPRT1 se consideran otras causas importantes como son las inserciones o supresiones en pequeñas cantidades de DNA. Estos cambios resultan importantes para su función o disfunción de la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa. En relación a estas condiciones, el ácido úrico, un producto final de la degradación de las purinas, se acumula en el cuerpo y puede desencadenar artritis gotosa, piedras en los riñones y en la vejiga.

Este cromosoma en su brazo largo en la región XG26 presenta el gene HPRT1. Donde su localización citogenética es Xq 26.1 y en su localización molecular sobre el cromosoma X es en las bases pares 133, 421, 922 al 133, 462, 361. Este gene codifica para la enzima hipoxantina- guanina fosforribosil transferasa, la cual, es la encargada de metabolizar la hipoxantina en inosina – 5 – monofosfato. [Fig. 8]

El gene HPRT1 se encuentra localizado en el cromosoma X en su brazo largo (q) en la posición 26.1 y para ser más precisos de la base par 133, 421, 922 a la base par 133, 462, 361 del cromosoma X.

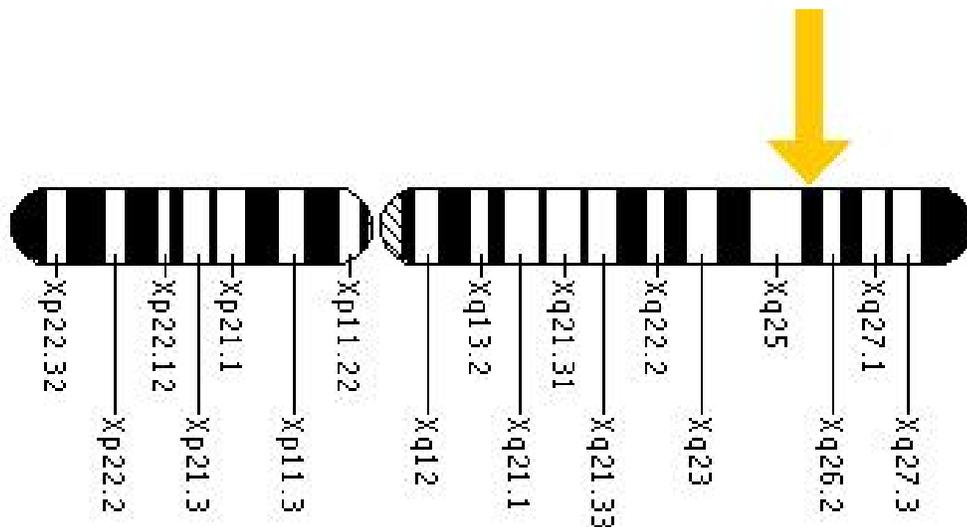
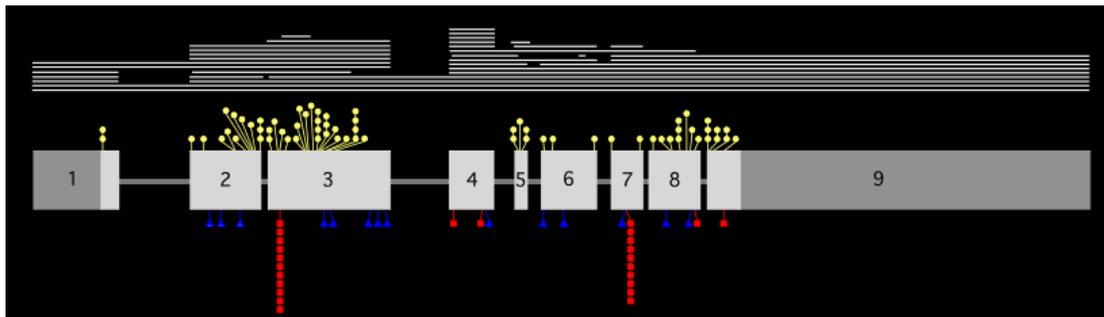


Fig.8: Gene HPRT1¹³



La enzima HGPRT presenta 217 aminoácidos y se encuentra de forma activa como tetrámero. El gene HPRT1 humano ocupa 44 kb y consiste en nueve exones y ocho intrones. El gene codifica un ARNm de 1.650 pb y su producto es el monómero proteico de 218 aminoácidos. Se han detectado al menos cuatro pseudogenes del HPRT1 en los autosomas. [Fig. 9]



El gene HPRT tiene 9 exones con la región codificada representada como los cuadros grises brillantes, las mutaciones genéticas en el síndrome de Lesch Nyhan son heterogéneas y que incluyen mutaciones peculiares para la lectura de la sustitución de aminoácidos, representado en círculos amarillos, mutaciones peculiares para la lectura de paradas prematuras, representada por cuadros rojos, inserciones, representadas por los triángulos azules, deleciones representadas por las líneas blancas y otros cambios complejos.

Fig. 9: Gene HPRT1 y sus exones¹⁹

Los aspectos interesantes de este gene consisten en:

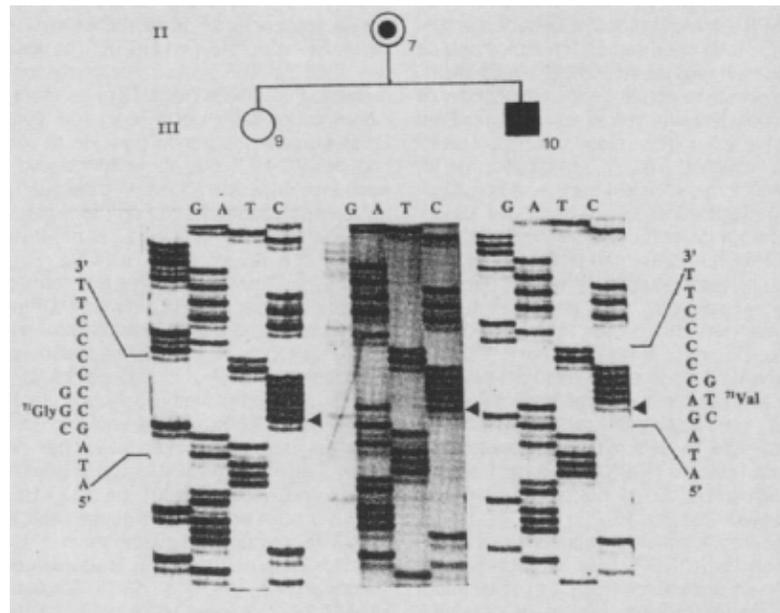
- 1) Las alteraciones que dan lugar al síndrome de Lesch Nyhan son varias mutaciones puntuales, diversas deleciones y duplicaciones, es decir, que haya una heterogeneidad mutacional evidente
- 2) Del 30 al 50% de los pacientes con el síndrome de Lesch Nyhan poseen mutaciones de novo, un fenómeno frecuente en el cromosoma X



3) Más del 50% de los pacientes con síndrome de Lesch Nyhan no producen una proteína reconocible inmunológicamente, es decir, que muchos son portadores de mutaciones sin sentido y no pueden codificar una proteína

4) La enzima HGPRT es reconocible en cultivos celulares y se presta a la selección de células del medio HAT (hipoxantina, aminopterina, timidina)¹⁶

Cuando una persona manifiesta alguna mutación específicamente en la base 40114 cambiando una guanina –G- por una timina –T- [Fig. 10] da origen a una alteración en el RNA ocasionando la ausencia total de la HPRT impidiendo que se metabolice la hipoxantina en inosina y así provocar que la persona excrete un altísimo nivel de ácido úrico.¹⁵



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

Fig. 10: Mutación de guanina por timina²⁰



Existen diferentes términos para denominar al gene HPRT1 como:

- Gene de guanina fosforribosiltransferasa
- Gene HGPRT
- Gene HPRTasa
- HOX5.4
- HPRT
- HPRTasa
- Gene humano HPRT
- Gene hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa
- Gene IMP firofosforilasa



IV.2. Ciclo del ácido úrico

La mayoría de las moléculas en un organismo están compuestas de seis elementos no metálicos: oxígeno, carbono, hidrógeno, fósforo y azufre. Todos los organismos están compuestos del mismo tipo de sustancias químicas y la mayoría de ellas están en una porción similar, en orden decreciente la existencia del peso del organismo total es de: agua, proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y sus metabolitos, lípidos y sus metabolitos, iones inorgánicos, aminoácidos libres y sus metabolitos, nucleótidos libres y sus metabolitos y una variedad de otras moléculas orgánicas, tales como vitaminas y péptidos.

Los organismos contienen una mayor variedad de proteínas de otro tipo de material, aproximadamente el 50% de la materia sólida de un organismo es proteína, los organismos contienen considerablemente más moléculas de proteínas que de DNA.

Aminoácidos y péptidos

Dentro de los procesos que ocurren en los organismos vivos, la bioquímica de las proteínas está implicada en el mayor número y variedad de eventos que cualquier otro tipo de biomoléculas. La importancia de las proteínas no es exagerada, ya que su nombre lo refleja, que proviene del griego y significa:

Proteína: "primero o principal".

La característica estructural más general de una proteína es que es un polímero, es decir, una molécula compuesta de muchas unidades pequeñas monoméricas llamadas aminoácidos y que están unidas covalentemente por un enlace peptídico. Debido a la repetición del enlace peptídico de un



extremo a otro, se llama cadena polipéptica para referirse a una proteína.
[Fig. 11]

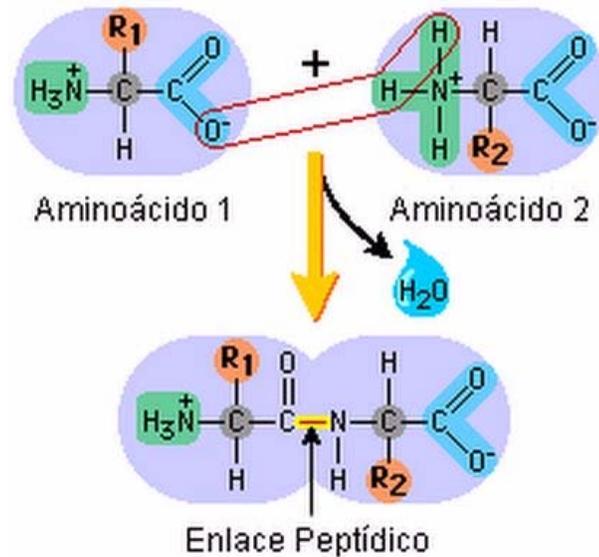


Fig. 11: Imagen de una proteína²¹

Existencia y estructura de los aminoácidos

Los aminoácidos son los bloques estructurales básicos de todas las proteínas, su estructura tridimensional entera y su secuencia determina la función específica de una proteína.

Existen aproximadamente 200 aminoácidos conocidos, que se encuentran en la naturaleza, libres y disueltos en el protoplasma o unidos covalentemente con otros aminoácidos en péptidos y proteínas. La mayoría de los aminoácidos poseen una estructura general:

- Un aminoácido alfa: donde los grupos funcionales amino (--NH_2) y carboxilo (--COOH) están unidos al carbono alfa
- Un grupo R: su naturaleza química puede variar de un H-C, un simple átomo de hidrógeno [Fig. 12]

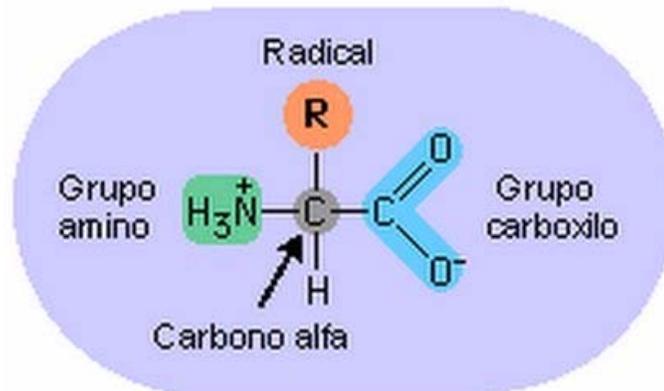


Fig. 12: Imagen de un aminoácido²¹

Los diferentes tipos de aminoácidos se pueden clasificar de acuerdo a características específicas de la composición química del grupo R, al margen que separa los aminoácidos en dos grupos y según el grupo R que confiere carácter polar o apolar a la molécula entera. El gran número de aminoácidos son usados por todos los organismos en la biosíntesis de las proteínas.

Proteínas

Las proteínas se pueden clasificar de diferentes maneras:

- Sobre una base funcional.
- Sobre la base de su composición: dividiéndolas en a) proteínas simples que producen solamente alfa-aminoácidos después de su completa degradación hidrolítica y b) proteínas conjugadas, que por su degradación producen alfa-aminoácidos, 1 grupo no peptídico inorgánico o inorgánico llamado prostético.



- Por las diferencias en su estructura tridimensional total que ocasiona una división en proteínas fibrosas (colágeno) y proteínas globulares (enzimas). [Fig. 12]

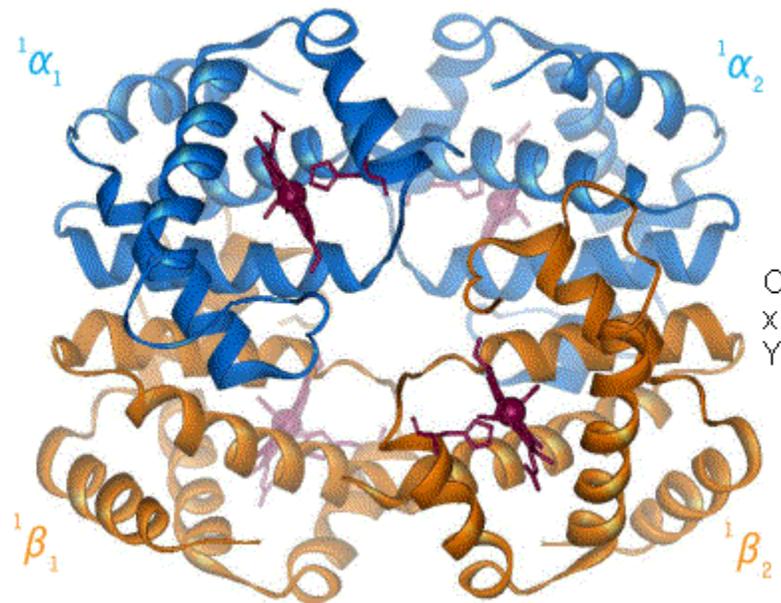


Fig. 12: Ejemplo de proteína: hemoglobina²¹

Enzimas

La característica más importante de las reacciones que ocurren en una célula viva es la participación de proteínas biocatalíticas llamadas enzimas, las cuales, tienen la propiedad fundamental de aumentar la velocidad de una reacción. Dentro de sus características encontramos que son únicas e inigualables, son los catalizadores más eficientes, presentan una



especificidad de acción y su actividad está sujeta a regulación, cuyo agente o estímulo puede ser intracelular o extracelular.

Ácidos nucleicos, nucleótidos y nucleósidos

Los dos tipos de ácidos nucleicos encontrados en todos los organismos vivientes se denominan ácido ribonucleico (RNA) y ácido desoxirribonucleico (DNA). Las funciones biológicas de los ácidos nucleicos es la de ser las moléculas responsables del almacenamiento y transmisión de la genética. En conjunción con las enzimas son responsables de: a) la dirección de la biosíntesis de todas las proteínas celulares, b) la constancia de la replicación de las células para dar células hijas idénticas, c) la propiedad de las células para adaptarse a las demandas fisiológicas o a cambios del medio ambiente, d) las mutaciones naturales e inducidas en la constitución genética de un organismo y e) en la inmensa variedad de organismos individuales dentro de una especie.

Tanto el DNA como el RNA están compuestos por unidades monoméricas denominadas nucleótidos y un nucleótido consta de tres partes: 1) un grupo fosfato inorgánico, 2) azúcar simple y una 3) base nitrogenada púrica o pirimídica. Cada una de estas partes está unida covalentemente como:

Fosfato- Azúcar- Base Nitrogenada (P-S-NB)

Las bases nitrogenadas, están unidas covalentemente sólo al esqueleto azúcar-fosfato. Dentro de las características diferenciales entre RNA y DNA podemos mencionar que el tipo de molécula de azúcar que se encuentra en los nucleósidos es diferente, mientras que las bases nitrogenadas purinas son idénticas en ambos (Adenina y Guanina); en cuanto a la composición de las pirimídicas ambos contienen (Citosina), mientras que DNA contiene Timina y RNA contiene Uracilo.



Los nucleótidos monoméricos son la base para los ácidos nucleicos, mientras que los dos azúcares que diferencian a los nucleótidos de RNA y DNA son D-ribosa y D-desoxirribosa, cada uno contiene cinco átomos de carbono por eso el nombre de pentosas, y un grupo funcional hidroxilo (-OH). Siempre que una ribosa o desoxirribosa esté unida a otra molécula a través del carbono 1, el resultante se denomina glucósido y la unión se llamará glucosídico.

A diferencia de los nucleótidos, los nucleósidos constan sólo de 1) un azúcar simple y 2) una base nitrogenada pirimidina o purina. Cada una de estas partes está unida covalentemente como:

Azúcar- Base nitrogenada (S-NB)

Bases Nitrogenadas Purinas y Pirimidinas.

Las bases nitrogenadas [Fig. 13] que se encuentran más frecuentemente en el RNA y DNA son las bases Purinas: Adenina (A) y Guanina (G); y las Pirimidinas: Citosina (C), Timina (T) y Uracilo (U). A diferencia de los aminoácidos, las bases nitrogenadas no se encuentran abundantemente en la naturaleza en estado libre, sino más bien unidas covalentemente con Ribosa o Desoxirribosa con nucleósidos y nucleótidos.

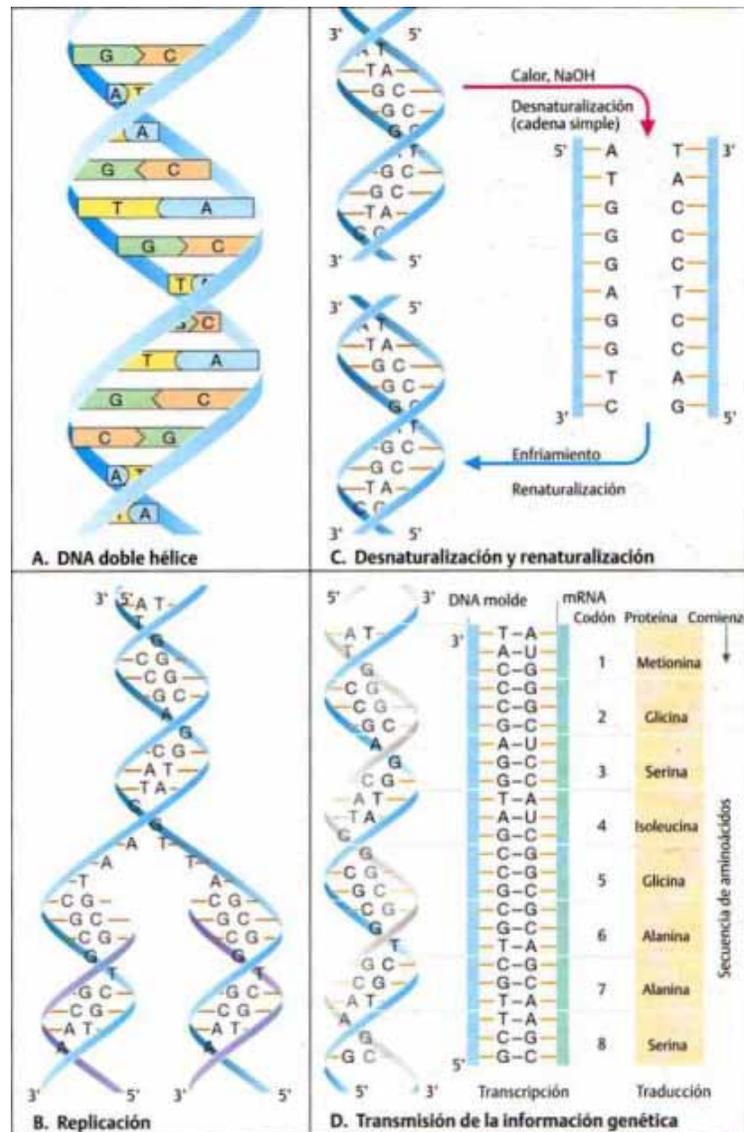


Fig. 13: Bases nitrogenadas en cadena ADN⁶



Biosíntesis de los nucleótidos

El principal producto final de la vía biosintética de las bases pirimidinas es uridín-5- monofosfato (UMP), el cual sirve luego como precursor de todos los demás ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos pirimidínicos [fig. 14] y el principal producto final de la vía de las purinas es inosín-5'-monofosfato (IMP), el cual es convertido en todos los demás ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos púricos. [Fig.15]

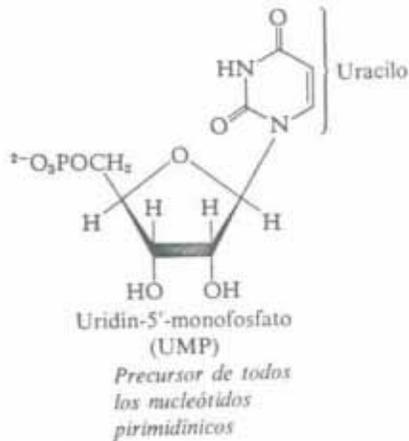


Fig. 14: Imagen UMP²²

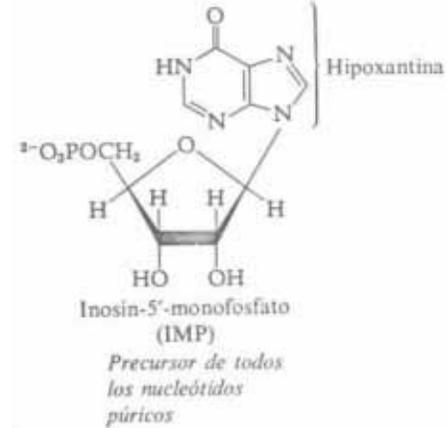


Fig. 15: Imagen IMP²²

Aún cuando el producto final de cada vía es un nucleósido monofosfato, es la parte de la base nitrogenada heterocíclica la que realmente se está agregando, en el UMP es Uracilo y en el IMP es Hipoxantina (6-oxopurina). En ambos procesos el componente fosforribosa es suministrado por el 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP), el cual, se origina a partir de ribosa-5-fosfato en una reacción de pirofosforilación dependiente de ATP.



La biosíntesis de UMP e IMP representan sólo la primera de las tres fases igualmente importantes de la biosíntesis de nucleótidos. La segunda fase consiste en la conversión de estos ribonucleótidos a los ribonucleósidos trifosfatos: UTP y CTP de UMP, y GTP y ATP de IMP. La tercera fase implica los desoxirribonucleósidos trifosfatos, esta fase es especialmente importante, porque las especies desoxi se requieren para la biosíntesis de DNA. Las conversiones ribo—desoxirribo son agregadas a la formación del dTTP, el tercer nucleótido pirimidínico. [Fig. 16]

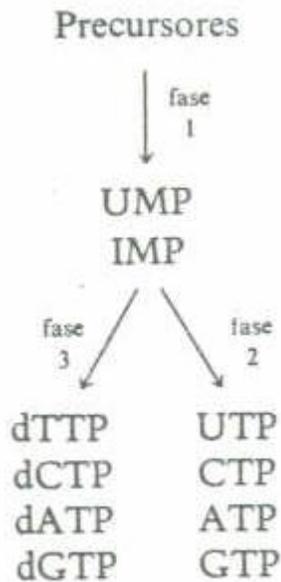


Fig. 16: Precursores²²

Una distinción que se observa en la vía del UMP implica la producción de poder reductor (como NADH) en la formación de ácido orótico a partir de dihidro-orótico.



Catabolismo de nucleótidos

En la mayoría de los organismos, las rutas degradativas principales para GMP y AMP implican el mismo tipo de reacciones que convergen en la producción de xantina. La conversión de guanina en xantina a partir de GMP es directa mientras que la formación de xantina a partir de la adenina del AMP es indirecta. Después de la defosforilación del AMP, el grupo adenina de la adenosina es convertido en hipoxantina para dar inosina. La inosina se hidroliza luego a hipoxantina como base libre, la cual, es finalmente convertida en xantina.

El destino subsiguiente de la xantina varía de acuerdo con el organismo, en la mayoría de los primates, la xantina se convierte en ácido úrico, el cual es excretado como producto final del catabolismo de las purinas. [Fig. 17]

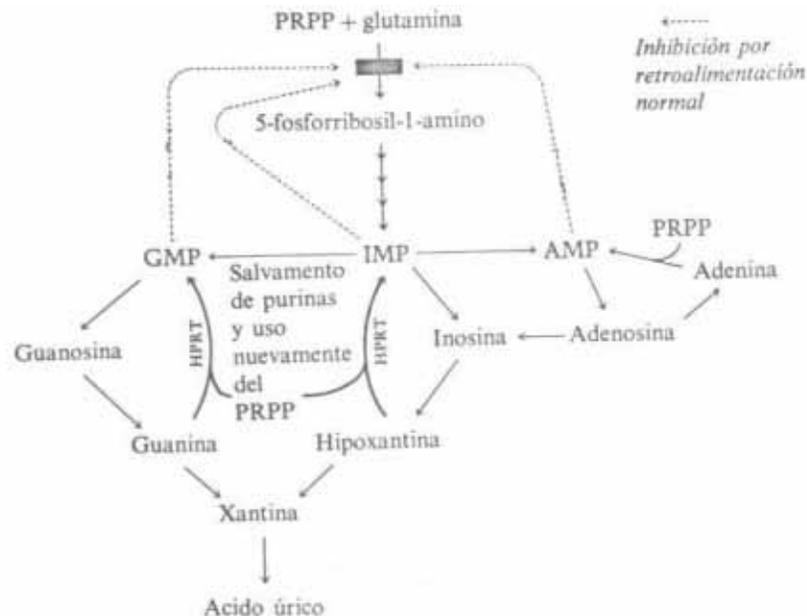


Fig. 17: Ciclo del ácido úrico²²



La acumulación y cristalización del ácido úrico en el fluido sinovial alrededor de las articulaciones, son responsables de la dolorosa enfermedad conocida como gota, esta enfermedad resulta de una sobreproducción de ácido úrico aunado a una falla en el riñón para eliminarlo. La actividad de la enzima que cataliza la reacción inicial de la ruta anabólica de los nucleótidos púricos, es decir, la formación de B-5-fosforribosil-1-amino a partir de alfa 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) y glutamina está por GMP; AMP e IMP. El mal funcionamiento se puede deber a una enzima defectuosa en el sentido de que no es capaz de unirse a los nucleótidos y, por lo tanto, no es capaz de ser regulada mediante inhibición por retroalimentación. Otro defecto sería que no alcanzan los niveles celulares de AMP e IMP requeridos para que la inhibición ocurra, a pesar del hecho de que la biosíntesis de las purinas se está efectuando a una mayor velocidad. El defecto bioquímico en los pacientes con síndrome de Lesch Nyhan, es la carencia de hipoxantina fosforribosil - transferasa (HPRT), la enzima que normalmente cataliza la reutilización de las bases púricas libres, guanina e hipoxantina, en la biosíntesis de GMP e IMP, respectivamente, ambas utilizan PRPP como dador de fosforribosilos. [Fig. 18]

Bajo condiciones normales, estas reacciones de “salvamento de las purinas”, contribuirían a elevar la concentración celular de GMP e IMP y reducir las concentraciones celulares de PRPP, ambos resultados disminuirían la velocidad de formación de fosforribosil-1-amino y, por lo tanto, la formación de nucleótidos púricos cuando éstos no se requieran en gran cantidad, en el caso del síndrome de Lesch Nyhan, estos efectos no se logran y no hay ningún control de la biosíntesis de nucleótidos púricos. Se produce más IMP que el requerido, y el exceso en vez de acumularse se convierte en ácido úrico.^{22, 27}

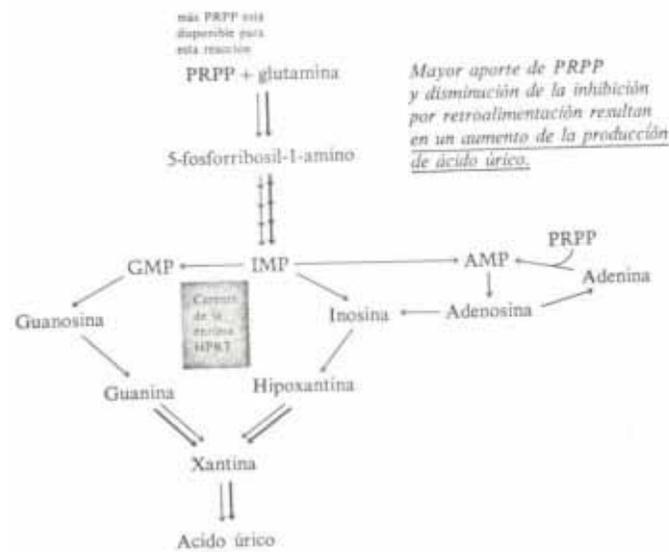


Fig. 18: Sobreproducción de ácido úrico por deficiencia de HPRT²²

En el síndrome de Lesch Nyhan el aumento en la síntesis de purinas por déficit parcial de HGPRT produce hiperuricemia con inflamación similar a la gota y nefrolitiasis añadidas. La gota se caracteriza por niveles elevados de ácido úrico en los fluidos corporales como ureato sódico, precipitándose en riñones y uréteres en forma de cálculos o piedras, [fig. 19] que obstaculizan y producen daño renal.²³

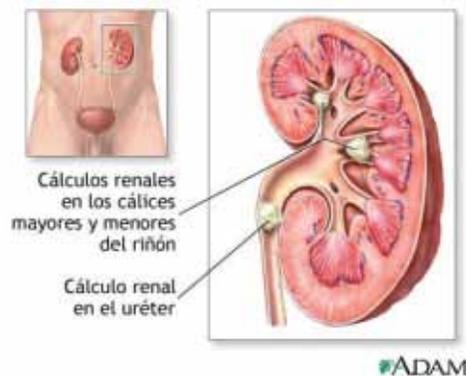


Fig. 19: Cálculos renales



Mediante técnicas de determinación enzimática (uricasa), se determinan los valores normales del ácido úrico en el plasma:

- 7,0 mg / dl para los varones
- 6,0 mg / dl en mujeres

Sin embargo, a efectos clínicos, se considera que la hiperuricemia supone la concentración límite para la solubilidad del urato en humanos en condiciones fisiológicas habituales, situándose este nivel cerca de 7,0 mg / dl.²⁴

Hamilton determina a los niveles normales de ácido úrico en sangre como:

1. En varones es de 4.3 a 8 mg / 100 ml
2. En mujeres es de 2.3 a 6 mg / 100 ml

El análisis cuantitativo de ácido úrico en orina, se realiza para complementar el estudio serológico y así poder identificar gota o disfunción renal, considerando como valores normales:

1. 250 a 750 mg / 24 hrs
2. 400 a 600 mg / 24 hrs
3. En niños 18 mg / kg / día

Se considera hiperuricemia o hipouricemia a los valores que están por encima y por debajo de estos parámetros respectivamente.²⁵

Pacientes con síndrome de Lesch Nyhan presentan de 49-60 mg / kg / día hasta 150 mg /kg / día.²⁶



Cuando no se trata, la gota sigue las siguientes etapas:

- A. Hiperuricemia asintomática: En esta etapa (que ocurre sólo en el 2 al 18% de los gotosos), el ácido úrico se encuentra elevado, pero no hay artritis; puede comenzar desde el nacimiento.
- B. Artritis gotosa aguda. Es el prototipo de artritis inflamatorias recurrentes y se resuelve espontáneamente en días; se inicia habitualmente con brusquedad y en horas llega a ser intolerable, con rubor, hipertermia y flogosis, incluso con febrícula. Frecuentemente se presenta en la noche y despierta al paciente. Afecta predominantemente miembros inferiores, aunque puede afectar cualquier articulación. Debido al gran proceso inflamatorio [Fig. 20] puede observarse descamación postinflamatoria periarticular. [Fig. 21] El primer cuadro es monoarticular en 85-90% de los casos, y se denomina podagra si afecta la primera articulación metatarsofalángica (MTF) [Fig. 22 y 23] aunque desde la antigüedad han sido descritas otras localizaciones: omagra = hombro; gonagra = rodilla [Fig. 24] y quiragra = mano, [Fig. 25] lo cual tiene interés clínico porque la primera localización es típica mas no obligatoria para establecer el diagnóstico; en 10%, el primer ataque puede ser poliarticular.



Fig. 20: Proceso inflamatorio periarticular y monoarticular en dedo índice²⁸



Fig. 21: Inflamación y descamación postinflamatoria periarticular en dedo índice²⁸



Fig. 22: Imagen inflamación podagra²⁸



Fig. 23: Inflamación podagra localizada en articulación metatarsofalángica (MTF)²⁹



Fig. 24: Proceso inflamatorio en la rodilla llamada gonagra²⁸



Fig. 25: Proceso inflamatorio en la mano denominado quiragra²⁸

- C. Gota intercrítica o periodo intercrítico. Se refiere al tiempo entre un ataque agudo y otro, en cuadros monoepisódicos corresponde al resto de su vida; aunque lo habitual es un lapso de seis meses a dos años. Sin tratamiento adecuado, el intervalo entre ataques disminuye, hasta ser poliarticulares, intensos y de mayor duración, pudiendo estar (en etapas avanzadas) con artralgiyas y artritis múltiples y persistentes, sin periodos asintomáticos (la llamada artropatía gotosa).
- D. Gota tofácea crónica: Se caracteriza por acúmulo de cristales de urato monosódico llamados tofos: nódulos subcutáneos no dolorosos, con sensación de estar formados por arena compactada o gis (tophi significa tierra volcánica). Así como erosiones, se localizan en el borde



libre de la oreja, [Fig. 26] en las zonas articulares de manos, tobillos y pies, tendones (extensores de las manos, cuádriceps, aquiles) borde anterior de la tibia, bajo la piel y otras menos comunes (columna, cartílago nasal, escleras, cuerdas vocales, aorta, válvulas cardíacas). Su aparición correlaciona con hiperuricemia y el lapso habitual para su aparición contando desde el ataque inicial es 10 o más años y tienden a crecer en tamaño y número, pudiendo aparecer complicaciones locales tanto mecánicas para el segmento afectado como infección.²⁸



Fig. 26: Tofos en el borde libre de la oreja²⁸

E. Nefropatía gotosa. Es la complicación más grave de la hiperuricemia, y la gota ya que hasta el 40% ha sido informado con nefropatía de grado diverso y generalmente progresivo. Se han descrito 3 tipos de enfermedad renal asociados con hiperuricemia: nefrolitiasis, nefropatía intersticial y nefropatía tubular por uratos. La urolitiasis siempre está presente.^{30,31,32}



IV.3. Sistema dopaminérgico

El síndrome de Lesch-Nyhan se caracteriza principalmente por el comportamiento automutilante que manifiestan los pacientes. Este comportamiento no tiene una explicación establecida ya que su constante es la hiperuricemia, se ha demostrado que al tratar a los pacientes con alopurinol, los niveles de ácido úrico bajan considerablemente pero sin manifestar mejoría en el aspecto neurológico.¹²

Al sistema nervioso se le considera una división anatómica en la que se distinguen:

- El sistema nervioso central, que a su vez está constituido por cerebro y médula espinal.
- Sistema nervioso periférico.

El tejido nervioso del cerebro, médula espinal o nervios periféricos contiene dos tipos básicos de células:

- 1) Neuronas: que conducen las señales en el sistema nervioso, y de las cuales hay aproximadamente 100 000 millones en todo el sistema.
- 2) Células de sostén y aislamiento, que sostienen a las neuronas en su sitio e impiden que se extiendan las señales entre células y sus estructuras intercelulares, que de manera colectiva se llaman neuroglia.

La unidad del sistema nervioso central, la neurona, consta de cuatro partes principales: [Fig. 27]

- 1) Cuerpo celular: a partir de éste crecen las otras partes de la neurona, además de que brinda gran parte de la nutrición que se requiere para conservar la vida de toda neurona.



- 2) Dendritas: son ramificaciones del cuerpo celular, son las partes receptoras principales de la neurona, es decir, la mayor parte de las señales que va a transmitir entran por las dendritas, las señales que reciben suelen ser en miles de puntos de contacto con otras neuronas, llamando a este mecanismo sinapsis.
- 3) Axón: llamado también cilindroeje, es parte de la neurona llamada fibra nerviosa. Puede extenderse mm o hasta 1 m de longitud, éstos transmiten las señales nerviosas hacia la siguiente célula nerviosa en el cerebro o la médula espinal, o hacia los músculos y las glándulas en las partes más periféricas del cuerpo.
- 4) Terminaciones axonianas y sinapsis: todos los axones se ramifican muchas veces cerca de sus extremos, a menudo miles de veces, al final de cada una de esta ramas se encuentra una terminal axoniana especializada, que en el sistema nervioso central se llama botón sináptico, que a su vez se encuentra contra la membrana superficial de la dendrita o el cuerpo celular de otra neurona. Este punto de contacto entre el botón y la membrana se llama sinapsis. Cuando se estimula el botón sináptico, se libera una hormona llamada sustancia transmisora hacia el espacio entre el botón y la membrana de la neurona y a continuación la sustancia transmisora también estimula a la neurona.

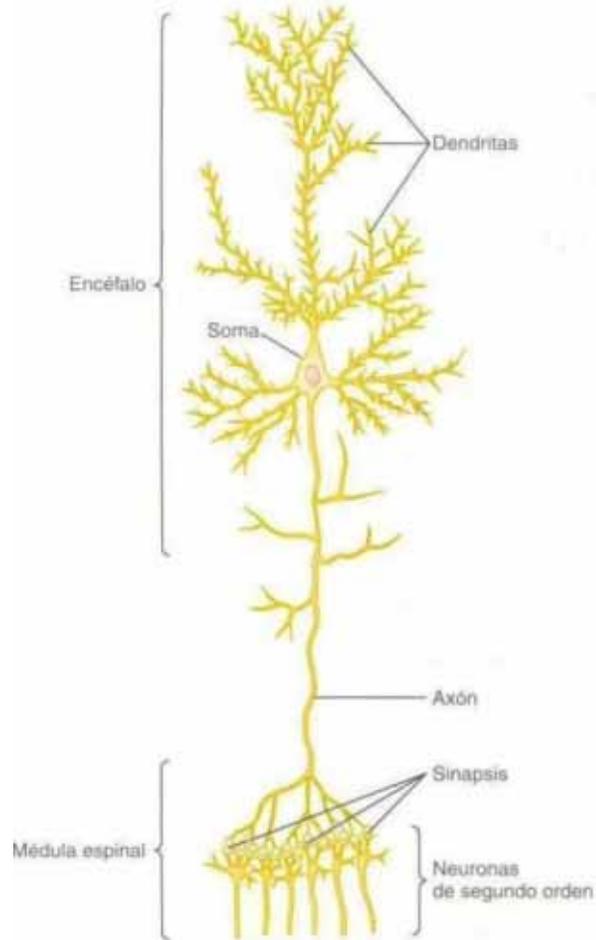


Fig. 27: Neurona y sus componentes³³

La transmisión de señales desde los botones sinápticos hasta las dendritas o soma de la neurona va acompañada de una sustancia transmisora excitadora y otras secretan una sustancia transmisora inhibidora, por tanto, algunas de estas terminaciones excitan a la neurona y otras la inhiben.



Se ha observado que se secretan muchos transmisores excitadores en distintas partes del sistema nervioso, entre los que se encuentran acetilcolina, noradrenalina, adrenalina, ácido glutámico, sustancia P, encefalinas y endorfinas.

El potencial neuronal intracelular característico es de -70mv , el transmisor se combina con su vector transmisor específico en la membrana y esto aumenta la permeabilidad de la membrana permitiendo que fluyan con rapidez iones de sodio en concentración muy elevada en el líquido extracelular hacia el interior de la célula, debido que los iones de sodio tienen carga positiva, el resultado neto es aumento de las cargas positivas en el interior, y por lo tanto elevación del voltaje dentro de la célula a veces hasta de $+50\text{mv}$.

Algunos botones secretan un transmisor inhibitor en vez de un transmisor excitador. El transmisor inhibitor deprime a la neurona en vez de excitarla, en realidad cuando a veces un transmisor excitador excita a la neurona de otros botones sinápticos, la estimulación subsecuente de los botones sinápticos inhibitorios detendrá todas las descargas de la neurona, dentro de estos transmisores inhibitorios tenemos; ácido gamma aminobutírico (GABA), glicina, serotonina y dopamina.

El transmisor inhibitor tiene un efecto opuesto en la sinapsis al causado por el transmisor excitador, lo que suele crear un potencial negativo llamado potencial postsináptico inhibitor. El transmisor inhibitor incrementa la permeabilidad de la membrana a los iones potasio, y como su concentración en el interior es 35 veces mayor que en el exterior, estos iones fluyen en exceso hacia el exterior y dejan un déficit de cargas positivas dentro de la neurona, creando negatividad incrementada, observándose un potencial de -75mv en vez de los -70mv normales, esto es, el potencial postsináptico inhibitor es de -5mv . [Fig. 28] ³³

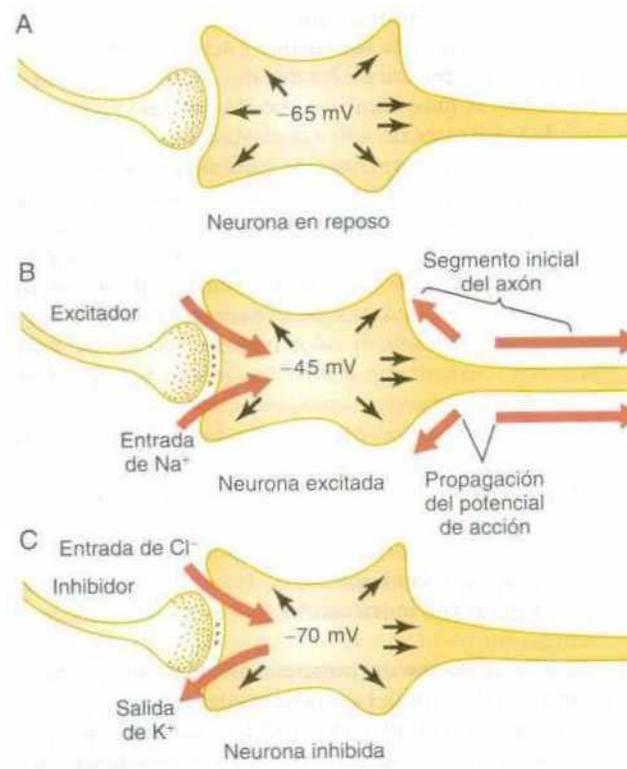


Fig. 28: Estado en reposo, excitador e inhibidor de la neurona³³

La dopamina tiene la fórmula química $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$. Su nombre químico es "4-(2-aminoetil) benceno-1,2-diol" y su abreviatura es "DA". Pertenece a un grupo de moléculas reguladoras que constituyen una familia química conocida como monoaminas. Deriva del aminoácido tirosina al igual que la adrenalina y la noradrenalina, formando una subfamilia llamada catecolaminas (grupo benceno + grupo alcohol) o (grupo catecol fácilmente oxidable). [fig. 29]³⁴

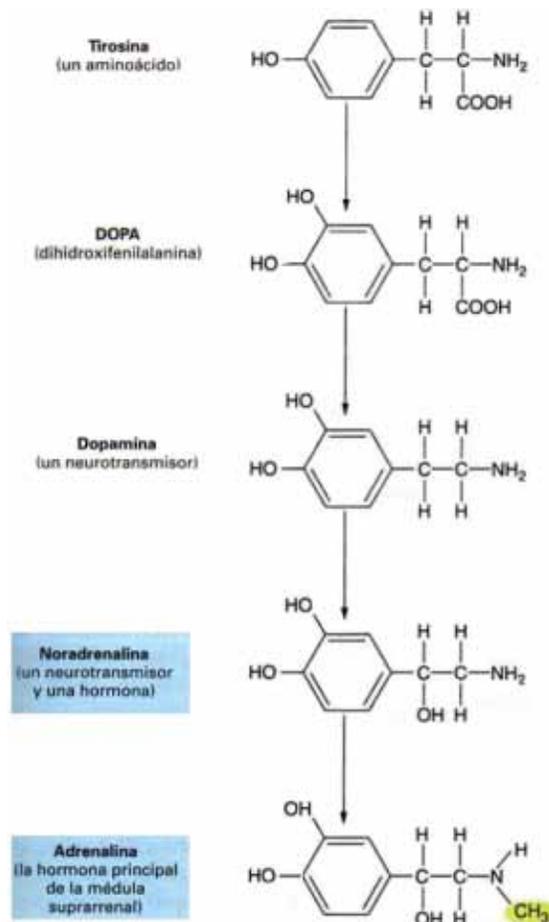


Fig. 29: Familia de las catecolaminas

Las neuronas que utilizan la dopamina como neurotransmisor se llaman neuronas dopaminérgicas, sus cuerpos celulares se encuentran muy concentrados en el mesencéfalo, sus axones se proyectan a distintas partes del encéfalo y pueden dividirse en dos sistemas:

1. Sistema dopaminérgico nigroestriado: aquí los cuerpos celulares se encuentran en una parte del mesencéfalo llamada sustancia negra por su



contenido del pigmento melanina. Las neuronas de la sustancia negra envían fibras a un grupo de núcleos que en conjunto se conocen como cuerpo estriado debido a su aspecto (de ahí su nombre sistema nigroestriado). Estas regiones forman parte de los núcleos basales, grandes masas de cuerpos neuronales situados en la parte profunda del cerebro y que intervienen en el inicio de los movimientos esqueléticos.

Desde el punto de vista clínico las alteraciones en el cuerpo estriado se relacionan con dos tipos básicos: i) movimientos involuntarios anormales, denominados discinesias. y ii) trastornos del tono muscular. En los primeros encontramos:

- a) Temblor: el cual, es una actividad involuntaria anormal de carácter rítmico y alternante, que tiene una frecuencia y una amplitud relativamente regulares, se exagera cuando se presenta un estado de ansiedad o cuando se expone al frío y cesa cuando se está en reposo, durante el sueño y bajo anestesia general.
- b) Atetosis: también conocido como síndrome atetósico, son movimientos involuntarios, lentos, de contorsión, que afectan en particular la musculatura distal de los miembros, en las manos se presentan movimientos de flexión y extensión extrema, los dedos se aproximan, se separan y se extienden de manera semejante a los tentáculos de un pulpo. En la cara y el cuello los movimientos se combinan entre sí y aparecen como un espasmo móvil continuo, observándose expresiones de estado de ánimo cambiante que no corresponden al estado de ánimo del paciente. Los movimientos atetoides que afectan principalmente la musculatura axial producen una acentuada torsión del cuello y cintura.
- c) Corea: también conocido como síndrome coreico, son una serie de movimientos involuntarios, arrítmicos y sucesivos, de considerable complejidad que se asemejan a fragmentos de movimientos



voluntarios intencionales, estos movimientos afectan principalmente, las porciones distales de las extremidades, los músculos de la expresión facial, la lengua y los músculos de la deglución, así como los del tronco. Los movimientos se exageran con los estados de ánimo, cesan durante el sueño y la mayor parte de las actividades de tipo coreico se asocian con hipotonía muscular. Los tipos de movimientos no imitan movimientos normales, por ejemplo. El miembro superior se acerca al tronco, se desliza hacia atrás, para luego ascender flexionado a la nuca y luego separarse del cuerpo, en los miembros inferiores estos movimientos se parecen a los que ejecutan los niños cuando quieren impedir el deseo de orinar y en la cara los movimientos anormales son semejantes a los que se presentan en los estados de ánimo y terror.

- d) Balismo: es un movimiento violento, enérgico, en sacudidas, que afecta principalmente a los músculos proximales de las extremidades y los músculos de la cintura.^{36,37}

2. El sistema dopaminérgico mesolímbico: está formado por neuronas situadas en el mesencéfalo y que envía axones a las estructuras del encéfalo anterior, que forman parte del sistema límbico. La dopamina liberada por estas neuronas puede participar en el comportamiento y la recompensa.³⁵

La forma en que se inicia el mecanismo dopaminérgico, es mediante la captación de tirosina que se transforma en el citosol de las neuronas aminérgicas en DOPA, por la acción de la tirosina hidroxilasa, posteriormente la enzima DOPA descarboxilasa cataliza la pérdida de CO₂ de la DOPA que se convierte en dopamina (DA), el siguiente paso, consiste en la transformación a noradrenalina (NA), solo puede ocurrir en el interior de los gránulos, puesto que ahí es donde se encuentra la enzima dopamina beta hidroxilasa, que requiere como cofactor, al ácido ascórbico o vitamina C, éste pierde electrones en este paso, convirtiéndose en dehidroascorbato, el cual



es reconstituido por el citocromo b561, y el cual es muy abundante en la membrana vesicular.

Las catecolaminas liberadas por las terminales simpáticas pueden ser recapturadas por la bomba aminérgica para una nueva síntesis y almacenamiento, o ser catabolizadas por las enzimas catecol oximetil transferasa (COMT) o por la monoaminoxidasa (MAO). Su excreción por vía urinaria se realiza en forma de ácido homovanílico.[Fig. 30]³⁸

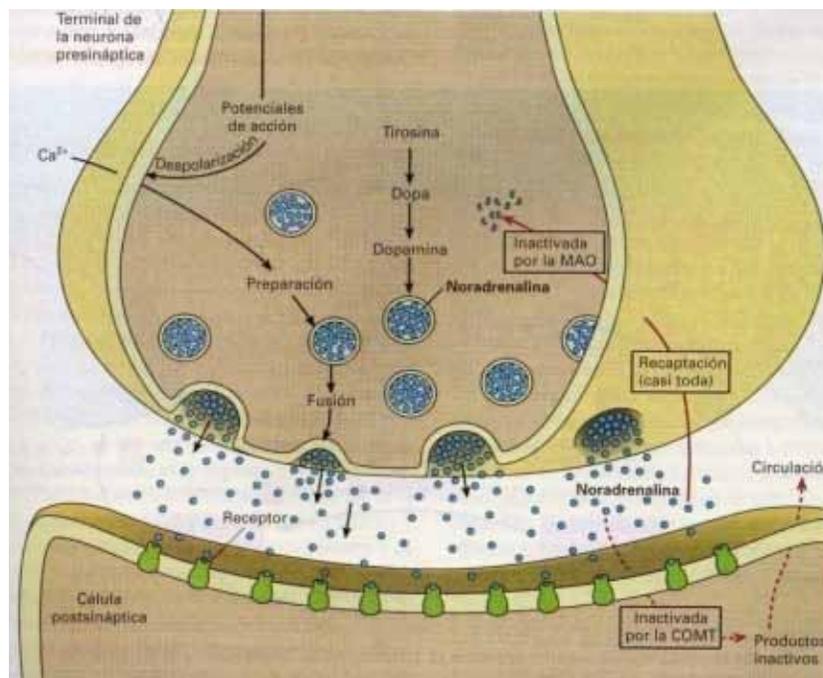


Fig. 30: Producción, liberación y recaptación de la dopamina³⁵

En el sistema nervioso, la dopamina cumple funciones de neurotransmisor, activando los cinco tipos de receptores de dopamina – D1, D2, D3, D4 y D5, y sus variantes, así como, reducción de la influencia de la vía indirecta, e incrementa las acciones de la vía directa involucrando a los ganglios basales. La biosíntesis insuficiente de dopamina en las neuronas dopaminérgicas puede ocasionar, que una persona pierda la habilidad para ejecutar movimientos finos y controlados. La activación dopaminérgica parece ser



crucial con respecto a una duradera codificación interna de habilidades motoras (Beck, 2005).

La dopamina es también una neurohormona liberada por el hipotálamo. Los DA1 producen vasodilatación renal, coronaria, mesentérica y cerebral, a través de adenilciclase; la activación de receptores DA2 inhibe la liberación de prolactina, produce vómito, regula la liberación de noradrenalina e inhibe el sistema adenilciclase.³⁸ También influye en los papeles importantes del comportamiento y la cognición, la actividad motora, motivación y recompensa, regula el sueño, el humor y el aprendizaje.

Como fármaco, actúa como simpaticomimético (emulando la acción del sistema nervioso simpático) promoviendo el incremento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, a su vez, puede producir taquicardia o hipertensión arterial. Sin embargo, a causa de que la dopamina no puede atravesar la barrera hematoencefálica, [Fig. 31] su administración como droga no afecta directamente el Sistema Nervioso Central.³⁴

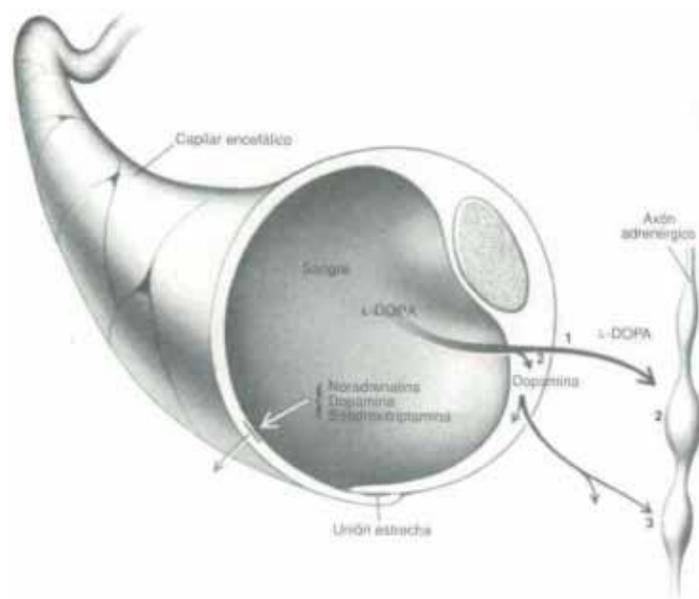


Fig. 31: Barrera hematoencefálica³⁶



Tras varios estudios al sistema dopaminérgico en animales y en autopsias en personas con síndrome de Lesch Nyhan se llegó a la hipótesis de que la causa responsable podría ser una disfunción en los ganglios basales y en el sistema dopaminérgico ya que se después de estudios neuroquímicos se halló una disminución de un 60% a un 90% en el contenido de dopamina en estos ganglios, junto a una reducción significativa del transporte de dopamina. Todo esto apoya la hipótesis que el síndrome de Lesch-Nyhan determine un problema en los ganglios basales y el sistema dopaminérgico en etapas tempranas del desarrollo.

En humanos, ratas y monos se ha podido ver que la mayor actividad de la Hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa se manifiesta en el cerebro, fundamentalmente en los ganglios basales; los pacientes que manifiestan gota primaria excretando una gran cantidad de ácido úrico y así mismo una gran cantidad de productos de degradación de las purinas (hipoxantina, xantina y ácido úrico) no manifiestan daños neurológicos en el sistema nervioso central adulto pero sí debe serlo para un Sistema Nervioso Central en desarrollo.

A través de las autopsias a cadáveres con el síndrome de Lesch Nyhan se ha podido ver que no existe alteración en las características anatómicas del cerebro. En los exámenes histológicos tampoco se hallaron alteraciones, lo que deja como conclusión que la falta de HGPRT condiciona una anomalía de carácter funcional más que estructural.

En 1981 se hicieron diferentes estudios al sistema dopaminérgico en las autopsias realizadas a 3 cerebros de personas con síndrome de Lesch Nyhan, y se determinaron los niveles de ácido homovanílico y dopadecarboxilasa en los ganglios basales dando como resultado una disminución del -33% en el núcleo caudado, un -11% en el putamen y un



71% en la sustancia negra; esto reafirmó la hipótesis de que las lesiones son de índole funcional más que estructural.

Al realizar investigaciones en el líquido cefalorraquídeo a pacientes con síndrome de Lesch Nyhan se pudo notar la disminución de ácido homovanílico (metabolitos de la dopamina).

Cuando se trató a pacientes con síndrome de Lesch Nyhan con antagonistas de los receptores de la dopamina se pudo apreciar una mejoría en el comportamiento automutilante; este hecho evidenció una hipersensibilidad a la dopamina en estos pacientes, confirmando que la carencia de HGPRT en etapas del desarrollo causan lesiones en el sistema dopaminérgico originando así una hipersensibilidad a la dopamina la cual podría ser responsable de la automutilación.¹²



V. SIGNOS Y SÍNTOMAS

El síndrome de Lesch Nyhan presenta diferentes signos y síntomas y que van relacionados con la edad del paciente:

- Periodo prenatal normal
- Algunas ocasiones el periodo prenatal culmina en cesárea
- Puntuación de APGAR de 4 a los tres minutos y 8 hasta los 15 minutos con ayuda de succión después del nacimiento.

El test de Apgar, es un examen clínico de neonatología, tocología, empleado útilmente en ginecobstetricia y en la recepción pediátrica, en donde el médico clínico pediatra o neonatólogo certificado realiza una prueba medida en 3 estándares sobre el recién nacido para obtener una primera valoración simple (macroscópica), y clínica sobre el estado general del neonato después del parto. Este test lleva el nombre por Virginia Apgar, anestesióloga, especializada en obstetricia, quien ideó el examen en 1952 en el Columbia University's Babies Hospital. El recién nacido es evaluado de acuerdo a cinco parámetros fisiológicos simples, que son: color de la piel, frecuencia cardíaca, reflejos, tono muscular y respiración. A cada parámetro se le asigna una puntuación entre 0 y 2, sumando las cinco puntuaciones se obtiene el resultado del test. El test se realiza al minuto, a los cinco minutos y, en ocasiones, a los diez minutos de nacer. La puntuación al 1 minuto evalúa el nivel de tolerancia del recién nacido al proceso del nacimiento y su posible sufrimiento, mientras que la puntuación obtenida a los 5 minutos evalúa el nivel de adaptabilidad del recién nacido al medio ambiente y su capacidad de recuperación. Un recién nacido con una puntuación baja al minuto que a los 5 obtiene unos resultados normales no implica anormalidad en su evolución. De lo contrario un recién nacido que marca 0 puntos de Apgar se debe de evaluar clínicamente su condición anatómica para



dictaminarle estado de muerte. La palabra APGAR puede usarse como acrónimo o regla nemotécnica recordando los criterios evaluados: **A**pariencia, **P**ulso, **G**esticulación, **A**ctividad y **R**espiración. Los cinco criterios del Apgar son:

	0 puntos	1 punto	2 puntos	Acrónimo
<u>Color de la piel</u>	<u>todo azul</u>	extremidades azules	normal	A pariencia
<u>Frecuencia cardíaca</u>	no posee	<100	>100	P ulso
<u>Reflejos e irritabilidad</u>	sin respuesta a estimulación	mueca / <u>llanto</u> débil al ser estimulado	<u>estornudos</u> / <u>tos</u> / pataleo al ser estimulado	G esto
<u>Tono muscular</u>	ninguna	alguna <u>flexión</u>	movimiento activo	A ctividad
<u>Respiración</u>	ausente	débil o irregular	fuerte	R espiración

Si el bebé está en buenas condiciones obtendrá una puntuación de 8 a 10 puntos. Si obtiene de 4 a 6 puntos su condición fisiológica no está respondiendo adecuadamente y el neonato requiere una valoración clínica y recuperación inmediata. Si es menor que 4, necesita atención de emergencia como medicamentos intravenosos, y respiración asistida. Si la puntuación es 0, es muy probable que bajo un perfecto estudio clínico se le dictamine el estado resolutivo de muerte. Se pueden valorar mediante esta prueba, a embarazos no controlados, determinaciones sobre ciertos síndromes y/o signos patológicos con los cuáles se haya malformado el producto, y que pueda presentar diversas fisiopatologías o alteraciones.³⁹



- Durante los primeros meses de vida se observan depósitos color anaranjado en forma de cristal en los pañales, que son depósitos de ácido úrico. [Fig. 32] causados por hiperuricemia presente en estos pacientes con un valor de 49-60 mg / kg / día hasta 150 mg / kg⁴⁰

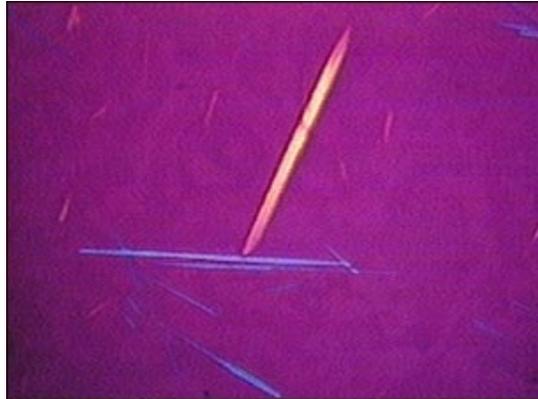


Fig. 32: Cristales anaranjados de ácido úrico⁴¹

- A los 4 meses se observan movimientos coreicos y atetósicos además de que algunos casos se acompaña de hernia [Fig. 33]



Fig. 33 Imagen de movimientos coreicos y atetósicos⁴²



- De 3 a 5 meses se observa tono muscular anormal y espasticidad. La espasticidad se refiere a músculos tensos y rígidos con reflejos tendinosos profundos y exagerados, como un tijereteo en las piernas, posturas inusuales, posición de hombros, brazos, muñeca y dedos de las manos en ángulo anormal. La afección puede interferir con el lenguaje y a largo plazo puede conducir a contractura de los músculos, ocasionando la flexión de las articulaciones en una posición fija [Fig. 34]



Fig. 34: Manifestaciones de la espasticidad⁴³



- Es importante notar el signo de Babinski en esta etapa del desarrollo, el cual, es un signo anormal en donde se da la dorsoflexión del primer dedo y abducción de los otros dedos en respuesta a un estímulo cutáneo de la superficie plantar del pie [Fig. 35 y 36]

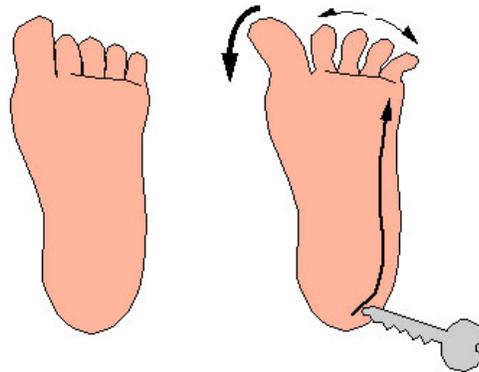


Fig. 35: Esquema del signo de Babinski⁴⁴



Fig. 36: Paciente con síndrome de Lesch Nyhan donde se observa el signo de Babinski⁴⁵



- A los 6 meses se observa retraso en el desarrollo motor con imposibilidad para sentarse y sostener la cabeza erguida, arqueamiento inusual de la espalda, acompañado de irritabilidad extrema, desgano para comer, haciendo hincapié que a esta edad inicia la ablactación, fiebres recurrentes y difíciles de tratar, acompañados de infecciones en el tracto urinario, además de crisis convulsivas [Fig. 37]



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

Fig. 37: Imagen de retraso en el desarrollo motor

- A los 8 meses presencia de movimientos opistótonos, cólicos y dolor abdominal
- A los 9 meses imposibilidad para gatear y ponerse de pie
- Al 1er año de vida se presenta espasticidad en extremidades, [Fig. 38] dando incapacidad para caminar, movimientos atetósicos en brazos espasmos en los músculos faciales, además de que a esta edad se le da importancia para diagnosticar hiperuricemia en sangre y orina,



(hematuria) [Fig. 39] cálculos renales, [Fig. 40] dolor e inflamación en las articulaciones y función renal dañada.



Fig. 38: Espasticidad³⁹



Fig. 39: Imagen análisis serológico para determinar niveles de ácido úrico⁴⁷



Fig. 40: Cálculos renales⁴⁸



- En esta etapa podemos observar Balismo, el cual, es un movimiento violento, enérgico, en sacudidas, que afecta principalmente a los músculos proximales de las extremidades y los músculos de la cintura.^{36,37} Además de distonías, las cuales, comprenden un grupo de enfermedades en las que los movimientos involuntarios característicos son los espasmos de torsión. Desde el punto de vista etiológico, las distonías pueden ser primarias o secundarias. Las distonías de comienzo precoz suelen iniciarse por la pierna o el brazo, afectándose de forma sucesiva los músculos de las otras extremidades y músculos axiales. Las distonías generalizadas de comienzo tardío suelen iniciarse por los músculos craneales, y raramente afectan la pierna. La afectación de las piernas causa alteraciones de la marcha. Otra de las características que se presentan en esta etapa es el déficit de atención 49 y algunos de estos pacientes han sido diagnosticados con encefalopatía crónica^{3,50}

- A los 18 meses algunos pueden empezar a caminar con dificultad
- 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. Las limitaciones físicas de los pacientes imposibilitan un examen adecuado e impiden valorar su inteligencia con pruebas habituales. Los abundantes movimientos involuntarios y discinesias que limitan la precisión motriz, así como la disartria, (dificultad para comunicarse) pueden impedir una comunicación y destrezas adecuadas para la valoración fiable de sus capacidades cognitivas

- A partir de los 24 meses se manifiesta el inicio del habla y coincide con la dentición, además de que inicia una conducta autolesiva y disminuye generalmente hacia los 12 años con el aumento del



autocontrol, dependiendo de diversos factores, como situaciones de estrés, tensión y ambientes desconocidos del paciente. Algunos autores afirman que este comportamiento se utiliza para obtener objetivos concretos, ya que, los pacientes con síndrome de Lesch Nyhan no parecen tener deficiencia en la sensibilidad dolorosa, son conscientes de su inclinación a la automutilación y sufren con esta conducta.

La conducta autolesiva comprende una gran heterogeneidad de respuestas, que van desde manifestaciones moderadas a las formas más graves de expresión. Las manifestaciones más frecuentes son: golpearse en la cabeza con la mano, golpearse la cabeza con un objeto del entorno, morderse los dedos o las manos [Fig.41], hurgarse los ojos, tirarse del pelo y morderse las uñas. Acompañado de un comportamiento autodestructivo compulsivo, golpes en cabeza, mutilación de antebrazos [Fig. 42], manos, [Fig. 43, 44] dedos [Fig. 45], labios [Fig. 46], carrillos, mucosa oral, así como, agresividad hacia las personas que están a su cuidado. Algunos se golpean y destruyen la cara [Fig.47] así como los ojos

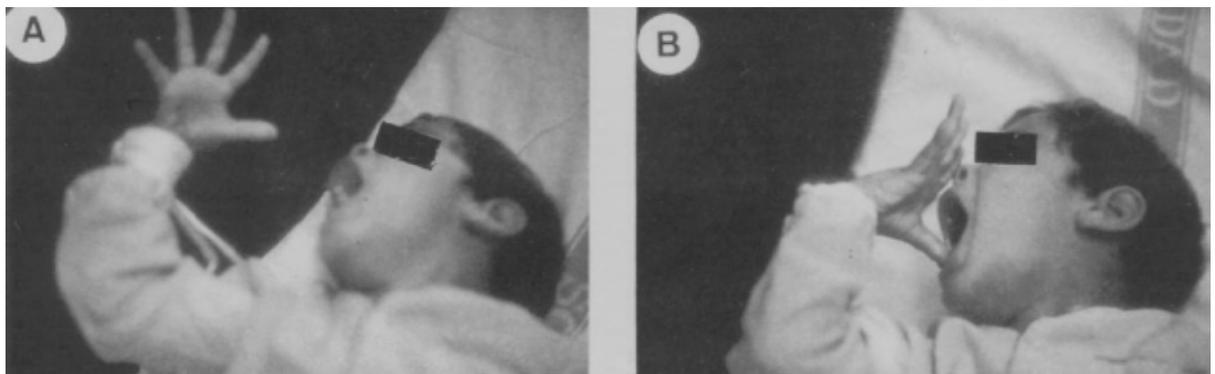




Fig. 41. Conducta de automutilación en un niño de 5 años con el síndrome de Lesch-Nyhan. Cuando se retira la protección de las manos (A), el niño muestra una tendencia irrefrenable a morderse los dedos (B)⁴⁶



Fig. 42: Imagen de autolesiones en brazos⁵²



Fig. 43: Paciente con síndrome de Lesch-Nyhan, nótese heridas en manos como consecuencia de autolesiones⁵³



Fig. 44: Ausencia de las falanges distales y mutilaciones de la falange media del primer y segundo dedo; D. Falange distal mutilada con afinamiento del mismo en el primer dedo, ausencia de falange distal y media del segundo dedo⁵³.



Fig. 1 :



Fig. 3 :

Fig. 45: Imagen de automutilación en los dedos, observando radiográficamente la extensión de la lesión⁵⁴



Fig. 46: Imagen de autolesión en labio inferior en paciente con síndrome de Lesch Nyhan⁵⁵



Fig. 47: Paciente con síndrome de Lesch Nyhan donde se observa automutilación involucrando partes anatómicas de la cara⁵²

- Pasando esta etapa de automutilación que se presenta a partir de los 2 años, los pacientes con síndrome de Lesch Nyhan sufren ciertas consecuencias, tales como, retraso en el crecimiento [Fig. 48] y de la pubertad, con atrofia testicular.



Fig. 2 :

Fig. 48: Paciente con síndrome de Lesch Nyhan observando retraso en el crecimiento⁵⁴.

- Los pacientes con síndrome de Lesch Nyhan pueden padecer reflujo gastroesofágico y disfagia, por que vomitan con frecuencia. La mayoría presentan anemia megaloblástica que se puede agravar por desnutrición.⁵⁶



VI. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Además de los signos y síntomas antes mencionados se puede realizar un diagnóstico más específico del síndrome de Lesch Nyhan realizando estudios sanguíneos para determinar los niveles de la enzima Hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HPRT), en donde se debe tener una ausencia total de esta enzima.

Asimismo se realiza un estudio genético para determinar mutaciones en el gene Hipoxantina-fosforribosil-transferasa-1 (HPRT1).⁵⁷

Existen pruebas de diagnóstico prenatal para determinar presencia del síndrome de Lesch Nyhan teniendo en cuenta ciertas características como:⁵⁸

- Edad mayor de 35 años.
- Nacimiento de hijos anteriores con alteraciones cromosómicas.
- 3 o más abortos espontáneos anteriores.
- Paciente o pareja con anomalías cromosómicas
- Posible portador femenino ligado al cromosoma.
- Riesgo de enfermedades metabólicas debido a previos antecedentes familiares.
- Riesgo de defectos del conducto neuronal.

Estas pruebas de diagnóstico prenatal incluyen:

- Amniocentesis: se realiza a partir de la semana 16 de gestación, donde el feto ya produce orina y se miden los niveles normales de ácido úrico. Se realiza mediante la extracción de líquido amniótico, donde se encuentran células que pueden ser usadas para diferentes exámenes y obtener información acerca de los desórdenes genéticos y otras condiciones médicas del feto.
- Extracción de Muestras de Vellosidades Coriónicas (CVS, Chorionic Villus Sampling, por sus siglas en inglés): es un procedimiento prenatal que se



puede realizar a partir de las 10 a 12 semanas, en éste se extrae células que determinan anomalías cromosómicas y enfermedades genéticas.^{2,59,60,61}

Es importante hacer énfasis, que tiene que presentarse la automutilación para llegar a la conclusión del síndrome de Lesch Nyhan, puesto que, se puede manifestar tanto la hiperuricemia y los daños neurológicos y no precisamente se trata de un paciente con síndrome de Lesch Nyhan.

El diagnóstico diferencial de este síndrome se basa los niveles de la enzima HPRT, ya que en el síndrome de Keelley Seegmiller esta enzima se presenta de manera parcial y no se manifiesta la automutilación, sólo la hiperuricemia y algunos daños a nivel de sistema nervioso.⁶²



VII. TRATAMIENTO SISTÉMICO

Actualmente el síndrome de Lesch Nyhan no tiene cura y solamente el tratamiento está dirigido a paliar las distintas alteraciones que caracterizan a la deficiencia de HPRT. 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 escasa frecuencia de este síndrome, unido a la incierta fisiopatología de los trastornos neurológicos, explican por qué hasta ahora la terapia se fundamenta en tratamiento farmacológico para la sintomatología. A continuación se mencionan los medicamentos que más se usan, su dosis varía de acuerdo a la alteración y el grado de manifestación que presenta el paciente: ^{51,56}

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



Mecanismos de acción y efectos adversos de los principios activos más empleados en la sintomatología del síndrome de Lesch Nyhan.

Principio activo	Mecanismos de acción	Efectos adversos
Alopurinol	Inhibidor xantina oxidasa	Hipersensibilidad, cefaleas, somnolencia
Alprazolam	Coagonista GABA _B	Somnolencia, náusea, taquicardia, hipotensión
Baclofeno	Agonista GABA	Somnolencia, fatiga, confusión, dependencia
Carbamacepina	↓ Transporte de Cl ⁻	Anemia aplásica, altera metabolismo del Ca ²⁺
Cisaprida	Fármaco procinético	Cefalea, hipersensibilidad
Clozapina	Antagonista D ₂	Síndrome neuroléptico maligno
Diacepam	Coagonista GABA	Fatiga, confusión, depresión, náuseas, dependencia
Difenhidramina	Antagonista H ₁	Depresión de SNC
Flufenacina	Antagonista D ₁	Efectos extrapiramidales, exantema, hipotensión
Hidrato de cloral	Hipnótico	Molestias gástricas
Risperidona	Agonista 5-HT ₂ , serotonina y antagonista D ₂	Mareos, dispepsia, insomnio, agitación, jaquecas
SCH-12679	Agonista D ₁	Efectos extrapiramidales, exantema, sequedad bucal
Sulpride	Antagonista D ₁ D ₂	Efectos extrapiramidales, exantema, sequedad bucal
Tiagabina	Inhibición captación GABA	Mareos, cansancio, temblor, diarrea, labilidad emocional. Aprobado sólo para mayores de 12 años
Tizandina	Agonista GABA	Confusión, depresión, fatiga, náuseas, cefaleas



Los pacientes con síndrome de Lesch Nyhan pueden padecer reflujo gastroesofágico y disfagia, por 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 B12, tiamina y piridoxal. En caso de reflujo gastroesofágico se recomienda la prescripción de fármacos procinéticos como domperidona.

Para el retraso del desarrollo se deben coordinar medidas fisioterapeutas, psicólogos, además de neuropediatras y nefrólogos. [Figs. 49-52]



Fig. 49: Terapia para mantener la sedestación con apoyo de barrotes⁶³



Fig. 50: Terapia para coordinar la marcha dirigida por la fisioterapeuta a través de palos⁶³



Fig. 51: Colocación en plano postural para ayudar a conseguir una extensión de la columna vertebral y además un mayor tiempo de permanencia y estabilidad en las posturas⁶³



Contra las autolesiones se recomiendan, dependiendo de la edad del paciente, utilizar protectores para cabeza, [Fig. 52] los brazos, [Figs. 53, 54,] guantes para las manos o sujeciones, [Fig. 55] o en el peor de los casos medicación como sedantes o relajantes.



Fig. 52: Aparatos de protección para cabeza y brazos⁵⁵



Fig. 53: Aparatos de sujeción para brazos⁵⁵



Fig. 54: Protectores fijos y articulados para los brazos⁵⁵



Fig. 55: Paciente con manos sujetas para evitar automutilarse⁵⁵



VIII. TRATAMIENTO BUCODENTAL

El tratamiento bucodental, es el más importante de los tratamientos que reciben los pacientes que presentan el síndrome de Lesch Nyhan, ya que, como se mencionó la característica principal de este síndrome es la automutilación, y el tratamiento a seguir determina una recuperación de la salud bucodental y por consiguiente una rehabilitación general del paciente.

Dentro de las medidas que se encuentran para el tratamiento bucodental van desde:

- Inyección de toxina botulínica a nivel de mandíbula [Fig. 56]

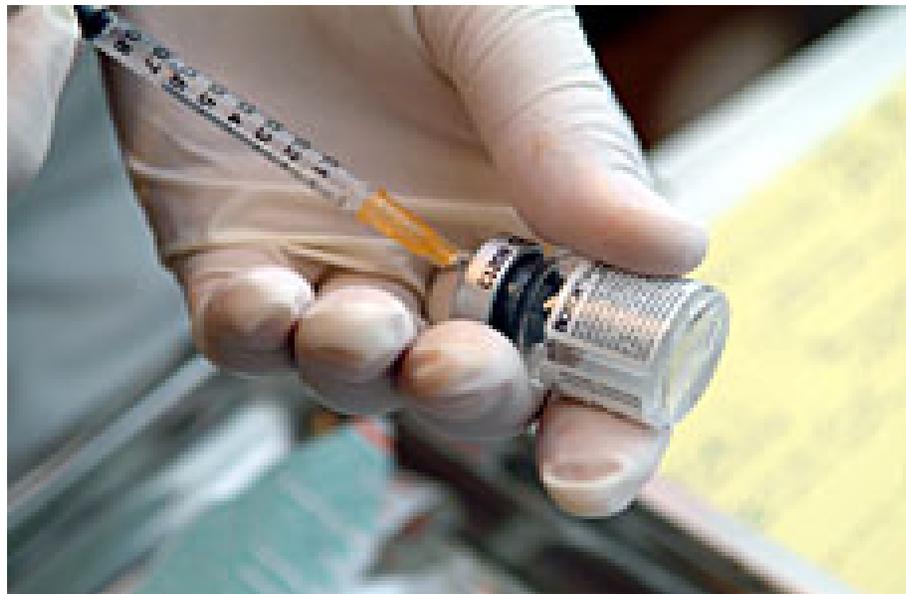


Fig. 56: Inyección de toxina botulínica para la relajación muscular⁵⁵

Se han realizado estudios en pacientes con síndrome de Lesch Nyhan y se han visto resultados favorables con aparatología ortodoncica, para evitar



automutilación y pérdida de los órganos dentarios, donde se pueden utilizar desde: ⁶⁸

- Fundas protectoras para los órganos dentarios [Fig. 57],



Fig. 57: Funda protectora para los órganos dentarios⁵⁵

- Fundas elásticas (Elastodoncia) que son aparatos removibles realizados con plásticos o siliconas blandas, suelen ser planchas de 2-3 mm de espesor, se hacen en máquinas que reblandecen el material, lo adaptan al modelo y posteriormente se endurece, son las máquinas de vacío. El aparato puede ser bimaxilar o unimaxilar. [Fig. 58]



Fig. 58: Funda protectora bimaxilar para proteger órganos dentarios⁶⁴



- Cuando el caso es severo se recurre a extracción de órganos dentarios, aunque es la intervención quirúrgica más comúnmente realizada y no por eso la más adecuada, para prevenir automutilaciones futuras [Fig. 59]

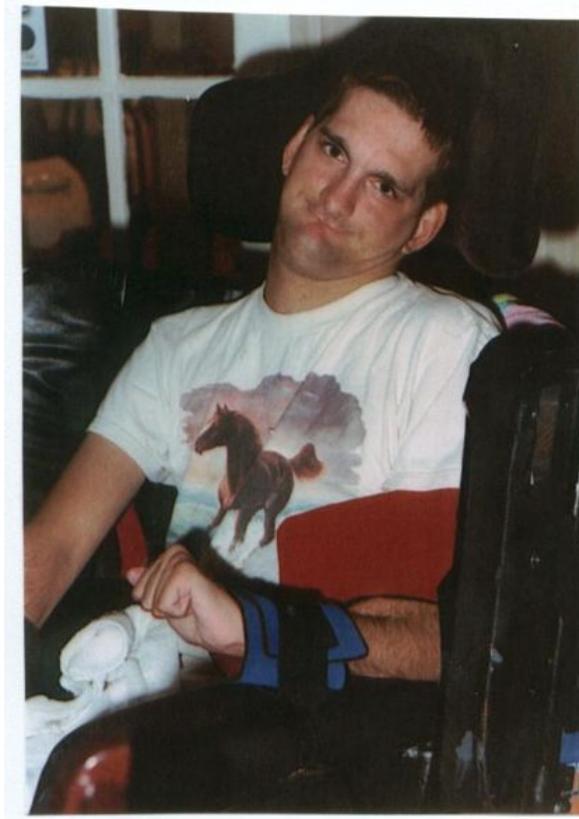


Fig. 59: Phillip Barker, un adulto con síndrome de Lesch Nyhan, observándose falta de órganos dentarios⁵⁵



IX. 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 determinadas 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, 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. Endres et. Al. publicaron, en 1991, los resultados decepcionantes del trasplante de médula ósea en pacientes con síndrome de Lesch Nyhan. Años después se confirmó la incapacidad de este tratamiento para restaurar los niveles de neurotransmisores alterados, para ello se empleó un modelo animal de ratones con déficit de HPRT, a los que se trasplantó médula procedente de un ratón alogénico que expresaba esta enzima.

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.

Teóricamente, la solución definitiva de las enfermedades que tienen su origen en una alteración de un único gene radicaría en una terapia génica (TG) que posibilite la inserción del gene 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 síndrome de Lesch Nyhan.

Hasta la fecha las mayores limitaciones de las técnicas de TG son la falta de unos vectores adecuado que den lugar a una expresión del gene 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 síndrome de Lesch Nyhan se han ensayado distintos vectores como retrovirus, herpes simple tipo 1 o adenovirus 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 suficientemente segura.⁵⁶



X. CONCLUSIONES

Dentro de la etiología en pacientes con síndrome de Lesch Nyhan, destaca la mutación del gene HPRT1, el cual, ha sido objeto de estudio para realizar una terapia génica, en donde se realiza la corrección de señales que controlan la expresión en los tejidos afectados o bien mediante el trasplante de células corregidas previamente en un cultivo.

En lo que se refiere a la hiperuricemia presente en pacientes con síndrome de Lesch Nyhan, sólo su tratamiento ha sido para paliar su sintomatología, teniendo en cuenta que su calidad de vida puede empeorar, ya que, la mortalidad de este tipo de pacientes no sobrepasa la 2ª década de vida.

En el campo odontológico, dependiendo del grado de las lesiones orofaciales, se determina el tipo de tratamiento bucodental, que va desde guardas oclusales, trampas linguales y placas palatinas, para proteger los órganos dentarios presentes en boca.

Se recurre a inyecciones de toxina botulínica para relajar la mandíbula y así controlar las automutilaciones.

El último recurso que debe considerar el Cirujano Dentista, es la extracción de los órganos dentarios, ya que se debe valorar la integridad del paciente y así determinar si se extraen o se conservan los órganos dentarios con su respectiva protección.

Los pacientes portadores del síndrome de Lesch Nyhan requieren una atención multidisciplinaria coordinada y programada. La aplicación de un criterio conservador frente a la auto-mutilación, dada su temprana manifestación, permite un crecimiento más fisiológico de las estructuras orofaciales y disminuye el impacto familiar de una terapia agresiva como es la extracción dental total temprana.



La presencia de hiperuricemia secundaria a la alteración del metabolismo de las purinas, debe relacionarse con la precocidad del diagnóstico del síndrome de Lesch Nyhan 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 la carbamacepina, por tolerarse bien en tratamientos de larga duración 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.

En niños, los mejores resultados se han obtenido con risperidona, capaz de disminuir la impulsividad, la hostilidad con ansiedad, la agitación y las estereotipias. La risperidona es un neuroléptico 'atípico' que, a diferencia de los 'clásicos', provoca escasos efectos extrapiramidales, aunque es frecuente observar un aumento de peso por su leve acción anti-H1, así como sedación por su efecto anti-D2, efecto moderado α_1 y anti-H1.



XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ***Journal of Inherited Metabolic Disease*** .Volume 20, Number 2 / junio de 1997 pp 171-178
2. www.wikipedia.com
3. Jinnah, H. "***Lesch-Nyhan Syndrome.***" *Medicine* January 25, 2002.
4. Herrera, E. ***Bioquímica.*** España Editorial Interamericana McGraw-Hill. 1991
5. http://health.ucsd.edu/news/2001/10_16_IOM.html
6. Passarge, E. ***Genética, Texto y Atlas.*** Argentina Editorial. Médica Panamericana. 2005. Pp 20-49
7. Goldman, L. Cecil. ***Textbook of Medicine.*** 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007.
8. Harris J. ***Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism.*** In: ***Kliegman Textbook of Pediatrics.*** 18th ed. Philadelphia. 2007: Chap. 89.
9. ***Journal Hospital*** La Paz. Madrid España. Diciembre, 2007.
10. Gene Review: ***Lesch-Nyhan Syndrome.*** December.2007.Genetics Home
11. Altom, R. *American Journal of Medicine.* 36,56170. ***Lesch Nyhan. W.L. ad familiar disorder of uric acid metabolism and central nervous system function.*** 1989.
12. Ignacio Olivares. Universidad Nacional Andrés Bello. ***Síndrome de Lesch-Nyhan.*** *Genética molecular. Causas, cuadro clínico y síntomas. Daños neurológicos. Terapia Chile* 2005.
13. <http://ghr.nlm.nih.gov/condition,=leschnyhansyndrome/show/reference>
14. http://www.isabeldeespana.org/ciencias/cromosomas_y_enfermedades.htm
15. www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/map/search.cgi



16. www.sanger.ac.uk
17. <http://lomalindahealth.org/health-library>
18. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002052.htm>
19. <http://emedicine.medscape.com/article/1181356-print>
20. García, P.J. **Espectro clínico de la deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa: estudio de 12 pacientes.** Med Clin (Barc) 1994; VOL. 102 NUM. 18: 681-687 Costa Brava, 23, 3.º D. 28034 Madrid. España.
21. Referencia: www.preupsubiologia.googlepages.com
22. Bohinski, R. **Bioquímica.** México. Editorial Fondo educativo Interamericana. 1978. Pp. 73-86, 111-113, 153-157, 201-213, 544-591
23. <http://laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez/0403/indicealfabetico.html>
24. Fiddis R (1983). **Studies on urate crystallisation in relation to gout.** Ann Rheum Dis;42:1215.
25. Klusek. H. **Diagnóstico Clínico.** Editorial Interamericana. 1987. Pp. 246, 459-460, 544
26. http://www.iqb.es/monografia/sindromes/s013_01.htm
27. Lehninger, Albert L.. **Principios de Bioquímica.** Barcelona. Ediciones Omega. S.A. 1991. Pp. 8, 122, 123, 207, 248
28. <http://www.medspain.com/revisiones/urico.HTML> 2005
29. Referencia: **Nucleus Medical** Art, Inc.
30. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001655.htm>
31. Hulton, S. **Evaluación de los cálculos del tracto urinario en niños.** Departamento de Nefrología Pediátrica, The Birmingham Children's Hospital NHS Trust, Steelhouse Lane, Birmingham Reino Unido) Arch Dis Child 2001; 84:320-323



32. <http://www.drscope.com/privados/pac/generales/reumatologia/endepcri.htm>
33. Gyton, A. **Fisiología Humana**. México. Editorial Interamericana McGrawHill.1987. Pp: 121-140, 176-182
34. <http://es.wikipedia.org/wiki/Dopamina>
35. Fox, I. **Fisiología Humana**. España. Editorial McGrawHill. Interamericana. 2003. Pp. 158-159, 177-179, 233
36. Carpenter. M. **Neuroanatomía, Fundamentos**. 4ª edición. Argentina. Editorial Medica Panamericana. 1994. Pp. 15-35
37. Nava. J. **Neuroanatomía Funcional: Síndromes Neurológicos**. 6ª edición. México. Editorial Impresiones Modernas. México. 1974. Pp 151-161
38. Ninomaya, J. **Fisiología Humana: Neurofisiología**. México. Editorial El Manual Moderno, S.A. C.V. 1991.Pp. 399-406
39. www.wikipedia.com
40. http://www.iqb.es/monografia/sindromes/s013_01.htm
41. www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003476.htm
42. www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=A
43. www.wemove.org
44. Referencia: **Med. Clin (Barc)**. 1990 Apr. 28, 94 (16): 624-7
45. Nyhan WL, Wong DF. **The new approaches to understanding Lesch-Nyhan syndrome**. N Engl J Med 1996;334:1602-4
46. **ESPECTRO CLÍNICO DE LA DEFICIENCIA DE HIPOXANTINA-GUANINAFOSFORRIBOSIL TRANSFERASA: ESTUDIO DE 12 PACIENTES** Med Clin (Barc) 1994; 102: 681-687 Correspondencia: Dr. J. García Puig. Costa Brava, 23, 3.º D. 28034 Madrid.
47. www.nlm.nih.gov/medlineplus/gout.html
48. www.iqb.es/urologia/litiasis/calculo



49. (PMID: 18067674 [PubMed - indexed for MEDLINE] PMID: PM yC2234399 1: **Orphanet J Rare Dis.** 2007 Dec 8;2:48)
50. Jimenez-Jimenez, F. **Trastornos del movimiento (III). Síndromes coreicos y distonía.** Sección de Neurología. Hospital Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. *Servicio de Neurología. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid** Departamento de Neurología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. *Medicine* 1998; 7(94): 4383-4387.
51. www.asociacionleschnyhan.org.es/documentos/TRATAMIENTO%20DEL%20SINDROME%20DE%20L
52. Bobby Varkey Maramattom. **Caso clínico síndrome del Lesch-Nyhan**, Department of Neurology, Lourdes Hospital, Kochi, India.2000
53. Erazo G. Referencia:uric acid. *Proc. Nat Acad. Sci Usa* 57: 1735-1739, 1967. *REVISTA PERUANA DE REUMATOLOGÍA VOL.1 No. 3 AÑO 1995 LIMA PERU Comunicación Corta Síndrome de Lesch-Nyhan: Reporte de un caso Peruano*
54. Nyhan WL, Wong DF. **The new approaches to understanding Lesch-Nyhan syndrome.** *N Engl J Med* 1996;334:1602-4
55. www.asociaciónlesch-nyhan.org.es
56. **Tratamiento del síndrome de Lesch-Nyhan** I. DeAntonio, R. Torres-Jiménez, A. Verdú-Pérez, C. Prior de Castro, J. García-Puig *REV NEUROL* 2002; 35 (9): 877-883
57. www.specialchild.com/archives/dz-031.html
58. TESIS Estrada Sánchez Jean Viridiana. **Síndrome de Lesch Nyhan y su importancia estomatológica.**FES. Zaragoza. México. 2007
59. Mak, B. S., et al. **"New Mutations of the HPRT Gene in Lesch-Nyhan Syndrome."** *Pediatric Neurology* October 2000: 332-335.



60. Visser, J.E., et al. "**Lesch-Nyhan Disease and the Basal Ganglia.**" *Brain Research Reviews* November 1999: 450-469.
61. Willers, I. "**Germline Mosaicism Complicates Molecular Diagnosis of Lesch-Nyhan Syndrome.**" *Prenatal Diagnosis* 24 (September 2004): 737-740.
62. www.specialchild.com/archives/dz-031.html
63. Yagüe M. **Physiotherapy treatment in Kelley-Seegmiller syndrome: description of a clinic case.** 11, 2.º A 50017 Zaragoza Fisioterapeutas D.G.A. *Fisioterapia* 2000;22(3):165-171
64. www.odontocat.com/tratorfixe.htm
65. http://www.psicocentro.com/cgi-bin/articulo_s.asp?texto=art1A001
66. http://www.iqb.es/monografia/sindromes/s013_01.htm,
67. Ortega. L. **Toxina Botulínica como tratamiento de las automutilaciones en el síndrome de Lesch-Nyhan** Hospital General Universitario, Alicante An Pediatr (Barc) 2008;68(Supl 2):1-378 / Pág. 34
68. Escalante, D. *Revista Peruana de Reumatología* : Volumen 1 N° 3, Año 1995 LIMA-PERU. **Síndrome de Lesch-Nyhan: Reporte de un caso Peruano.**
69. <http://www.rarediseases.org/>
70. <http://www.ninds.nih.gov>
71. <http://www.aboutkidshealth.ca>
72. <http://www.cord.ca/>
73. Glick N. **Dramatic reduction in self-injury in Lesch-Nyhan disease following S-adenosylmethionine administration.** *J Inherit Metab Dis.* 2006;29:687. Lesch-Nyhan Disease National Registry. New York University School of Medicine, Department of Psychiatry
74. <http://www.nlm.nih.gov> .
75. <http://www.med.nyu.edu/> .



76. Neychev V. **Sudden death in Lesch-Nyhan disease**. Dev Med Child Neurol. 2006;48:923-926.
77. The Purine Research Society website. Disponible en: <http://www.purineresearchsociety.org/>
78. University of Washington and Children's Health System Seattle. Lesch-Nyhan syndrome. GeneTests, GeneClinics: Medical Genetics Information Resource (database online). 1993-2002. Gene Tests website. Disponible en <http://www.genetests.org>
79. www.respyn.uanl.mx/especiales/2005/ee2005/carteles/genetica
80. Cornejo, G. (INRPAC). Santiago, Chile Rev. Soc. Chil. Rev. Soc. Chil. **Odontopediatría**. 2006; Vol. 21 (2).
81. www.esmas.com/.../discapacidades/664003.html
82. www.healthatoz.com/healthatoz/Atoz/ency/lesch-nyhan_syndrome.jsp
83. <http://www.emedicine.com/NEURO/topic630.htm>
84. www.ghr.nlm.nih.gov/condition=leschnyhansyndrome
85. <http://www.genetests.org/query?dz=Ins>
86. http://www.ninds.nih.gov/disorders/lesch_nyhan/lesch_nyhan.htm
87. www.en.wikipedia.org/wiki/Lesch-Nyhansyndrome
88. <http://www.specialchild.com/archives/dz-031.html>
89. www.HealthLine.com
90. www.embryology.med.unsw.edu.au/Defect/leschnyhan.htm
91. Developmental Medicine & Child Neurology Volume 24 Issue 4, Pages 293 – 306 Published Online: 12 Nov 2008 **Lesch-Nyhan Disease: Clinical Experience with Nineteen Patients** Richard Christie, Carolyn Bay, Irvin A. Kaufman, Bohdan Bakay, Margaret Borden William L. Nyhan¹ Correspondence to ¹William L. Nyhan, M. D., Department of Pediatrics, University of California, San Diego, La Jolla, California 92093.



92. Ganong, W. **Manual de Fisiología Médica**. 7ª edición. México. Editorial El Manual Moderno.. 1980. Pp: 177-180, 214-223
93. Solari, J. **Genética Humana, Fundamentos y Aplicaciones en Medicina**.3ª edición. Buenos Aires, Argentina. Editorial Panamericana.. 2004.Pp. 249-251
94. **Espectro clínico de la deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa: estudio de 12 pacientes**. Med Clin (Barc) 1994; VOL. 102 NUM. 18: 681-687 Correspondencia: Dr. J. García Puig. Costa Brava, 23, 3.º D. 28034 Madrid. España.
95. Holly Ismael M.S. Gale **Encyclopedia of Medicine**. December. 2002 PUBMED
96. Revista Neurológica. **Tratamiento del Síndrome de Lesch Nyhan**
97. Revista de **Odontología Chilena. Sociedad Chilena Odontopediátrica**. . 2006.Vol. 6. 21 (2).
98. Revista **Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial**
99. International **Journal of Pediatrics Dentistry**. Volume. 13, January 2003. Grecia. Pp 51-56
100. Stauton E. **Bioquímica Médica**. México. Editorial Interamericana. 4ª edición.. 1966.Pp.978-982
101. Mckusick, Victor, A M:D: **Mendelian Inheritance in man, a catalog of human genes and genetic disorders**. Vol.2. Eleven edition. The Johns Hopkins University press Baltimore and London. 1994. .
102. Thompson y Thompson, N. **Genética en Medicina**. 5ª edición Spain.2004.
103. Garder, E. **Principios de Genética**. México. Editorial Limusa Wiley. 2007
104. Singer, M. **Genes y Genomas. Una perspectiva cambiante**. Barcelona. Ediciones Omega. 1993. Pp. 176-183
105. Harper. R. **Bioquímica de Harper**. México. Editorial El Manual Moderno. México .1998. Pp. 341-358, 654.



106. West E. ***Bioquímica Médica***. 4ta edición. México. Editorial Interamericana. 1966. Pp. 978-972
107. Cecil. J. ***Tratado de Medicina Interna***. Volumen II. México. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 1997. Pp 1742-1749.
108. Gorlin, Robert J., Meyer Michael Cohen, and Raoul C. M. Hennekam. 2001. ***Syndromes of the head and neck***. Oxford monographs on medical genetics, 42. Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press