

Síndrome de Lesh—Nyham

Drs.(as): Sara Chernilo St., Federico Puga C.,
Manuel Aspíllaga H. e Isabel Avendaño B.⁽¹⁾

Lesh - Nyham Syndrome

Two cases of the Lesh—Nyham Syndrome are described. The metabolic origin of the disease is discussed, together with its symptoms, laboratory diagnosis and treatment with Alopurinol.

El síndrome de Lesh—Nyham.⁽¹⁾ descrito en 1964 es una enfermedad del metabolismo de las purinas que se transmite por un gen estructural ubicado en el cromosoma X, en forma recesiva y de penetrancia completa.⁽²⁾ Los niños afectados todos hombres, son aparentemente sanos hasta los 6 a 8 meses⁽³⁾, y luego desarrollan el síndrome clínico caracterizado por: retardo mental, parálisis cerebral espástica, coreoatetosis, automutilación, hiperuricemia, litiasis urinaria, nefropatía y artritis gotosas y tofos. (1, 3, 4, 5). Estos enfermos presentan un déficit total de la enzima hipoxantina—guanina fosforil transferasa (HXGPT)^(3,4) lo que les ocasiona una incapacidad para sintetizar la hipoxantina y convertirla en Inosín Monofosfato (IMP) y Guanosín Monofosfato (GMP), a través de la vía endógena de síntesis de purinas. (6). Esta incapacidad los obliga a degradar toda la hipoxantina a ácido úrico, generando hiperuricemia e hiperuricosuria. Esto se asocia a acentuadas alteraciones en el metabolismo de las purinas: Elevación del índice de ac. úrico urinario y creatininuria, aumento en más o menos 20 veces de la excreción de ácido úrico después de la administración de glicina⁽¹⁴⁾ y aumento del "turn over" del "pool" de ácido úrico en 2 ó 3 veces^(1,5). La HXGPT existe normalmente en todos los

tejidos del organismo⁽²⁾, su concentración es mayor en los ganglios basales y en el cerebro⁽⁷⁾ que en el resto de los tejidos.

Su presencia se puede detectar en cultivos de fibroblastos a los que se adiciona 6—mercaptopurina⁽⁸⁾ o mediante electroforesis de proteína en los folículos pilosos^(2,3).

En los niños afectados no se detecta la enzima en los glóbulos rojos⁽³⁾ y las madres portadoras, clínicamente sanas, tienen un déficit parcial^(2,3).

Se han descrito otras anomalías metabólicas de la síntesis de purinas: un déficit cualitativo de la HXGPT⁽⁹⁾ y una alteración cuantitativa de la pirofosfato—ribosafosfato sintetasa^(11,12), ambas conducen en el niño a una enfermedad similar a la gota del adulto, pero que no se acompaña del cuadro neurológico característico del síndrome de Lesh—Nyham, que sería exclusivo de aquellos casos que presentan un déficit total de la HXGPT descrito inicialmente por Lesh y Nyham. (1).

El pronóstico del cuadro es sombrío por cuanto la mayoría de los pacientes fallecen entre los 10 y los 30 años⁽⁴⁾, a pesar del tratamiento con Alopurinol que es capaz de mitigar y únicamente los síntomas secundarios de la hiperuricemia. (3). Las causas habituales de muerte son la insuficiencia renal aguda post renal⁽⁹⁾, la insuficiencia renal crónica y la inanición⁽³⁾.

Resulta interesante el hacer notar que este síndrome corresponde al primer déficit enzimático localizado, relacionado con una alteración conductual en el hombre: la automutilación. (2, 5, 12).

⁽¹⁾Médicos Pediatras Hospital Luis Calvo Mackenna.

CASOS CLINICOS

Nº 1 Marcel G.B. Fig. 1.



Figura 1

Niño de 4 años 9 meses enviado en Interconsulta al Hospital Luis Calvo Mackenna para estudio de un retardo mental severo con coreoatetosis y múltiples mutilaciones.

Antecedentes: Embarazo y parto normales. PN: 3860 gr. Al 5º mes de vida la madre consulta por retraso en el desarrollo sicomotor diagnosticándose parálisis cerebral. Desde los 6 meses de edad, tñe de rojo el pañal, el que además, ocasionalmente, contiene "arenillas". Ha sufrido 5 episodios de infección urinaria tratados con antibióticos, sin estudio radiológico. Poco antes del año comenzó a morderse el labio inferior y los dedos de las manos. No tiene antecedentes familiares de importancia.

Examen físico de ingreso: Peso 8 Kg. Estatura: 93 cm., Circunferencia de Cráneo: 49 cm., Circunferencia del Tórax: 55 cm. En malas condiciones generales, mal estado nutritivo, bajo de talla, inquieto, gritón, dice pocas palabras, obedece órdenes simples, se muerde constantemente labios y dedos, presenta por momentos intensos movimientos de extensión generalizados y además otros coreoatetóticos que se desencadenan ante cualquier estímulo. Hipertomía e hiperreflexia generalizadas de predominio derecho. Examen de Pares craneanos normal. Fig. 2.



Figura 2

Exámenes de Laboratorio (Tabla 1):

Tabla 1. Exámenes de laboratorio		
	Caso Nº 1	Caso Nº 2
Orina	Sed. Normal	Sed. Normal
Creatinemia	0,4 mg%	0,29 mg%
Uricemia	13,1 mg%	9,9 mg%
Ac. úrico orina	108 mg%	138 mg%
Creatin. orina	31 mg%	23 mg%
Ac. úrico orina = Creatin. orina	3,5	6
Clearance de creatin.	128 mg%	-
Astrup y hemograma	Normales	Normales
Transa. glut. piruv.	Normales	Normales
Aminoacidemia	Normal	Normal
Aminoaciduria	Levem. alter	Levem. anormal
Pielografía	-	Dilat. pieloureteral bilateral. Hidronefrosis.

Orina: pH 5, proteínas indicios, cilindros granuloso-céreos regular cantidad. Creatinemia: 0,4 mg x dl. Uricemia: 13,1mg x dl. Ac. Úrico en orina: 108 mg x dl. Creatinina en orina: 31 mg x dl.

Ac. úrico (orina) = 3,5 Creatinina (orina). Clearance de creatinina = 128 mg x dl. Astrup y hemograma normales. Transaminasa glutámico pirúvica y fosfatasa alcalinas normales. Aminoacidemia normal. Aminoaciduria levemente alterada.

Se inicia tratamiento con Alopurinol 50 mg c/8 horas y 5 días después, la uricemia ha descendido a 3,6 mg x dl. Se da de alta con indicación de tratamiento a permanencia. (Tabla 2).

Tabla 2. Niveles de uricemia antes y después de tratamiento con alopurinol durante 3 días.		
	Caso 1	Caso 2
Nivel Inicial	13,1 mg%	9,9 mg%
Nivel Control	3,6 mg%	2,5 mg%
Dosis	50 mg c/8 hrs.	50 mg c/8 hrs.

Nº 2: Miguel G.B. Fig. 3.



Figura 3

Hermano del paciente anterior, consulta en Hospital Luis Calvo Mackenna a los 11 meses de edad. Parto y embarazo normales. PN 3550 gr. A los 3 meses no apoya la cabeza, a los 4 meses sufrió un episodio de infección urinaria tratado con Gentamicina, sin estudio radiológico. Vuelve a consultar a los 6 meses diagnosticándose retraso psicomotor. A esa edad, llama la atención de los padres la coloración "zanahoria" de los pañales y la presencia de cristales o arenillas en los mismos.

Examen físico: Peso 9,4 Kg. Estatura: 74 cm. Circunferencia de Cráneo: 44 cm, Circunferencia de Tórax: 47,5 cm. En buenas condiciones de nutrición. Llora al movilizarlo, observa lo que lo rodea, responde a sonidos. No apoya la cabeza, no se sienta ni se pone de pie, no emite sonidos. Cambia objetos de una mano a otra con dificultad por la aparición de movimientos de extensión en los dedos, no lleva los objetos a la línea media. Hipertonía muscular generalizada en tubo de plomo, hiperreflexia osteotendinea generalizada con aumento del área reflexógena. Descargas tónicas frecuentes que comprometen las cuatro extremidades. Babinski (+) bilateral. Pares craneanos normales.

Exámenes de Laboratorio (Tabla 1):

Orina: pH 6, albúminas indicios. Cristales de urato abundantes. Creatinina: 0,29 mg x dl. Uricemia 9,9 mg x dl. Ac. úrico (orina) 138 mg x dl. Creatinina (orina) 23 mg x dl.

Ac. Úrico (orina) Creatinina (orina) = 6. Astrup y Hemograma normales. Transaminasa glutámico pirúvica y fosfatasas alcalinas normales. Aminoacidemia normal. Aminoaciduria generalizada, levemente anormal. Pielografía: dilatación pieloureteral bilateral, hidronefrosis. Se inicia tratamiento con Alopurinol 50 mg c/8 horas y 3 días después se comprueba uricemia de 2,5 mg x dl. Se da de alta con indicaciones de mantener el tratamiento a permanencia. (Tabla 2).

COMENTARIO

La hiperuricemia es excepcional en el niño y su estudio es poco usual en la práctica pediátrica corriente.

Suelen tener hiperuricemia algunos casos de síndrome de Fanconi, la insuficiencia renal crónica, la enfermedad de Von Gierke tipo 1 (11), y la hipermielosis.

Sustancias tales como salicilatos, tiazidas, etambutol y plomo producen también aumento de la uricemia. En estos casos la hiperuricemia suele ser asintomática o excepcionalmente, presentarse como litiasis de la vía urinaria.

Ninguna de estas afecciones se acompaña del daño neurológico aquí descrito, esto es: retardo mental, parálisis cerebral hipertonía, hiperreflexia, coreoatetosis y automutilación. Sin embargo, es frecuente encontrar en la práctica pediátrica muchos niños con retardo mental y parálisis cerebral en los que no se ha hecho diagnóstico etiológico y valdría la pena realizar una uricemia con el objeto de identificar el problema cuando existe y dar consejo genético a los padres. (2, 3).

Falta efectuar en los dos casos presentados, mediciones de actividad de HXGPT para certificar el diagnóstico, sin embargo no dudamos de éste porque el cuadro clínico de nuestros enfermos corresponde exactamente con lo descrito por Lesh-Nyham y otros (1, 3, 4, 5). Como además ambos son de sexo masculino, hijos de padres sanos, es altamente probable la transmisión por un gen recesivo, ligado al sexo y de penetrancia completa.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Lesh M., W.L. Nyham: A familial Disorder of Uric Acid Metabolism and Central Nervous System Function. *Am. J.M.* 36: 561, 1964.
- 2 V. Franke, J. Felsenstein, S.M. Gattler, B.R. Miglon, J. Dancis, J. Esecgmiller, F. Bakay, W.L. Nyham.: The Occurrence of New Mutants in the X-Linked Recessive Lesh-Nyham Disease. *Am. J. Hum. Genet.* 28 (2) 123 March 1976.
- 3 W.L. Nyham. *The Lesh-Nyham.: Syndrome*, Annu Rev. Med. 24: 41, 1973.
- 4 W.L. Nyham, W.J. Oliver, M. Lesh.: A Familial Disorder Of. Uric Acid Metabolism and Central Nervous System Function II. *J. Pediatric* 67: 253, 1965.
- 5 W.J. Nyham.: A. Disorder of. Uric Acid Metabolism and Cerebral Function in Childhood. *Arthritis Reum* 8: 659, 1965.
- 6 N. Laurence Edward, D. Recker, I.H. Fox.: Over Production of Uric Acid in Hipoxanthine - Guanine Phosphoribosiltransferase Deficiency. *J. Clin. Invest.* 63: (5) 922, May 1979.
- 7 A.C. Allison, T. Hovi, R. W.E. Watts, A.D. B. Webster.: Immunological Observations on Patients With Lesh-Nyham Syndrome and the Role of de - Novo Purine Synthesis in Lymphocyte Transformation. *Lancet*: 2 (7946) 1179, 13 Dic. 1975.
- 8 J.E. Seegmiller, F.M. Rosebloom, W. Kelly.: Enzyme Defect Associated with a Sex Linked Human Neurological Disorder and Excessive Purine Synthesis. *Science* 155: 1682, 1967.
- 9 L. Sweetman, M.A. Hoch, B. Bakay, M. Borden, P. Lesh, W.L. Nyham.: A Disctint Human Variant of Hipoxanthineguanine Phosphoribosyl Transferase. *J. Pediat.* 92 (3) 385, March 1978.
- 10 J.B. Wyngaarden.: Gout and other disorders of Uric Acid Metabolism, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mc. Graw Hill Book Company. New York, 1974, Seventh Ed.
- 11 J. Bauzá, R. Hernández, F. Monckeber.: Enfermedades Genéticas y Citogenéticas en el niño. Ed. Universitaria. Santiago. 1973.