

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA NUTRICIÓN: ERRORES CONGÉNITOS EN EL METABOLISMO DE LAS PIRIMIDINAS Y PURINAS

Reseña Temática

Raúl Alberto Pontón*

RESUMEN: El presente trabajo es una revisión temática sobre los errores congénitos en el metabolismo de las pirimidinas y purinas, que son sustancias nitrogenadas no proteicas, de bajo peso molecular, biológicamente activas, que desempeñan funciones esenciales en la transmisión de la vida y en el funcionamiento del organismo. Las consecuencias de estos trastornos son enfermedades crónicas, pasibles de tratamientos adecuados, incluyendo en algunos de ellos la posibilidad de la terapia génica, con la solución definitiva del proceso.

Excepto como coadyuvante para prevenir algunas de las manifestaciones de la gota, la dieta no constituye un aspecto relevante en el tratamiento de estos trastornos.

Palabras claves: pirimidinas - purinas - bases nitrogenadas - ácido úrico - nucleótidos - nucleósidos - gota.

ABSTRACT: *Nutrition related diseases. Inborn errors of purine-pyrimidine metabolism*

This paper constitutes a thematic review on inborn errors of purine-pyrimidine metabolism. Purines and pyrimidines are nitrogenous non protein substances, with low molecular weight, biologically active, that perform essential functions in life transmission and in body functioning. These conditions result in chronic diseases that might be treated with appropriate therapies including gen therapy -that may provide a definitive cure. Although diet is used as adjuvant therapy to prevent some manifestations of gout, it plays no relevant part in the treatment of these conditions.

Keywords: pyrimidines - purines - nitrogenous basis - uric acid - nucleotides - nucleosides - gout

* *Raúl Alberto Pontón* es Médico Pediatra, graduado en la Universidad Nacional del Litoral. Se desempeña como profesor titular de la cátedra de Nutrición Infantil y de la de Fisiopatología del Niño y Dietoterapia Infantil, de la carrera de Licenciatura en Nutrición, en la Universidad del Centro Educativo Latinoamericano. E: mail: raulponton@hotmail.com

Raúl Alberto Pontón

Definición

Las pirimidinas y purinas son bases nitrogenadas heterocíclicas que desempeñan importantes funciones biológicas. Al combinarse con las pentosas ribosa o desoxirribosa y fosfatos forman los nucleótidos, componentes esenciales de los ácidos nucleicos; ácido ribonucleico (ARN) y ácido desoxirribonucleótido (ADN). La importancia del ADN está determinada fundamentalmente en su función genética y el ARN es esencial en la síntesis de proteínas que regulan todo el metabolismo, además los nucleótidos forman parte de importantes sustancias que intervienen en la producción y/o como cofactores en la transferencia de energía, como el ATP, NAD, NADP, UDPG y otros.

El producto final del metabolismo de las purinas en el organismo humano es el ácido úrico, siendo la adenina y la guanina las bases púricas de importancia clínica, mientras que las pirimidicas importantes son la timina, citosina y el uracilo (Rodney Howell, 1992).

I.- Errores en el metabolismo de las pirimidinas

1)- *Aciduria orótica tipo I.*

Este trastorno también se designa con los siguientes nombres:

Deficiencia de orotidilico pirofosforilasa y orotidilico decarboxilasa

Deficiencia de orotatofosforibosil transferasa y OMP decarboxilasa

Deficiencia de OPRT y OMP decarboxilasa

Deficiencia de UMP sintetasa

El ácido orótico es un metabolito que se forma a partir de la unión del ácido aspártico con el carbamilsulfato para formar N-carbamil-L-aspartato y luego el ácido dihidro-orótico a través de la enzima dihidroorotasa que forma parte de una proteína trifuncional que reúne también a las enzimas carbamilsulfato-sintetasa y aspartato transcarbamilasa en los 3 primeros pasos en la vía de síntesis de las pirimidinas, luego en el paso siguiente interviene la dihidroorotato-deshidrogenasa para formar ácido orótico.

A partir del ácido orótico y por la acción de la enzima bifuncional sintetasa de uridin-5'-monofosfato (UMP), y a través de la acción pirofosforilasa del ácido orotidílico (también conocida como orotato fosforibosil-transferasa) es transformado en orotidin-5-monofosfato (OMP), para luego por la acción decarboxilasa de ácido orotidílico transformarse en uridin-5-monofosfato (UMP).

El uridin-5-monofosfato (UMP) ejerce una acción de retroalimentación inhibitoria represora sobre la proteína trifuncional que forma N-carbamil-L-aspartato, regulando de esta manera la síntesis de novo de pirimidinas.

En este trastorno existen 2 funciones defectuosas; la de la pirofosforilasa del ácido orotidílico y la de la decarboxilasa del ácido orotidílico, ambas funciones son desempeñadas por la enzima bifuncional sintetasa de uridin-5-monofosfato cuyo gen está situado en el locus 3q13.

Las manifestaciones fenotípicas de la aciduria orótica consisten en anemia megaloblástica que no responde al tratamiento con ácido fólico o vitamina B12, excretando grandes cantidades de ácido orótico por la orina en forma de cristales (hasta 1,5 g/24 horas)

(Rodney Howell, 1992), estos pacientes suelen tener también retraso en el crecimiento y desarrollo, pero las manifestaciones más espectaculares son las hematológicas (Rodney Howell, 1992).

Las manifestaciones de este trastorno se corrigen con la administración de ácido uridílico o citidílico (Huguley y otros, 1959), porque estos compuestos de pirimidina se producen en un lugar distal al sitio del bloqueo metabólico, aportando metabolitos imprescindibles para la síntesis de ADN y ARN, que no se pueden elaborar de nuevo.

Los primeros casos descritos con estos trastornos, fueron relatados por Huguley en una familia en 1959, luego fueron estudiados los portadores heterocigotas de la misma por Fallon (Fallon y otros, 1964). Una segunda familia fue descubierta en Nueva Zelanda y una tercera en Texas. En un paciente de esta última familia descrita en Texas, se produjo un cuadro de obstrucción urinaria debido a la alta excreción de ácido orótico (Haggard y Lockhart, 1965).

Rogers y Porter (1968) describieron un test de screening para detectar homocigotas y heterocigotas.

Winkler y Suttle (1988) no encontraron diferencias en la cantidad, ni en el tamaño del ARNm de UMP-sintetasa en células cultivadas de aciduria orótica, en el ARNm aparecería el código para una enzima mutante con menor estabilidad y alteración de sus propiedades cinéticas.

Los déficit en la actividad enzimática fueron hallados en células hepáticas, eritrocitos, leucocitos y fibroblastos cultivados.

Los heterocigotos tienen la mitad de la actividad enzimática normal.

El orotato es un constituyente normal de la leche de vaca que se produce en las ubres. En muchas vacas de la raza Holstein-Friesian, se demostró heterocigosidad para esta deficiencia enzimática (Robinson y otros, 1983), y se ha postulado que la homocigosidad podría ser responsable de pérdida fetal (Shanks y otros, 1984).

Giroty y otros (1983) encontraron 9 casos reportados en la literatura, a los cuales ellos agregaron 2 hermanos más, que presentaron trastornos en la inmunidad celular, pero no en la humoral; uno de los hermanos murió de varicela y el otro de meningitis.

2)- *Aciduria orótica tipo II*

También se denomina:

Deficiencia de orotidílico decarboxilasa

Deficiencia de OMP decarboxilasa

A diferencia de la aciduria orótica de tipo I, en esta variedad solo es defectuosa la actividad de la orotidílico decarboxilasa, mientras que la de la enzima orotidílico pirofosforilasa está incrementada.

Se ha relatado solamente 1 caso, pero se supone el estado de portador en la madre, el hermano y probablemente el padre, por la herencia autosómica recesiva y los valores intermedios en la actividad enzimática y excreción urinaria de ácido orótico (Fox y cols, 1969). En el seguimiento de este paciente en tratamiento con uridina, la enzima orotidílico-pirofosforilasa eritrocitaria que estaba previamente muy elevada, descendió a niveles del 2% de lo normal, lo cual indicaría que la mutación en el tipo II no es diferente que en el tipo I.

Raúl Alberto Pontón

En los trastornos del ciclo de la urea también está aumentada la excreción de ácido orótico, ya que el carbamilo-fosfato adicional que no puede ser utilizado en este ciclo, interviene provocando una sobreactivación de la síntesis de ácido orótico.

3)- *Xantinuria tipo I*

También denominada:

Deficiencia de xantino-deshidrogenasa

Deficiencia de XDH

Deficiencia de xantino-oxidasa

Descrita primeramente por Dent y Philpot (1959), se caracteriza por la excreción de grandes cantidades de xantina por orina y por la tendencia a la formación de cálculos renales de la misma sustancia. Como la xantina es el precursor inmediato del ácido úrico, no es sorprendente, que el bloqueo en la vía metabólica de la misma provoque también una disminución notable de ácido úrico en el suero y en la orina.

Se han descrito 2 tipos de xantinuria que presentan las mismas manifestaciones clínicas: en el tipo I hay un déficit aislado de xantino-deshidrogenasa, y en el tipo II hay un déficit doble, de xantino-deshidrogenasa y de aldehído-oxidasa. Los pacientes con el tipo I responden al tratamiento con allopurinol, pero los pacientes con el tipo II no. También se puede producir xantinuria por deficiencia en el cofactor molibdeno.

El gen que codifica la xantino-deshidrogenasa se encuentra localizado en 2p23-p22. Dickinson y Smellie (1959) hicieron un estudio muy completo de una niña, cuyos padres eran sanos, que comenzó con un cuadro de disuria, orinas oscuras y finalmente hematurias, eliminando finalmente un cálculo ovalado casi enteramente formado por xantina. Watts y otros (1964) describieron el caso de una mujer de 23 años, en quien el trastorno fue sospechado por la baja concentración sérica de ácido úrico, no tenía cálculos, pero los estudios enzimáticos revelaron una muy pequeña oxidación de hipoxantina y xantina. En un paciente varón de raza negra, Chalmers y otros (1969) encontraron depósitos en músculo esquelético, y también Engelman y otros (1964) describieron una miopatía con depósitos cristalinos.

Fue encontrado un aumento de la frecuencia de xantinuria en personas de ascendencia libanesa.

Mateos y otros (1987) testearon la hipótesis de que había una velocidad aumentada en el salvataje de hipoxantina en 2 hermanos con xantinuria hereditaria, hijos de primos hermanos, utilizando nucleótidos de adenina marcados con carbono 14, y estudiando la degradación de radionucleótidos, después de la infusión intravenosa de fructosa. Ellos presentaron datos indicativos de que la xantina mayormente deriva de la degradación de GTP a GMP en la xantinuria hereditaria, tanto en el estado basal como después de la infusión de fructosa. Este by-pass de la vía de salvataje de la hipoxantina, puede explicar porqué la xantina es la purina predominante excretada en la xantinuria.

La xantina es menos soluble en la orina que el ácido úrico y los cálculos de xantina puros son radiotransparentes, salvo que haya una infección urinaria agregada, en cuyo caso se pueden producir cálculos mixtos por el agregado de fosfato de calcio, que le agrega opa-

cidad a los mismos.

La solubilidad de la xantina en la orina a pH 5,0 es de 5 mg/dl y a pH 7.0 es de 13 mg/dl (Rodney Howell, 1992).

4)- *Xantinuria tipo II*

También denominada:

Deficiencia combinada de xantino-deshidrogenasa y aldehido-oxidasa

Es clínicamente similar a la xantinuria de tipo I, pero difieren respecto a las enzimas defectuosas. En la xantinuria tipo II hay un doble defecto enzimático que comprende a la xantino-deshidrogenasa y a la aldehido-oxidasa. Los pacientes con xantinuria tipo I pueden convertir el allopurinol en oxipurinol, mientras que los pacientes con el tipo II no lo pueden hacer, por ser la aldehido-oxidasa la principal enzima para metabolizar el mismo (Reiter y otros, 1990).

5)- *Deficiencia de Cofactor de molibdeno (MoCO)*

También denominada

Deficiencia combinada de sulfito-oxidasa, xantino-deshidrogenasa y aldehido-oxidasa.

Comprende los siguientes grupos:

Grupo complementario A de deficiencia de cofactor de Mo.

Grupo complementario B de deficiencia de cofactor de Mo.

Grupo complementario C de deficiencia de cofactor de Mo.

La deficiencia de cofactor de molibdeno (MoCO) puede ser causada por una mutación en 1 ó 2 pasos separados en la formación del mismo. MOCS1 codifica 2 enzimas para la síntesis del precursor, a través de transcripción bicistrónica con 2 lecturas sucesivas. La conversión del precursor en el grupo funcional orgánico del cofactor de molibdeno es catalizada por la molibdenopterín-sintetasa (MOCS2), la cual codifica las subunidades pequeña y grande de esta enzima heteromérica, a través de una simple transcripción con 2 lecturas superpuestas parcialmente. El MOCS1 es defectuoso en pacientes con el grupo complementario A defectuoso, y el MOCS2 es defectuoso en pacientes en el grupo complementario B. El fenotipo es semejante en pacientes de ambos grupos complementarios. Un tercer grupo de deficiencia de cofactor de molibdeno, el grupo complementario C, es debido a mutación en el gen de la gefirina.

Estos grupos complementarios que intervienen en la síntesis del cofactor de molibdeno están codificados por genes localizados en 14q24, 6p21.3 y 5q11. El cofactor de molibdeno es esencial para la función de 3 enzimas: sulfito-oxidasa, xantino-deshidrogenasa y aldehido-oxidasa. Johnson y otros (1980) relataron el caso de una niña con severo retardo, que tenía deficiente actividad de las enzimas sulfito-oxidasa y xantino-deshidro-

Raúl Alberto Pontón

genasa, secundaria a la síntesis deficiente de cofactor de molibdeno. Además de serias anormalidades neurológicas, la paciente exhibía luxación del cristalino y severo retardo mental; la presencia de litiasis renal fué probablemente la única manifestación de deficiencia de xantino-oxidasa; la excreción urinaria de sulfito, tiosulfato, S-sulfocisteína, taurina, hipoxantina y xantina estaban aumentadas; y la excreción de sulfatos y uratos estaban muy disminuidas. La pérdida de la actividad de 2 enzimas por la deficiencia del cofactor, ocurre también en el defecto de la síntesis de cobalamina, que conduce a la aciduria metilmalónica y a la homocistinuria.

Wadman y otros (1983), llamaron la atención sobre un screening test simple para sulfitos en la orina, usado para la determinación de sulfitos en vinos y jugos de frutas, que puede ser útil como test de descarte.

Auckett y otros (1988), relataron un paciente que tuvo convulsiones a la edad de 4 semanas, y dió 2 veces negativo el stick-test del sulfito; ellos sugieren que para el diagnóstico, es más significativo la presencia de bajos niveles de urato sanguíneo.

El urothione, un sulfuro que contiene pterina es el producto normal de degradación del cofactor de molibdeno, es deficiente en este trastorno, por lo cual no se detecta en la orina de los pacientes afectados (Johnson, Rajagopalan y otros, 1982).

II.- Errores en el metabolismo de las purinas

1)- *Gota*

La gota se caracteriza principalmente por la elevación de la concentración de ácido úrico en el suero y es frecuente en los adultos, siendo rara en los niños; cuando los niños presentan hiperuricemia y gota, casi siempre son secundarios a otro proceso (Rodney Howell, 1992).

Las manifestaciones más importantes de esta enfermedad son la artritis gotosa y la presencia de tofos; estas acumulaciones de uratos predominan en las articulaciones, cartílagos, tendones y partes blandas, sobre todo en manos y pies, provocando deformaciones significativas en los mismos. Con el paso a la cronicidad la enfermedad puede afectar a otros órganos como el riñón, conduciendo a una insuficiencia renal crónica.

Son varios los trastornos metabólicos que pueden provocar un aumento en la concentración de ácido úrico en el suero, ya sea por un aumento en la producción de novo, o por una menor eliminación renal del mismo.

En la enfermedad por depósito de glucógeno de tipo I (EDG I) por deficiencia de glucosa 6-fosfatasa existe sistemáticamente hiperuricemia, la cual es consecuencia de la hiperlactacidemia que se produce en este trastorno, que disminuye la depuración renal del ácido úrico, provocando manifestaciones de gota a partir de la adolescencia.

También se encuentra hiperuricemia en las EDG III, EDG V y EDG VIII.

Es habitual que los afectados por el síndrome de Down presenten elevaciones moderadas de la uricemia.

También el aumento de las concentraciones séricas de beta-hidroxiacetato y acetoacetato como ocurre en el ayuno y en la cetoacidosis diabética, provocan una disminución de la depuración renal de ácido úrico, con el consiguiente aumento de la uricemia (Rodney Howell, 1992).

2)- Hiperactividad de fosforibosilpirofosfato sintetasa

También conocida con los nombres

Hiperactividad de PRPS1

Gota relacionada con PRPS1

La fosforibosilpirofosfato-sintetasa cataliza la fosforilación de ribosa-5-fosfato a 5-fosforibosil-1-pirofosfato, el cual es necesario para la síntesis de novo y salvataje de purinas y pirimidinas (Roessler y otros, 1990). Han sido identificados 3 genes PRPS involucrados: los genes de PRPS1 y PRPS2, localizados en Xq22-q24 y Xp22 respectivamente, que son expresados ampliamente; y el de PRPS3 localizado en el cromosoma 7 que al parecer solo es transcrito en testículo (Taira y otros, 1996).

Este tipo de gota es producido por un incremento en la actividad de la enzima, determinado por una mutación en los genes correspondientes.

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada a X es un desorden alélico debido a una disminución en la actividad de la enzima PRPS1. Los pacientes afectados tienen síntomas neurológicos (atrofia del nervio óptico, polineuropatía y sordera neuro-sensorial). Otro trastorno alélico, el síndrome de Arts, resultante de la pérdida de la actividad de la PRPS1, tiene severas manifestaciones neurológicas, incluyendo retardo mental, hipotonía y susceptibilidad a las infecciones.

La hiperactividad de la PRPS1 es un trastorno del metabolismo con herencia recesiva ligada a X, caracterizado por hiperuricemia y gota; algunos pacientes también presentan anomalías en el desarrollo neuromental, especialmente sordera neurosensorial.

Fue descrito primeramente por Sperling y otros (1972,1973) y también por Zoref y cols (1975,1977), como un trastorno familiar caracterizado por la aparición en la juventud de excesiva producción de purinas, gota, y litiasis de ácido úrico, asociado con hiperuricemia e hiperuricosuria.

La actividad de la enzima PRPS1 fue hallada muy aumentada, mostrando un incremento en la síntesis de novo de nucleótidos purínicos. Este aumento de actividad de la enzima en eritrocitos y fibroblastos cultivados de piel, fue refractario a la inhibición producida por retroalimentación por la guanosina difosfato (GDP) y por la adenosina difosfato (ADP). Los fibroblastos cultivados fueron homogéneos para la enzima mutante en los varones afectados, y en las mujeres no afectadas mostraron mutaciones pero con actividad normal.

Becker y otros (1980), hicieron el seguimiento familiar de una forma variante, en un varón de 14 años relatado previamente por Nyhan y otros (1969), que tenía hiperuricemia, retardo mental y sordera neurosensorial desde la infancia, asociada a hiperactividad de PRPS1. La madre afectada tenía gota, litiasis de ácido úrico, y significativa pérdida de la audición. Los fibroblastos cultivados de este paciente y su madre, indicaron que la enzima mutante era defectuosa en ambas funciones regulatoria y catalítica y mostraba una resistencia 4 ó 5 veces mayor en la retroactivación inhibitoria, incrementando en su máxima velocidad la reacción enzimática. El hijo era hemizigota, y su madre heterocigota para el defecto.

Raúl Alberto Pontón

3)- *Gota relacionada con HPRT- Síndrome de Kelley-Seegmiller*

También denominada

Deficiencia parcial de hipoxantina fosforibosil transferasa 1
Deficiencia parcial de HPRT1

El síndrome de Kelley-Seegmiller es causado por una mutación en el gen que codifica la enzima hipoxantina fosforibosil transferasa (HPRT), que se encuentra localizado en Xq26-q27.2.

La virtual deficiencia completa de actividad residual de HPRT provoca el síndrome de Lesch-Nyhan, cuando la deficiencia no es total (al menos un 8% residual), se asocia con el síndrome de Kelley-Seegmiller.

El síndrome de Lesch-Nyhan se caracteriza por presentar anormales manifestaciones metabólicas y neurológicas, mientras que en contraste el síndrome de Kelley-Seegmiller solo presenta manifestaciones relacionadas con la excesiva producción de purinas. Cálculos renales, nefropatía de ácido úrico y obstrucción renal pueden encontrarse en el síndrome de Kelley-Seegmiller, apareciendo después de la pubertad manifestaciones de artritis gotosa.

En 5 pacientes con gota, Kelley y otros (1967) encontraron una deficiencia parcial de HPRT; 2 hermanos de 24 y 11 años de edad en una familia, y 3 hermanos de 42, 49 y 55 años en la otra; en la primera familia el proceso comenzó con litiasis renal a los 6 y 7 años, y uno de ellos tuvo artritis gotosa a los 13 años; en la otra familia los ataques de gota comenzaron entre los 20 y 31 años y 2 de los hermanos tuvieron litiasis renal recurrente,

Los 2 hermanos de la primera familia tuvieron trastornos espino-cerebelosos distintos de las manifestaciones neurológicas habituales del síndrome de Lesch-Nyhan.

Andrés y otros (1987) relataron el caso de un muchacho de 12 años de edad que presentó un cuadro de fallo renal agudo acompañado de cifras elevadas de ácido úrico en suero, y cristaluria masiva de ácido úrico, después del tratamiento con alcalinización y allopurinol, sus niveles de uricemia y su función renal retornaron a la normalidad. Un posterior estudio de la actividad enzimática de HPRT mostró una deficiencia parcial de la misma (menos del 1% de la actividad normal).

4)- *Síndrome de Lesch-Nyhan, LNS*

También denominado

Deficiencia de hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa 1
Deficiencia de HPRT
Deficiencia de HPRT completa
Variante neurológica de deficiencia de HPRT

El síndrome de Lesch-Nyhan es provocado por una mutación en el gen que codifica la enzima hipoxantina guanina fosforibosil transferasa, localizado en Xq26-27.2.

Los niños con síndrome de Lesch-Nyhan pueden ser normales al nacer, pero durante los primeros meses de la vida aparecen síntomas de retroceso en su desarrollo psicomotor, luego van apareciendo sucesivamente movimientos coreoatetósicos, espasticidad en los

miembros inferiores, clonus e hiperreflexia; pero el signo clínico más sorprendente es la conducta compulsiva autodestructiva, que en los niños mayores comienza con la mordedura y masticación de los dedos de las manos, labios y mucosa oral, por lo cual se producen automutilaciones. Es de hacer notar que esto no se debe a pérdida de la sensibilidad dolorosa, sino a una necesidad compulsiva irresistible, cuya única forma de evitarlo obliga a la sujeción e inmovilización de los miembros. A diferencia de lo que ocurre en el síndrome de Kelley-Seegmiller, no es habitual que se produzcan cálculos renales o nefropatía de ácido úrico. Después de la pubertad pueden aparecer tofos y artritis gotosa debido al depósito de cristales de urato sódico en las superficies de extensión de codos, rodillas y dedos de manos y pies.

Hay virtualmente una completa falta de actividad de HPRT en el síndrome de Lesch-Nyhan en casi todos los tejidos, mientras en el síndrome de Kelley-Seegmiller hay una deficiencia parcial (al menos 8% de actividad residual).

En el síndrome de Lesch-Nyhan los niveles séricos de ácido úrico suelen estar en el rango de los adultos con gota (10-12mg/dl), habiendo una fuerte producción y excreción de ácido úrico.

Nyhan y otros (1965) observaron un aumento de 200 veces en la conversión de glicina marcada con C14 en ácido úrico.

Seegmiller y otros (1967) fueron los que demostraron la deficiencia en la enzima HPRT en este trastorno, y esto deriva en un exceso de la síntesis de purinas, sugiriendo que la enzima, o el producto de su función, normalmente desempeña un rol importante en la regulación del metabolismo de las purinas.

La HPRT es importante en la vía de reutilización de las purinas, a través de la cual, hipoxantina y xantina pueden convertirse en los nucleótidos, ácido inosínico y ácido guanílico, si esta vía no funciona, aumenta la actividad de la sintetasa del PRPP y este se deposita en las células, como consecuencia de lo cual, se produce una acelerada síntesis de novo de las purinas, cuando esta vía no está activa, el cerebro puede ser incapaz de sintetizar los nucleótidos que necesita.

La deficiencia de dopamina ha sido implicada en la patogenia de las alteraciones neurológicas en el síndrome de Lesch-Nyhan, y Wong y otros (1996) propusieron 3 líneas de evidencia para sostener esta hipótesis: 1º en estudios de autopsia de 3 sujetos con síndrome de LN, encontraron una importante reducción en el contenido de dopamina y en la actividad del DNA, que codifica las enzimas que la sintetizan en el núcleo caudado y en el putamen, 2º cuando ratas recién nacidas eran depletadas de dopamina con la neurotoxina 6-hidroxidopamina, desarrollaron conductas de autofagia, similares a las observadas en el síndrome de LN cuando siendo adultas eran enfrentadas con 3,4 dihidroxifenilalanina; y 3º en una raza de ratón mutante deficiente en HPRT, hubo una reducción de tirosina-hidroxilasa y de transportadores de dopamina en los núcleos estriados. Wong y otros (1996), usaron en su investigación un ligando que se une a los transportadores de dopamina, para estimar usando tomografía de positrones, la densidad del contenido de dopamina en las neuronas del caudado y del putamen de 6 sujetos con síndrome de LN, comparándolos con 10 sujetos de control normales y 3 pacientes con síndrome de Rett (autismo, ataxia, demencia, herencia dominante ligada a X), encontrando una reducción entre el 50% y 63% de transportadores de dopamina en el caudado y entre el 64% y el 75% en el putamen de los pacientes con síndrome de LN, mientras que los controles normales y las pacientes con síndrome de Rett, dieron resultados normales. Estudios volumétricos de RMN (resonancia magnética nuclear) encontraron una gran reducción en la relación caudado-cerebelo en contraste con los controles.

Raúl Alberto Pontón

Ernst y otros (1996), concluyen que los pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan tienen una anormalmente baja cantidad de neuronas y vías dopaminérgicas, que no solo está restringida a los núcleos de la base. Estos estudios fueron realizados con tomografía de emisión de positrones (PET) con el trazador fluorodopa-F18, este trazador análogo a la dopa es un aminoácido neutro, que es transportado en las neuronas presinápticas, donde es convertido por la enzima dopa-decarboxilasa en fluorodopamina-F18, la cual es depositada en las vesículas presinápticas y la tomografía refleja la actividad de la dopa-decarboxilasa y del proceso de depósito de la dopamina.

El diagnóstico prenatal puede ser obtenido por un test autoradiográfico para la actividad de HPRT.

El gen de HPRT ha sido clonado, intentándose introducir esta enzima en los enfermos con el síndrome de Lesch-Nyhan. (Rodney Howell, 1992).

5)- Otras hiperuricemias

Suele observarse hiperuricemia en los niños, en la enfermedad por depósito de glucógeno de tipo I (EDGI, enfermedad de von Gierke), cuyo defecto básico reside en la enzima glucosa-6-fosfatasa, cuyo gen está localizado en 17q21. Los órganos afectados son el hígado y el riñón, y su manifestación más importante es la hipoglicemia, también se acompaña de hiperlipidemia que incluso puede dar lugar a la formación de xantomas, otros signos habituales son la hiperlactacidemia y la cetonemia. La hiperuricemia ha sido observada en numerosos pacientes y las manifestaciones de la gota suelen aparecer después de la adolescencia, cuya causa sería la inhibición de la secreción del ácido úrico producida a nivel del túbulo renal, por los niveles elevados de ácido láctico y cetonas en el suero, aunque también ha sido postulado como causa contribuyente una sobreproducción de ácido úrico.

También se puede encontrar hiperuricemia en otras enfermedades por acumulación de glucógeno: EDG III (déficit de amilo 1,6 glucosidasa), EDG V (déficit de fosforilasa muscular) y EDG VIII (fosforilasa hepática presente pero inactiva).

También se observa hiperuricemia en los procesos proliferativos con gran destrucción celular, como ocurre en las leucemias agudas y en los linfomas, tanto por la misma enfermedad como por los tratamientos.

La hiperuricemia puede observarse en procesos como la diabetes mellitus, cuando aumentan los niveles séricos de beta-hidroxibutirato y acetoacetato, como también en el ayuno y la inanición.

Es habitual la hiperuricemia en el síndrome de Down y también en los procesos que cursan con acidosis como en el salicilismo.

Se observa hipouricemia en trastornos que afectan el túbulo contorneado proximal del riñón como el síndrome de DeToni, Debré, Fanconi, donde hay un aumento de la depuración de ácido úrico y de otras sustancias (Rodney Howell, 1992).

Con respecto al tratamiento de las hiperuricemias debemos decir que el tratamiento dietético eliminando los alimentos ricos en purinas (como mollejas, anchoas, sardinas) es útil, junto con el uso de fármacos inhibidores de la xantina-oxidasa como el allopurinol.

Es esencial mantener una diuresis abundante y una orina cerca de la neutralidad, ya que la solubilidad del ácido úrico a pH 5.0 es de 15 mg/dl, mientras que a pH 7.0 es de 200 mg/dl. (Rodney Howell, 1992).

6)- Inmunodeficiencia combinada autosómica recesiva debida a deficiencia de deaminasa de adenosina, células T negativas, células B negativas, células NK negativas

También se la conoce como

SIDC debido a deficiencia de ADA.

Con sus variedades:

ADA-SIDC de aparición temprana.

ADA-SIDC de aparición tardía.

El síndrome de inmunodeficiencia combinada de células T negativas, células B negativas y células NK (natural killer) negativas, es causado por una mutación en el gen que codifica la enzima deaminasa de adenosina (ADA), localizado en 20q13.11.

Se trata de un proceso de herencia autosómica recesiva.

Este trastorno se presenta en un espectro de formas variables, la forma más severa aparece en la infancia entre los 6 y 24 meses y es causa de muerte temprana, un pequeño grupo tiene una aparición más tardía, desde los 4 años a la adultez, con infecciones menos severas y un deterioro progresivo de su inmunidad. Finalmente una deficiencia parcial de ADA ocurre en un subgrupo de individuos inmunocompetentes que tienen una disminución de la actividad enzimática en los eritrocitos, pero que retienen un rango de actividad enzimática normal entre un 5 y 80% en los leucocitos y otras células nucleadas (Arredondo-Vega y otros, 1994). La deficiencia de ADA comprende aproximadamente un 15% de todos los casos de inmunodeficiencia combinada autosómica recesiva (Hershfield, 2003).

En la deficiencia de ADA, los niveles de adenosina (Ado) y 2' desoxiadenosina (dAdo) son elevados en el plasma, y dAdo está elevado en la orina, otros signos importantes en los eritrocitos son los niveles elevados de desoxiadenosinatrifosfato (dATP) y bajos niveles de actividad de S-adenosil-homocisteína hidrolasa (AdoHcyh).

La 2' desoxiadenosina (dAdo), sustrato de ADA, derivado de la ruptura del DNA asociado con la muerte celular por apoptosis, tiene un efecto linfotóxico, pudiendo contribuir a la linfopenia y disfunción inmune en la deficiencia de ADA (Hershfield y Mitchell, 2001). Giblett y cols (1972) reportaron 2 niñas con afectación de la inmunidad celular y ausencia de actividad eritrocitaria de ADA, una de las niñas de 22 meses, tenía infecciones respiratorias recurrentes, candidiasis y linfopenia desde el nacimiento. La otra de 3,5 años era normal durante los 2 primeros años, cuando leves infecciones de vías respiratorias superiores comenzaron después de esa época y evolucionaron hacia severa insuficiencia respiratoria y hepatoesplenomegalia a la edad de 30 meses, y tuvo además una hermana que murió como resultado de un trastorno inmunológico mayor (Hong, 1970). El hallazgo que ambos pares de padres tuvieran niveles intermedios de ADA en los glóbulos rojos supone una herencia autosómica recesiva, los padres de la primera niña tenían alrededor del 50% de los valores normales, mientras que los padres de la segunda tenían alrededor del 66% de lo normal.

Hershfield (2003) indicó que la 2' desoxiadenosina trifosfato (dATP) eritrocitaria, que es un sustrato de deaminasa de adenosina, estaba elevada de 30 a 1.500 veces en los pacientes con inmunodeficiencia combinada.

Santisteban y otros (1993) reportaron 7 casos de inmunodeficiencia con déficit de

Raúl Alberto Pontón

deaminasa de adenosina de aparición retardada o tardía, 3 de los cuales tenían aparición de los síntomas a las edades entre 9 y 12 meses, si bien el diagnóstico de deficiencia de ADA fue hecho a los 14 meses, 2 y 3 años respectivamente; 4 de los pacientes estuvieron relativamente asintomáticos hasta la edad de 2 y 5 años, cuando comenzaron con infecciones respiratorias recidivantes; las anomalías metabólicas derivadas de ADA fueron menos severas que en los casos de aparición temprana.

Umetsu y otros (1994) reportaron 2 hermanas con síndrome de inmunodeficiencia debido a déficit de adenosin-deaminasa, la segunda de las cuales debutó a los 4 meses con severas infecciones y fallo en el desarrollo, el diagnóstico de inmunodeficiencia combinada fue hecho después de ser hospitalizada por sepsis a *Pseudomonas* y neumonía por *Pneumocystis carinii*; ella estaba saludable a los 39 meses, cuando fue testada encontrándose con bajos niveles de actividad de ADA, y tuvo un desarrollo normal, incluyendo una varicela no complicada. Si bien ella tenía linfopenia, la producción de anticuerpos, sensibilidad retardada y funciones de los linfocitos T eran normales, ella se volvió más linfopénica durante un período de 6 a 7 meses y desarrolló infecciones respiratorias persistentes. Ambas hermanas fueron tratadas con reemplazo enzimático con ADA-polietilenglicol (PEG).

Shovlin y otros (1993), describieron casos de aparición tardía en 2 hermanas que comenzaron con infecciones respiratorias recurrentes en la tercera década de la vida, junto con datos de laboratorio similares a los del SIDA en etapas avanzadas, incluyendo severa linfopenia de CD4, y actividad de la ADA linfocitaria por debajo del límite inferior de la normalidad, la función inmune medida por la proliferación *in vitro* de células mononucleares de sangre periférica ante diferentes mitógenos y antígenos estaba afectada, pero ambas hermanas eran HIV negativas.

Hirschhorn y otros (1983) describieron 4 niños con deficiencia parcial de ADA, que estaba ausente en sus eritrocitos, pero conservaba una actividad variable en sus células linfoides, ninguno de ellos tenía significativa deficiencia inmunológica; los estudios electroforéticos mostraron diferentes formas de la enzima, con diferente estabilidad y actividad. Teniendo en cuenta que algunos de los pacientes con deficiencia parcial de ADA proceden del África o de la cuenca del Mediterráneo, los autores sugieren que el trastorno podría conferir alguna ventaja contra los parásitos intraeritrocitarios como la malaria o la babesiosis, que requieren purinas exógenas para sobrevivir.

Ratech y otros (1985), describieron signos postmortem en necropsias de 8 pacientes con inmunodeficiencia combinada debida a déficit de ADA, 7 pacientes tenían esclerosis mesangial renal, y 6 presentaban esclerosis de la corteza suprarrenal, en 4 de ellos los tejidos de las vértebras y de las uniones condrocostales mostraban poco desarrollo y algunos condrocitos hipertróficos, otros 2 pacientes que habían recibido trasplantes de médula ósea o infusiones de enzimas tenían cambios moderados. Los autores opinan que los trastornos del metabolismo de los nucleósidos por falta de actividad de ADA resultan en cambios patológicos multisistémicos.

7)- Déficit de fosforibosiltransferasa de adenina, APRT

Otras denominaciones son:

Urolitiasis de adenina por 2,8 dihidroxi-adenina.

Nefrolitiasis DHA

La fosforibosiltransferasa de adenina (APRT) cataliza la formación de adenosin mono fosfato (AMP), a partir de adenina y fosforibosil pirofosfato.

El gen de APRT se encuentra localizado en 16q 24.3.

La deficiencia parcial o completa de APRT, conduce a la acumulación de adenina que se oxida por la xantina-deshidrogenasa, y a la formación de cálculos en la vía urinaria de una purina insoluble 2,8-dihidroxiadenina (DHA) (Bouzidi y otros, 2007).

Formas mutantes de fosforibosiltransferasa de adenina fueron encontradas por Kelley y cols (1968) y por Henderson y otros (1969), quienes encontraron que la herencia es autosómica recesiva, con la presencia de un alelo termoestable con una frecuencia del 15%, y un alelo termo-lábil con una frecuencia del 85%. Kelley y cols (1968) han encontrado aparente heterocigosis en 4 individuos de 3 generaciones en una familia, con un rango de actividad enzimática entre 21 y 37% de lo normal, cuando lo esperado era un 50% de lo normal. Wilson y cols. (1982) opinan: 1º que las enzimas variantes son más lábiles en vivo, y/o no funcionales, y 2º los heterocigotas expresan solamente el 25% de la actividad normal, porque las subunidades normal y variante forman un dímero híbrido, el cual o es más lábil, o menos catalítico que el dímero normal de adenina fosforibosil transferasa.

Maddocks y Al-Safi (1988) utilizaron cromatografía en capa delgada, para identificar adenina en orina para diagnosticar deficiencia de APRT.

Simmonds y cols (1992), señalaron que pacientes deficientes en APRT, con diagnóstico erróneo de litiasis de ácido úrico, respondieron favorablemente al tratamiento, cuando fueron tratados con allopurinol. Este hecho podría ser causa del poco frecuente diagnóstico de este trastorno. Familias portadoras del gen mutante de APRT necesitarían estar advertidas de que un fallo renal agudo podría ser el signo de presentación de este trastorno, que puede ser reversible, mientras que la falta de un diagnóstico adecuado en algunos pacientes, pueden conducir a la insuficiencia renal crónica, requiriendo diálisis y/o trasplante.

Ward y Addison (1992) indicaron que el simple examen visual puede distinguir entre un cálculo de ácido úrico y uno de 2,8 dihidroxiadenina, estos últimos tienen una coloración marrón-rojiza cuando están húmedos y gris cuando están secos, y son muy suaves y friables. Los cálculos de ácido úrico son muy raros en los niños.

8)- Déficit de fosforilasa de nucleósidos, NP, incluye ortofosfato ribosiltransferasa, PNP, y deficiencia de fosforilasa de nucleósidos con trastornos neurológicos e inmunidad celular deficiente.

La fosforilasa de nucleósidos cataliza el clivaje fosforolítico de inosina a hipoxantina. Se han descrito variantes electroforéticas de la enzima (Edwards y otros, 1971), y las familias estudiadas revelan una herencia codominante para cada una de las variantes.

Zannis y otros (1978) y Williams y otros (1984), demostraron que la enzima humana (PNP) es un trímero compuesto de 3 subunidades idénticas de 32.153 daltons, cada una con su sitio de unión del sustrato. La reversibilidad de PNP cataliza la fosforólisis de los nucleósidos de purina desoxi-inosina y desoxi-guanosina, a sus correspondientes bases purínicas y ribosa-1-fosfato.

El gen que codifica esta enzima se encuentra localizado en 14q 13.1.

La deficiencia de fosforilasa de nucleósidos conduce a un déficit de la inmunidad celular T-dependiente (Giblett y otros, 1975), esto no sería sorprendente teniendo en cuenta

Raúl Alberto Pontón

que la deficiencia en deaminasa de adenosina, la enzima siguiente en esta vía metabólica, conduce a una severa inmunodeficiencia combinada.

La ausencia de PNP eritrocitaria ha sido observada en niños con severas inmunodeficiencias T-dependientes, cuyos padres eran consanguíneos y mostraban menos de la mitad de la actividad enzimática normal en sus glóbulos rojos (Berglund y otros, 1975).

En un paciente con deficiencia de PNP, Cohen y otros (1976) encontraron hipouricemia e hipouricosuria, pero excesiva acumulación de purinas (mayormente de inosina y de guanosina) en la orina. Se piensa que el defecto inmune estaría relacionado con la inhibición ejercida por la inosina sobre la deaminasa de adenosina.

Mitchell y otros (1978) encontraron que la desoxi-inosina y la desoxi-guanosina son particularmente tóxicas para las células T, pero no para las células B, el agregado de desoxicitidina o de dipiridamol previene la toxicidad de estos desoxiribonucleosidos. En las células T, la ausencia de actividad de la PNP, conduce a una acumulación de desoxiguanosina trifosfato, que inhibiría a la enzima ribonucleótido-reductasa (Mitchell y otros, 1978) (Ullman y otros, 1979). Esta inhibición bloquea la síntesis de DNA, de esta manera no permite la proliferación celular necesaria para la respuesta inmune.

Los defectos de la inmunidad determinados por déficit de PNP, van acompañados a menudo por trastornos neurológicos. Watson y otros (1981) reportaron el caso de un niño de 2,5 años que murió de un linfoma maligno de células B, el tenía también tetraplejía espástica. Rijksen y otros (1987), relataron el caso de un niño de 3 años, con deficiencia de PNP, que había sido admitido para investigación de un trastorno de conducta y diplejía espástica. La excreción urinaria de purinas, analizada por cromatografía líquida de alta performance, mostró la presencia de grandes cantidades de desoxi-inosina y desoxi-guanosina, así como bajos niveles de ácido úrico. El análisis de los pools eritrocitarios de desoxi-nucleótidos, mostró niveles elevados de nucleótidos de desoxiguanina y niveles bajos de nucleótidos de guanina. Una severa linfopenia estaba presente, pero los síntomas clínicos de inmunodeficiencia no se hicieron aparentes hasta los 4 años de edad.

Si bien los primeros estudios sobre este trastorno sugerían una función normal de las células B, posteriores estudios mostraron que la función de las mismas podía estar afectada también (Markert, 1991).

Comentario final

Los distintos trastornos considerados en esta revisión, tienen un tratamiento y un pronóstico diferentes.

Respecto a las acidurias oróticas tipo I y II podemos decir que el tratamiento de reemplazo con el nucleósido uridina ha sido usado con éxito en la mayoría de los casos, habiendo demostrado mejoría de la anemia, desaparición de la megaloblastosis, disminución de la aciduria orótica y mejoría inmediata en fuerza, actividad, estado de alerta y estado general. El allopurinol no parece cumplir en la actualidad ninguna función en el tratamiento de este trastorno, y con respecto a otros tratamientos, solo se han producido respuestas favorables con el uso de corticoesteroides adrenales.

Con respecto al pronóstico, la reversión de la megaloblastosis, o la reducción de la excreción de ácido orótico con uridina, no indican necesariamente que los defectos metabólicos hayan sido corregidos en otros tejidos, ni que el monitoreo de estos parámetros excluyan la posibilidad de otras secuelas a largo plazo (Webster y otros, 2001).

Las metas del tratamiento de la gota son terminar con los ataques de artritis aguda tan pronto y seguro como sea posible, y prevenir las recurrencias, para evitar las complicaciones derivadas de los depósitos de cristales de uratos en articulaciones, riñones, y otros tejidos, y prevenir la formación y/o recurrencias de cálculos urinarios.

Con respecto a los pacientes hiperuricémicos asintomáticos 3 situaciones específicas justifican el tratamiento uricosúrico: 1º) hiperuricemias persistentes con niveles de ácido úrico mayores de 13 mg/dl en varones y 10 mg/dl en mujeres pueden traer riesgos nefrotóxicos significativos, quizás acompañando a una superproducción de ácido úrico, 2º) excreción urinaria diaria excesiva de ácido úrico de más de 1100 mg está asociado con un 50% de riesgo de presentar cálculos de ácido úrico (Becker, 2001).

El tratamiento de los pacientes con enfermedad de Lesch-Nyhan es muy complejo y requiere de la colaboración de un equipo multidisciplinario, que resuelva los innumerables problemas consecuentes a la conducta autodestructiva; a través de dispositivos ortopédicos, odontológicos, etc.

En lo que concierne a la hiperuricemia podemos decir que el uso de uricosúricos como el allopurinol es efectivo en reducir y prevenir las consecuencias de la misma, aunque no protege enteramente contra la formación de cálculos renales, porque su uso está asociado con el aumento de la concentración sérica y urinaria de xantina e hipoxantina, con el riesgo de la formación de cálculos compuestos por estas bases, los pequeños cálculos de uratos pueden ser manejados mejor con incremento de la ingestión de líquidos y alcalinización de la orina.

Se han usado numerosos agentes para controlar las anormalidades neuroconductuales en la enfermedad de LN, ninguno de los cuales ha sido efectivo en el manejo de este aspecto de la enfermedad, por diversos motivos, entre ellos el limitado conocimiento de la patogenia de las manifestaciones neuroconductuales.

Algunos investigadores han focalizado el problema en el manejo del sistema de la serotonina cerebral, en vista de las teorías psicológicas que sostienen que la conducta autoagresiva es mediada por las vías serotoninérgicas; a tal efecto se ha administrado un precursor de la serotonina, el 5'hidroxitriptófano, para incrementar la concentración cerebral de la misma, lográndose en estudios iniciales abolir la conducta autoagresiva en algunos pacientes, que reincidieron cuando el agente fue discontinuado. Posteriores estudios revelaron que la droga tiene efectos transitorios de pocos días o semanas, incluso cuando se ha administrado junto a un inhibidor periférico de la decarboxilasa, que aumenta los niveles cerebrales.

La enfermedad de Lesch-Nyhan ha sido una de las primeras enfermedades propuestas para la terapia génica y continúa siendo un modelo para este desarrollo. Se han usado 2 estrategias diferentes para esta terapia: 1º) el método indirecto "*ex vivo approach*", consiste el acondicionamiento genético de células cultivadas, seguido por el injerto de dichas células en el organismo afectado, 2º) alternativamente el método directo "*in vivo approach*" acarrea el material transgénico directamente al receptor con la ayuda de un vector viral. La enfermedad de LN ha sido estudiada como modelo para ambas estrategias, los primeros estudios realizados se centraron en el "*ex vivo approach*", y numerosos estudios han demostrado que HPRT funcional puede ser introducida *in vitro* en células HPRT deficientes. Otros estudios han demostrado que células humanas HPRT pueden ser expresadas en células madre de médula ósea o en fibroblastos y ha sido detectada la enzima, después del trasplante de las células en ratones. También ha sido introducida directamente HPRT exógena en tejido cerebral de ratones, ratas y macacos con vectores derivados de herpesvirus tipo I y adenovirus (Jinnah y Friedmann, 2001).



Raúl Alberto Pontón

Otros tratamientos, como el trasplante de médula ósea y la talamotomía tienen todavía carácter experimental.

Con respecto a los SCID por deficiencia de deaminasa de adenosina y al déficit de fosforilasa de nucleósidos, en ambos trastornos es esencial el cuidado agresivo de sostén y la terapia específica de las infecciones. La profilaxis para el *P. carinii*, herpes virus e infecciones micóticas, y el aislamiento adecuado para prevenir las infecciones virales habituales de la infancia son muy importantes. Las vacunas a virus vivos y las transfusiones de hemoderivados no irradiados deben ser evitadas. La administración de gamma-globulina intravenosa se usa habitualmente en el manejo de estas enfermedades. Lamentablemente estas medidas solas no restauran la salud, o previenen un eventual éxito fatal al menos que la función inmune sea restablecida.

El trasplante con médula ósea HLA idéntica es el tratamiento de elección. Una efectiva corrección metabólica se puede lograr con el tratamiento de reemplazo enzimático con polietilenglicol-ADA (PEG-ADA).

Para muchas deficiencias enzimáticas, la terapia de reemplazo requiere de células diana, en las cuales el sustrato anormal es depositado, pero esto no es el caso para el déficit de ADA y probablemente para el déficit de PNP. La desoxiadenosina (dAdo) y la desoxiguanosina (dGuo) derivadas de la degradación del DNA de los macrófagos deficientes en ADA y PNP deben atravesar al espacio extracelular, antes de ejercer el efecto tóxico sobre los linfocitos (p.ej: por expansión del pool de dATP, dGTP y AdoHcy adenosil- homocisteína), estos compuestos cruzan la membrana celular pobremente, pero son interconvertibles metabólicamente con los sustratos de ADA y PNP, equilibrándose rápidamente con el plasma a través de transportadores de nucleósidos. Estos últimos tienen mayor afinidad y capacidad para dAdo y dGuo que para la Ado-quinasa ó la desoxicitidina-quinasa. De esta manera manteniendo suficientes niveles de ADA y PNP ectópicas en el plasma o en los eritrocitos transfundidos, se prevendría que los nucleósidos tóxicos derivados de los macrófagos alcancen los linfocitos, e incluso promoviendo la salida y finalmente la depleción de estos nucleósidos de los mismos linfocitos.

Los recuentos de linfocitos y la función inmune mejora en el plazo de pocas semanas a algunos meses del comienzo del tratamiento con PEG-ADA. Las células B pueden aumentar rápidamente en el curso del 1er mes, mientras que el aumento de las células T puede tardar entre 6 y 12 semanas de tratamiento. La respuesta proliferativa de los linfocitos sanguíneos a los mitógenos aumenta durante este período y puede reaparecer la sombra del timo en las radiografías del tórax (Hershfield y Mitchell, 2001).

BIBLIOGRAFÍA

- Andres, A.; Praga, M.; Ruilope, L. M.; Martinez, J. M.; Millet.V. G.; Bello, I.; Rodicio, J. L. Partial deficit of hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase presenting with acute renal failure. *Nephron* 46: 179-181, 1987.
- Arredondo Vega, F.X.; Santisteban, I.; Kelly, S.; Schlossman, C.M.; Umetsu, D.T.; Hershfield, M.S.: Correct splicing despite mutation of the invariant first nucleotide of a 5'prime splice site: a possible basis for disparate clinical phenotypes in siblings with adenosine deaminase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 54:820-830, 1994.
- Aukett, A.; Bennett, N. J.; Hosking, G.P.: Molybdenum cofactor deficiency: an easily missed error of metabolism. *Dev. Med. Child. Neurol.* 30:531-535, 1988.
- Becker, M. A.; Raivio, K. O.; Bakay, B.; Adams, W. B.; Nyhan, W. L.: Variant human phosphoribosylpyrophos-



Errores congénitos en el metabolismo de las pirimidinas y purinas

- phate altered in regulatory and catalytic functions. *J. Clin. Invest.* 65: 109-120, 1980.
- Becker, M. A.: Hyperuricemia and gout, in *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*.106: 2528-2529, 2001.
- Berglund, C.; Ammann, A. J.; Giblett, E. R.: Characteristics of nucleoside phosphorylase in the parents of a child with deficiency of the enzyme (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 27: 17A only, 1975.
- Bouzidi, H.; Lacour, B.; Daudon, M.: 2,8 dihydroxyadenine nephrolithiasis: from diagnosis to therapy. *Ann. Biol. Chim. (Paris)*.2007 Nov-Dec. 65(6): 585-92
- Chalmers, R. A.; Johnson, M.; Pallis, C.; Watts, R. W. E.: Xanthinuria with myopathy. *Quart. J. Med.* 38: 493-512, 1969.
- Cohen, A.; Doyle, D.; Martin, D.W.; Ammann, A. J.: Abnormal purine metabolism and purine overproduction in a patient deficient in nucleoside phosphorylase. *New Eng. J. Med.* 295: 1449-1454, 1976.
- Dent, C. E.; Philpot, G. R.: Xanthinuria: an inborn error of metabolism. *Lancet* I: 182-185, 1954.
- Dickinson, C. J.; Smellie, J. M.: Xanthinuria. *Brit. Med.J.*2:1217-1221, 1959.
- Edwards, Y. H.; Hopkinson, D. A.; Harris, H.: Inherited variants of human nucleosides phosphorylases. *Ann. Hum. Genet.* 34: 395-408, 1971.
- Engelman, K.; Watts, R. W. E.; Klinenberg, J. R.; Sjoerdsma, A.; Seegmiller, J. E.: Clinical, physiological and biochemical studies of a patient with xanthinuria and pheochromocytoma. *Am. J. Med.* 37: 839-861, 1964.
- Ernst, M.; Zemetkin, A. J.; Matochik, J. A.; Pascualvaca, D.; Jons, P. H.; Hardy, K.; Hankerson, J. G.; Doudet, D. J.; Cohen, R. M.: Presynaptic dopaminergic deficits in Lesch-Nyhan disease. *New Eng. J. Med.* 334: 1568-1572, 1996.
- Fallon, H. J.; Smith, L. H, Jr; Graham, J. B.; Burnett, C. H: A genetic study of hereditary orotic aciduria. *New Eng. J. Med.* 270: 878-871, 1964.
- Fox, R. M.; O'Sullivan, W. J.; Firkin, B. G.: Orotic aciduria: differing enzyme patterns. *Am. J. Med.* 47: 332-336, 1969.
- Giblett, E. R.; Anderson, J. E.; Cohen, F.; Pollara, B.; Meuwissen, H. J.: Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet.* 300: 1067-1069, 1972.
- Giblett, E. R.; Ammann, A. J.; Wara, D. W.; Sandman, R. D.; Diamond, L.K.: Nucleoside-phosphorilase deficiency in a child with severely defective T-cell and normal B.cell immunity. *Lancet* 305: 1010-1013, 1975.
- Giroto, R.; Hamet, M.; Perignon, J. L.; Guesnu, M.; Fox, R. M.; Cartier, P.; Griscelli, C.: Cellular immunodeficiency, in two siblings with hereditary orotic aciduria. *New Eng. J. Med.* 308: 700-704, 1983
- Haggard, M. E.; Lockhard, L. H.: Hereditary orotic aciduria, a disorder of pyrimidine metabolism responsive to uridine therapy. *J. Pediat.* 67: 906, 1965.
- Henderson, J. F.; Kelley, W. N.; Rosenbloom, F. M.; Seegmiller, J. E.: Inheritance of purine phosphoribosyltransferases in man. *Am. J. Hum. Genet.* 21: 61-70, 1969.
- Hershfield, M. S.: Genotype is an important determinant of phenotype in adenosine deaminase deficiency. *Curr. Opin. Immun.*15: 571-577, 2003.
- Hershfield, M. S.; Mitchell, B. S.: Immunodeficiency diseases caused by Adenosine Deaminasa deficiency and Purine Nucleoside Phosphorylase deficiency, in *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw Hill Companies,109: 2585-2608, 2001
- Hirschhorn, R.; Martiniuk, F.; Roegner Mariscalco, V.; Ellenbogen, A.; Pergnon, J. L.; Jenkins, T.: Genetic heterogeneity in partial adenosine deaminase deficiency. *J. Clin. Invest.* 71: 1887-1892, 1983.
- Huguley, C. M, Jr; Bain, J. A.; Rivers, S. L.; Scoggins, R. B: Refractory megaloblastic anemia associated with excretion of orotic acid. *Blood.* 14: 615-634, 1959.
- Jinnah, H. A.; Friedmann, T.: Lesch-Nyhan Disease and its variants, in *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw Hill Companies 107: 2555-2558, 2001.
- Johnson, J. L.; Waud, W. R.; Rajagopalan, H. V.; Duran, M.; Beemer, F. A.; Wadman, S. K.Inborn errors of molybdenum metabolism: combined deficiencies of sulfite oxidase and xanthine dehydrogenase in a patient lacking the molybdenum cofactor. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 77: 3715-3719, 1980.
- Johnson, J. L.; Rajagopalan, H. V.: Structural and metabolic relationship between the molybdenum cofactor and urothione. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 79: 6856-6860, 1982.
- Kelley, W. N.; Rosenbloom, F. M.; Henderson, J. F.; Seegmiller, J. E.: A specific enzyme defect in gout associated with overproduction of uric acid. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 57: 1735-1739, 1967.
- Kelley, W. N.; Levy, R. I.; Rosenbloom, F. M.; Henderson, J. F.; Seegmiller, J. E.: Adenine phosphoribosyl transferase deficiency: a previously undescribed genetic defect in man. *J. Clin. Invest.* 47: 2281-2289, 1968.
- Maddocks, J. L.; Al-Safi, S. A.: Adenine phosphoribosyltransferase deficiency: a simple diagnostic test. *Clin. Sci.* 75: 217-220, 1988.



Raúl Alberto Pontón

- Markert, M. L.: Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Immunodef. Rev.* 3: 45-81, 1991.
- Mateos, F. A.; Puig, J. G.; Jiménez, M. L.; Fox, I. H.: Hereditary xanthinuria: evidence for enhanced hypoxanthine salvage. *J. Clin. Invest.* 79: 847-852, 1987.
- Mitchell, B. S.; Mejias, E.; Daddona, P. E.; Kelley, W. N.: Purinogenic immunodeficiency diseases: selective toxicity of deoxyribonucleosides for T-cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 75: 5011 - 5014, 1978.
- Nyhan, W. L.; Olivier, W. J.; Lesch, M.: A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *J. Pediat.* 67: 257-263, 1965.
- Nyhan, W. L.; James, J. A.; Teberg, A. J.; Sweetman, L.; Nelson, L. G.: A new disorder of purine metabolism with behavioural manifestations. *J. Pediat.* 74: 20-27, 1969.
- Ratech, H.; Greco, M. A.; Gallo, G.; Rimoin, D. L.; Kamino, H.; Hirschhorn, R.: Pathologic findings in adenosine-deaminase deficient severe combined immunodeficiency: Kidney, adrenal, and chondro-osseous tissues alterations. *Am. J. Path.* 120: 157-169, 1985.
- Reiter, S.; Simmonds, H. A.; Zöllner, N.; Braun, S. L.; Knedel, M.: Demonstration of a combined deficiency of xanthine oxidase and aldehyde oxidase in xanthinuric patients not forming oxipurinol. *Clin. Chim. Acta.* 1990 mar 15, 187(3): 221-34.
- Rijksen, G.; Kuis, W.; Wadman, S. K.; Spaapen, L. J.; Duran, M.; Voorbrood, B. S.; Staal, G. E. J.; Stoop, J. W.; Zegers, B. J.: A new case of purine nucleoside phosphorylase deficiency: enzymologic, clinical and immunologic characteristics. *Pediat. Res.* 21: 137-141, 1987.
- Robinson, J. L.; Drabik, M. R.; Dombrowski, D. B.; Clark, J. H.: Consequences of UMP synthase deficiency in cattle. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 80: 321-323, 1983.
- Rodney Howell, R.: Metabolic disorders of purines and pyrimidines, en *Nelson. Text-book of Pediatrics*. W. B. Saunders Company, 1992 (14th Ed.).
- Roessler, B.; Bell, G.; Heidler, S.; Seino, S.; Becker, M.; Palella, T. D.: Cloning of two distinct copies of human phosphoribosylpyrophosphate synthetase cDNA. *Nucleic Acids Res.* 18: 193.
- Rogers, L. E.; Porter, F. S.: Hereditary orotic aciduria II. A urinary screening test. *Pediatrics* 42: 423-428, 1968.
- Santisteban, I.; Arredondo Vega, F. X.; Kelly, S.; Mary, A.; Fischer, A.; Hummel, D. S.; Lawton, A.; Sorensen, R. U.; Stiehm, E. R.; Uribe, L.; Winberg, K.; Hershfield, M. S.: Novel splicing, missense, and deletion mutations in seven adenosine deaminase deficient patients with late/delayed onset of combined immunodeficiency disease: contribution of genotype to phenotype. *J. Clin. Invest.* 92: 2291-2302, 1993.
- Seegmiller, J. E.; Rosebloom, F. M.; Kelley, W. N.: Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science.* 155: 1682-1684, 1967.
- Shanks, R. D.; Dombrowski, D. B.; Harperstad, G. W.; Robinson, J. L.: Inheritance of UMP synthase in dairy cattle. *J. Hered.* 75: 335-340, 1984.
- Shovlin, S. L.; Hughes, J. M. B.; Simmonds, H. A.; Fairbanks, L.; Deacock, S.; Lechler, R.; Roberts, I.; Webster, A. D. B.: Adult presentation of adenosine deaminase deficiency. *Lancet* 341: 1471, 1993.
- Simmonds, H. A.; Van Acker, A. J.; Sahota, A. S.: 2,8 dihydroxyadenine urolithiasis. *Lancet* 339: 1295-1296, 1992.
- Sperling, O.; Eliam, G.; Persky-Brosh, S.; DeVries, A.: Accelerated erythrocyte phospho-ribosyl-1-pyrophosphate synthesis: a familial associated with excessive uric acid production and gout. *Biochem. Med.* 6: 310-316, 1972.
- Sperling, O.; Persky-Brosh, S.; Boer, P.; DeVries, A.: Human erythrocyte phosphoribosyl-1-pyrophosphate synthetase mutationally altered in regulatory properties. *Biochem. Med.* 7: 389-395, 1973.
- Taira, M.; Iizasa, T.; Shimada, H.; Kudoh, J.; Shimizu, N.; Tatibana, M.: A human testis-specific mRNA for phosphoribosylpyrophosphate synthetase that initiates from a non-AUG codon. *J. Biol. Chem.* 1990 sep. 25; 265(27): 16491-7.
- Ullman, B.; Gudas, L. J.; Clift, S. M.; Martin, D. W., Jr.: Isolation and characterization of purine nucleoside phosphorylase deficient T-lymphoma cell and secondary mutants with altered ribonucleotide reductase: genetic model for immunodeficiency disease. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 76: 1074-1078, 1979.
- Umetsu, D. T.; Schlossman, C. M.; Ochs, H. D.; Hershfield, M. S.: Heterogeneity of phenotype in two siblings with adenosine deaminase deficiency. *J. Allergy Clin. Immun* 93: 543-550, 1994.
- Wadman, S. K.; Cats, B. P.; de Bree, P. K.: Sulfite oxidase deficiency and the detection of urinary sulfite. *Europ. J. Pediat.* 141: 62-63, 1983.
- Ward, I. D.; Addison, G. M.: 2,8 dihydroxyadenine urolithiasis. *Lancet* 339: 1296, 1992.
- Watson, A. R.; Evans, D. I. K.; Marsden, H. B.; Miller, B.; Rogers, P. A.: Purine nucleoside phosphorylase deficiency associated with a fatal lymphoproliferative disorder. *Arch. Dis. Child.* 56: 563-565, 1981.
- Watts, R. W. E.; Engelman, K.; Klinenberg, J. R.; Seegmiller, J. E.; Sjoerdsma, J. A.: Enzyme defect in a case of



Errores congénitos en el metabolismo de las pirimidinas y purinas

- xanthinuria. *Nature* 201: 395-396, 1964.
- Webster, D. R.; Becroft, D. M. O.; van Gennip, A. H.; van Kuilenburg, A. B. P.: Hereditary orotic aciduria and other disorders, in *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw Hill Companies.113: 2677-2678, 2001.
- Wilson, J. M.; Daddona, P. E.; Simmonds, H. A.; Van Acker, A. J.; Kelley, W. N.: Human adenine phosphoribosyltransferase. Immunochemical quantitation and protein blot analysis of mutant form of the enzyme. *J. Biol. Chem.*1982 feb10; 257(3): 1508-15.
- Winkler, J. K.; Suttle, D. P.: Analysis of UMP synthase gene and mRNA structure in hereditary orotic aciduria fibroblasts. *Am. J. Genet.* 43: 86-94, 1988.
- Wong, D. F.; Harris, J. C.; Naidu, S.; Yokoi, F.; Marengo, S.; Dannals, R. F.; Ravert, H. T.; Yaster, M.; Evans, A.; Rousset, O.; Bryan, R. N.; Gjedde, A.; Kuhar, M. J.; Breese, G. R.: Dopamine transporters are markedly reduced in Lesch-Nyhan disease in vivo. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 93: 5539-5543, 1996.
- Zannis, V.; Doyle, D.; Martin, D. . Jr.: Purification and characterization of human erythrocyte purine nucleoside phosphorylase and its subunits. *J. Biol. Chem.*253: 504-510, 1978.
- Zoref, E.; DeVries, A.; Sperling, O.: Mutant feed-back resistant phosphoribosyl-pyrophosphate synthetase associated with purine overproduction and gout: phospho-ribosylpyrophosphate and purine metabolism in cultured fibroblasts. *J. Clin. Invest.* 56: 1093-1099, 1975.
- Zoref, E.; DeVries, A.; Sperling, O.: Evidence of X-linkage of phosphoribosylpyrophosphate synthetase in man: studies with cultured fibroblasts from a gouty family with mutant feed-back enzyme. *Hum. Hered.* 27: 73-80, 1977.

