

Titulo: VARIANTE NEUROLÓGICA DEL SÍNDROME LESCH NYHAN.  
PRESENTACIÓN DE UN CASO.

Autores: Dra. Carmen María Chiong Quesada<sup>I</sup>, Dra. Raquel Parada Benavente<sup>II</sup>, Lic  
Isel A Agüero Mesa<sup>III</sup>.

I Especialista de 1er grado en Genética Clínica, MSc Atención Integral al niño, Profesor  
Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey.

Teléfono móvil: 58642407. E-mail: [carmen.cmw@infomed.sld.cu](mailto:carmen.cmw@infomed.sld.cu)

II Especialista de 1er grado en Pediatría, MSc en Nutrición, Profesor Asistente. Hospital  
Pediátrico Provincial "Eduardo Agramonte Piña" .Camagüey.

Teléfono móvil: 55281965. E-mail: [raquelpb.cmw@infomed.sld.cu](mailto:raquelpb.cmw@infomed.sld.cu)

III Lic. Enfermería. Hospital Pediátrico Provincial "Eduardo Agramonte Piña"  
.Camagüey.

## Resumen

Introducción: La variante neurológica del síndrome Lesch Nyhan, es un error innato del metabolismo de las purinas, de muy baja prevalencia, con patrón de HPRT1, ubicado en el locus Xq26.2, que codifica para la enzima hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa. Esta enfermedad representa una forma intermedia del síndrome Lesch Nyhan, con manifestaciones neurológicas similares a la forma clásica, sin conducta autoagresiva, hiperuricemia, nefrolitiasis, insuficiencia renal crónica, vómitos recurrentes, anemia macrocítica, artritis gotosa. No reportado ningún caso en Cuba.

Objetivo: Describir las manifestaciones clínicas y exámenes complementarios de un paciente con una variante neurológica del síndrome Lesch Nyhan.

Método: Para el diagnóstico del paciente se aplicó el método clínico a través de la técnica comparativa o de patrón.

Presentación de caso: Se presentó un paciente de 12 años, masculino, con antecedentes familiares de tres varones jóvenes fallecidos por insuficiencia renal crónica, con ingresos reiterados por epilepsia de difícil control, retardo en el desarrollo motor, no retraso mental ni autoagresión, anemia megaloblástica, artritis gotosa, vómitos recurrentes sin causa aparente. Se constató por estudios de laboratorio clínico: ácido úrico elevado y células macrocítica en lámina periférica.

Conclusiones: La epilepsia de difícil control, los vómitos recurrentes sin causa aparente, la anemia megaloblástica y la hiperuricemia, fueron las principales manifestaciones clínicas del paciente presentado, en quien se realizó el diagnóstico clínico y laboratorio de variante neurológica del síndrome Lesch Nyhan. Se ofreció asesoramiento genético a la familia con fines preventivos, en aras de mejorar su calidad de vida.

Palabras claves: síndrome Lesch Nyhan, hipoxantina guanina fosforibosil transferasa, gen HPRT1.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome Lesch Nyhan (SLN) es un grave desorden neurogenético del metabolismo de las purinas, descrito en 1964 por Lesch y Nyhan. Presenta un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X y es causado por el déficit de la enzima hipoxantina guanina fosforibosil transferasa (HGPRT), cuyo gen HPRT 1 se encuentra ubicado en el locus Xq26.2. Se caracteriza clínicamente por manifestaciones neurológicas - siendo la autoagresión el signo que lo distingue -, afectación renal, gastrointestinal, hematológica, inmunológica, como consecuencia de la producción incrementada de ácido úrico.<sup>1,2</sup>

La variante neurológica representa una forma intermedia del SLN, con disfunción neurológica similar a la forma clásica, - sin conducta autoagresiva -, vómitos recurrentes, anemia megaloblástica, artritis gotosa, hiperuricemia, nefrolitiasis e insuficiencia renal crónica, siendo la heterogeneidad clínica fiel expresión de este síndrome genético.<sup>2,3</sup>

La prevalencia estimada para el SLN es de 1: 380 000 nacidos vivos, no estando bien establecida para el resto de las variantes, aunque se consideran menos frecuentes que la forma clásica.<sup>4</sup>

En Cuba no aparecen reportes de esta enfermedad, considerada de muy baja prevalencia, por ello se presenta una familia, con el objetivo de describir las manifestaciones clínicas y de laboratorio de un paciente con diagnóstico clínico de variante neurológica del síndrome Lesch Nyhan.

## PRESENTACIÓN DE CASO

Para el diagnóstico se aplicó el método clínico a través de la técnica comparativa o de patrón, apoyándose en el interrogatorio, examen físico, confección de su historia clínica y exámenes complementarios de laboratorio clínico e Imagenológicos

Aspectos Éticos: Se obtuvo la aceptación por parte de los padres para el estudio, publicación de los resultados y fotografía del paciente.

Caso clínico. (Figura 1). Paciente de 12 años con variante neurológica del Síndrome Lesch Nyhan.



Paciente de 12 años de edad, masculino, (propósito) hijo de padres no consanguíneos, con ingresos hospitalarios de estadía prolongada por epilepsia descompensada de difícil control, vómitos recurrentes de causa desconocida, anemia crónica, artritis en rodillas y dedos. Padre de 48 años aparentemente sano, madre de 46 años con anemia crónica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, infecciones del tracto urinario a repetición. Hermana de 17 años con antecedentes de nefropatía tubular por lo cual lleva seguimiento por Nefrología. Antecedentes familiares de 3 varones fallecidos en segunda y tercera décadas de la vida por insuficiencia renal crónica, de causa no conocida, tíos del propósito. Ver Anexo 1.

#### Antecedentes Prenatales

- E2, P2, A0.

- Anemia severa: 7g/L, desde el comienzo del embarazo por lo cual fue transfundida en 2do trimestre. Infección del tracto urinario desde el 1er trimestre requiriendo tratamiento repetido con antimicrobianos. Bajo peso materno con ganancia insuficiente. Amenaza de parto pretérmino por lo que fue administrado inductores de la madurez pulmonar.

- Estudios ultrasonográficos normales.

#### Antecedentes Perinatales

- Parto pretérmino, cesárea por RPM post trauma. TG: 32,5 semanas.

- Peso al nacer: 2190 g Talla: 42 cm Apgar 6/8.

#### Antecedentes Postnatales

- Íctero a las 24 horas con evolución favorable. Neumonía a los 6 días que requirió ventilación. Presentó 2 convulsiones. Fue dado de alta a los 45 días.

#### Antecedentes

- Etapa de lactante: Ingresos a repetición por procesos respiratorios inflamatorios.

- Etapa Transicional: Caminó a los 2 años. Ligeró retardo en el lenguaje aunque claro y coherente. Ingresos por vómitos y diarreas provocados por intolerancia a todas las leches (incluida la materna), se controla con prolapsín hasta los 9 años.

- Etapa pre-escolar: Desnutrición durante su niñez.

- Etapa escolar: Epilepsia a los 7 años, artritis en rodillas y dedos a los 10 años.

- Etapa de adolescencia: (ACTUAL).

Los ingresos por vómitos recurrentes sin causa aparente y convulsiones de difícil control, se hacen más frecuentes, requiriendo cuidados en terapia intensiva en reiteradas ocasiones, razón por la cual comienza el estudio por un equipo multidisciplinario integrado por Neurología, Reumatología, Gastroenterología, Endocrinología, Nutrición y Genética Clínica.

Manifestaciones Clínicas presentes en el Paciente.

1- Neurológicos: Epilepsia, retardo motor, agresivo con familiares selectivos, no autoagresión, no retraso mental.

2- Gastroenterología: vómitos recurrentes, diarreas.

3- Hematología: Anemia megaloblástica, que mejoró con tratamientos vitamínicos: V B12 y ácido fólico.

4- SOMA: artritis en rodillas y dedos.

5- Cardiovascular: Hipertensión arterial secundaria a Síndrome Cushing iatrogénico provocado por el medicamento (Prednisona en altas dosis y uso prolongado por las artritis antes del diagnóstico).

6- Endocrino: obesidad y estrías en la piel de la región abdominal.

Se realizaron exámenes de laboratorio clínico e Imagenológicos, cuyos resultados confirmaron el diagnóstico.

1-Ácido Úrico: 745 mmol/L

2- Lámina periférica: Células macrocíticas

3- Creatinina normal.

4- USG abdomen normal.

5- Electroencefalograma: Patológico. Irritabilidad generalizada.

6- RMN cráneo: Patológico. Atrofia cortical frontal derecha.

Tratamiento nutricional y medicamentoso

- Control de la hiperuricemia para reducir riesgo de nefropatía a través de una dieta baja en ácido úrico.

- Alopurinol: 3 tabletas/ día

- Enalapril: (20 mg) – 2 tabletas / día.

- Anticonvulsivos: fenitoína: 2 tabletas cada 8 horas, clobazam: 2 tabletas cada 8 horas, vigabatrina: 1 tableta cada 12 horas, topiramato: 1 tableta cada 12 horas, levetiracetam: 1 tableta cada 12 horas.

Actualmente este paciente ha tenido una evolución muy favorable, lográndose disminuir las cifras de ácido úrico a valores normales a través de la dieta y tratamiento medicamentoso, así como la disminución de su peso corporal, control de la tensión arterial y la epilepsia.

Es evaluado mensualmente en consulta multidisciplinaria de errores innatos de la provincia con el propósito de mantener compensada su enfermedad.

Tabla 1: Signos clínicos descritos en el síndrome Lesch Nyhan clásico y en el paciente

Signos Clínicos	Descritos en SLN	Paciente
Crecimiento	Baja talla	-
Gastrointestinal	Vómitos	+
Genitales	Atrofia testicular	-
Riñones	Nefrolitiasis	-
Esqueléticas:	Gota	-
	Artritis	+
Hematología	Anemia megaloblástica	+
Piel	Tofus	-
Neurológico	Retardo en desarrollo motor	+
	Autoagresión	-
	Agresividad	+
	Coreoatetosis	-
	Disartria	-

	Disfagia	-
	Distonía	-
	Epilepsia	+
Laboratorio	Hiperuricemia	+

Leyenda: signo presente ( + ); signo ausente ( - )

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=lesch+nyhan+syndrome/300322>

## Discusión

La hipoxantina guanina fosforibosil transferasa, es una enzima que participa en la vía de salvamento de las purinas, responsable del reciclaje de estas bases nitrogenadas, las cuales son componentes esenciales del ADN y ARN.<sup>5</sup>

Amplio espectro de manifestaciones clínicas se reporta por la deficiencia de HGPRT, lo cual guarda relación inversa entre actividad enzimática y severidad clínica, hecho éste que justifica la gran heterogeneidad clínica que se observa en esta afección de causa genética.<sup>5,6</sup>

Por ello, actualmente prefiere utilizarse el término: Desórdenes HPRT1, identificándose tres fenotipos en el espectro de esta afección.

- Síndrome Lesch Nyhan: constituye la forma más grave y representativa de este grupo de enfermedades. Se asocia a evidencia clínica de sobreproducción de ácido úrico (hiperuricemia, nefrolitiasis, artritis gotosa), disfunción motora (hipotonía inicialmente, distonía, coreoatetosis, opistótono, espasticidad), discapacidad intelectual y alteraciones de conducta, siendo la compulsión a la autoagresión el signo que lo distingue. La actividad enzimática es menor de 1,5%.

- Variante neurológica del SLN: existen manifestaciones neurológicas similares pero no conducta autoagresiva. Actividad enzimática intermedia, entre 1.5% – 8%.

- Síndrome Kelley Seegmiller (8% de actividad enzimática) solo involucra manifestaciones obstructivas renales.<sup>7-9</sup>

Según la literatura revisada, la hiperproducción de ácido úrico está presente desde el nacimiento, en todas las variantes patogénicas de HPRT1, constatándose sus concentraciones elevadas en suero, excepto en formas muy ligeras. Si esta alteración continúa, los cristales de ácido úrico precipitan en el sistema urinario, manifestándose como una arenilla de color naranja en el pañal, lo cual podría ser una evidencia precoz de la enfermedad. La dificultad al orinar, la hematuria y el riesgo incrementado a infecciones del tracto urinario provocado por las “piedras” de ácido úrico, son señales de progresión si no se percibe y trata como es debido, siendo la insuficiencia renal crónica el resultado final de este desorden genético.

La artritis gotosa, el tofi y la gota son consecuencias del incremento del ácido úrico no tratado, de aparición más tardía.<sup>9-11</sup>

Otras manifestaciones como la anemia macrocítica, la atrofia testicular y los vómitos recurrentes sin causa aparente también forman parte de los desórdenes HPRT 1.<sup>12</sup>

El diagnóstico se establece en personas del sexo masculino, describiéndose excepcionalmente en mujeres - teniendo en cuenta que presenta un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X -, con evidencias clínicas y laboratorio de sobreproducción de ácido úrico, asociado a un grado variable de afectación neurológica y de conducta, antes mencionado, confirmándose al demostrar disminución de la actividad enzimática de HGPRT y variante patogénica en HPRT 1 por estudio genético molecular. Sin embargo, no siempre se encuentran disponibles los estudios bioquímicos y moleculares para esta enfermedad, por ello el método clínico y los estudios complementarios siguen jugando un papel protagónico en el diagnóstico médico.<sup>12,13</sup>

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otras afecciones que cursan con autoagresión - cuando está presente este signo - ej. Desórdenes de espectro autista, disautonomía familiar, condiciones psiquiátricas severas. Sin embargo, en etapas iniciales de la enfermedad, cuando no están presentes todos los signos o fenotipos más ligeros, el diagnóstico se hace más difícil.<sup>13</sup>

Como puede observarse, la familia del caso que se presenta en este estudio, muestra un clásico patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, en la que fallecieron tres varones en la segunda y tercera décadas de la vida por insuficiencia renal crónica de causa desconocida. La hiperuricemia y la litiasis renal estuvo presente en todos pero nunca la autoagresión. El propósito presenta hiperuricemia, artritis, anemia macrocítica, vómitos recurrentes sin causa aparente, conducta agresiva con algunos familiares pero nunca autoagresión, manifestaciones frecuentes en los desórdenes HPRT 1. Hasta el momento no ha presentado litiasis u otras señales de afectación renal. La epilepsia aunque menos descrita, también puede estar presente en la tercera parte de los casos.<sup>13,14</sup>

A pesar de no contar con estudios bioquímicos ni genéticos que demuestren afectación de la actividad enzimática y mutaciones en HPRT1, este caso presenta criterios clínicos y de laboratorios suficientes para plantear el diagnóstico de variante neurológica del SLN, o sea una forma intermedia, con manifestaciones similares a la forma clásica, pero menos severa, sin autoagresión. Ver Tabla 1.<sup>14</sup>

Otro aspecto de interés y que a su vez apoya el diagnóstico, es la respuesta positiva que tuvo el paciente al realizar modificaciones restrictivas de ácido úrico en la dieta, logrando controlar la hiperuricemia, los vómitos inexplicables, la agresividad y las convulsiones que tanto afectaron su calidad de vida.<sup>15</sup>

Por ello sugerimos mantener seguimiento mensual en consulta multidisciplinaria a este paciente, con el propósito de lograr el control metabólico de esta enfermedad progresiva, de pronóstico reservado, pero sin lugar a dudas, con mejor calidad de vida.

## Conclusiones

Se presentó un paciente de 12 años, con epilepsia de difícil control, vómitos recurrentes, artritis, hiperuricemia y anemia macrocítica, como principales manifestaciones, en quien se realizó el diagnóstico clínico y laboratorio de variante neurológica del Síndrome Lesch Nyhan. Se brindó asesoramiento genético a la familia con fines preventivos. Se mantiene seguimiento en consulta multidisciplinaria de

errores innatos del metabolismo de la provincia para lograr el control metabólico de esta enfermedad, en aras de mejorar su calidad de vida

## Referencias Bibliográficas

- 1- Madeo A, Di Rocco M, Brasier A, Bahi Buisson N, De Lonlay P, Ceballos Picot I. Clinical, biochemical and genetic characteristics of a cohort of 101 French and Italian patients with HPRT deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 127: 147 – 157, 2019.
- 2- Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ, Visser JE, Schretlen DJ, Verdu A. Brain Lesch-Nyhan syndrome and its variants: examining the behavioral and neurocognitive phenotype. *Curr Opin Psychiatry.* 2018 Mar;31(2):96-102.
- 3- Attenuated variants of Lesch Nyhan disease.. 2010 Mar;133:671-89.
- 4- Bozano A, Schiaffino A, Spessa A, Valeriani F, Mancinelli R, Micheli V, Dolcetta D. et al. Description of the Lesch-Nyhan neurobehavioral disorder and its management through participant observation of three young individuals. *JIMD Rep.* 2020 Feb 18;52(1):63-71.
- 5- R J Torres 1 , M G Garcia, J G Puig. Partial HPRT deficiency phenotype and incomplete splicing mutation. 2010 Jun;29(4-6):295-300.
- 6- Radhika Sampat , Rong Fu, Laura E Larovere, Rosa J Torres, Irene Ceballos-Picot, Michel Fischbach, Raquel de Kremer, David J Schretlen, Juan Garcia Puig, H A Jinnah. Mechanisms for phenotypic variation in Lesch-Nyhan disease and its variants. . 2011 Jan;129(1):71-8.
- 7- Rong Fu , Chung-Jen Chen , H A Jinnah . Genotypic and phenotypic spectrum in attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. . 2014 Aug;112(4):280-5.
- 8- Allan Bayat , Mette Christensen, Flemming Wibrand, Morten Duno, Allan Lund. Mild Lesch-Nyhan Disease in a Boy with a Null Mutation in HPRT1: An Exception to the Known Genotype-Phenotype Correlation. 2015;18:135-7.
- 9- Rong Fu , Irene Ceballos-Picot, Rosa J Torres, Laura E Larovere, Yasukazu Yamada, Khue V Nguyen, Madhuri Hegde, Jasper E Visser, David J Schretlen, William L Nyhan, Juan G Puig, Patrick J O'Neill, H A Jinnah, Lesch-Nyhan Disease International Study Group. Genotype-phenotype correlations in neurogenetics: Lesch-Nyhan disease as a model disorder. 2014 May;137(Pt 5):1282-303.
- 10- Ceballos-Picot I, Auge F, Fu R, Olivier-Bandini A, Cahu J, Chabrol B, Aral B, de Martinville B, Lecain JP, Jinnah HA. Phenotypic variation among seven members of one family with deficiency of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase. *Mol Genet Metab.* 2013;110:268–74. [[PMC free article: PMC3830450](#)]
- 11- Rong Fu 1 , Irene Ceballos-Picot, Rosa J Torres, Laura E Larovere, Yasukazu Yamada, Khue V Nguyen, Madhuri Hegde, Jasper E Visser, David J Schretlen, William L Nyhan, Juan G Puig, Patrick J O'Neill, H A Jinnah, Lesch-Nyhan Disease International Study Group. Genotype-phenotype correlations in neurogenetics: Lesch-Nyhan disease as a model disorder. 2014 May;137(Pt 5):1282-303.
- 12- Cakmakli HF, Torres RJ, Menendez A, Yalcin-Cakmakli G, Porter CC, Puig JG, Jinnah HA. Macrocytic anemia in Lesch-Nyhan disease and its variants. *Genet Med.* 2019;21:353–60. [[PMC free article: PMC6281870](#)]
- 13- Noha F Minshawi 1 , Sarah Hurwitz, Danielle Morriss, Christopher J McDougle. Multidisciplinary assessment and treatment of self-injurious behavior in autism spectrum

disorder and intellectual disability: integration of psychological and biological theory and approach. 2015 Jun;45(6):1541-68.

14- Lesch Nyhan Syndrome. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=lesch+nyhan+syndrome/300322>

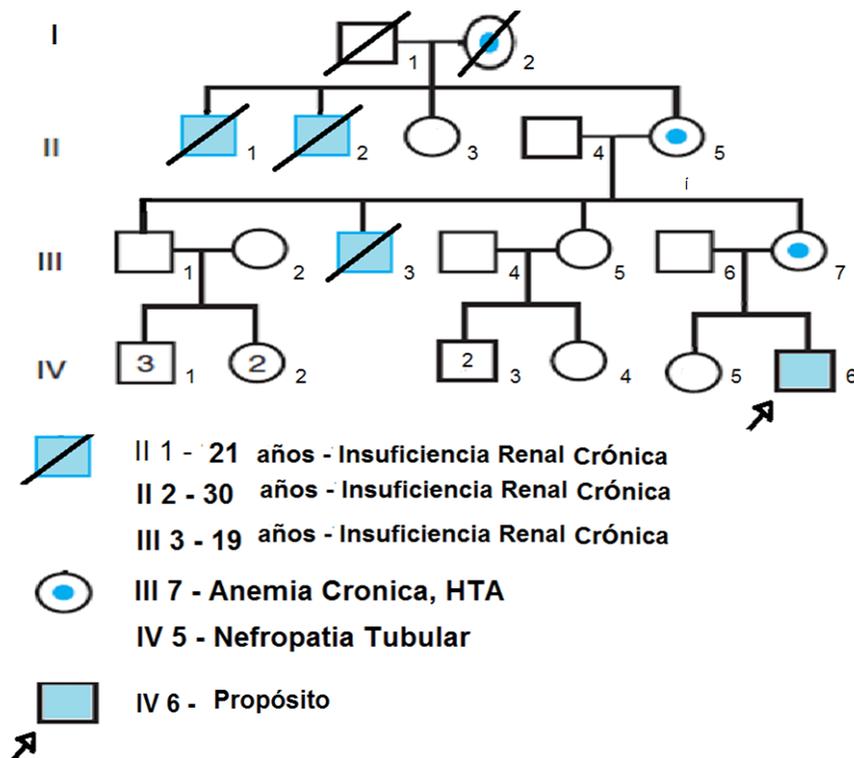
15- Hyder AJ. HPRT 1 disorders. 2000 Sep 25 [Updated 2020 Aug 6].

In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1149/>

Anexo 1: Familia integrada por 4 generaciones. Muestra 3 varones jóvenes fallecidos por Insuficiencia Renal Crónica y propósito afectado por Variante Neurológica del SLN.

Familia de IV generaciones con variante neurológica del síndrome Lesch Nyhan



Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.

Nota: No existen conflictos de intereses.

