

FISIOPATOLOGIA DE LAS MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS Y CONDUCTUALES A TRAVES DE LA AUSENCIA DE LA ENZIMA HIPOXANTINA-GUANINA FOSFORRIBOSILTRANSFERASA CAUSANTE DEL SINDROME DE LESCH-NYHAN

INTRODUCCION

El síndrome de lesch-nyhan es un trastorno hereditario que afecta principalmente a los hombres por la mutación de un gen presente en el cromosoma X el cual provoca una alteración total en el metabolismo de las purinas debido a la ausencia total de la enzima hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HPRT) lo cual provoca una elevada excreción de ácido úrico en el individuo que generalmente esta asociado a hiperucemia y que se acompaña de graves alteraciones neurológicas las cuales causan retraso mental, espasticidad, parálisis cerebral entre otros. Para el diagnostico del SLN se observa el cuadro clínico presente el cual es la auto mutilación, ya que es el rasgo más característico de esta enfermedad, y la hiperucemia la constante bioquímica.

Generalmente debido a los altos niveles de ácido úrico presente se manifiesta en la persona la enfermedad llamada gota, que es la acumulación de cristales de ácido úrico en las articulaciones provocando consigo un excesivo dolor. Hasta el momento no se conocen las causas específicas que llevan a la conducta automutilante aunque se ha evidenciado que la deficiencia de la HPRT puede causar lesiones en el sistema dopaminérgico originando hipersensibilidad a los transmisores de dopamina las cuales podrían ser causantes del comportamiento automutilante característico del SLN

sintomas neurológicos	grupo 1	grupo 2	grupo 3	grupo 4
afectación neurológica	ausente	moderada	severa	lesch-nyhan clásico
retraso psicomotor	ausente	discreto	evidente	grave
espasticidad e hipertonia	ausente	leve	moderada	grave
movimientos involuntarios	ausente	frecuente pero de escasa intensidad, no impide el cuidado personal	frecuentes, cuidado personal muy difícil	constante, impiden el cuidado personal
deambulación	normal	solo pero con dificultad	con ayuda	silla de ruedas
actividades diarias	independiente	puede valerse por si solo	necesita ayuda constante	totalmente dependiente

TERAPIA GENICA: SINDROME DE LESH-NYHAN

INVESTIGACION ACERCA DE LAS CAUSAS Y EFECTOS QUE PRODUCE LA AUSENCIA DE LA ENZIMA HIPOXANTINA GUANINA FOSFORRIBOSIL TRANSFERASA

BIBLIOGRAFIA

<http://www.zonamedica.com.ar/atlasosteoarticular/gota/pag7.18.htm>

http://www.iqb.es/monografia/sindromes/s013_01.htm

http://iier.isciii.es/er/prg/er_bus2.asp?cod_enf=1584

http://ceril.cl/sindrome_L_N.htm

<http://www.revneurol.com/>

http://www.biopsicologia.net/fichas/page_7439.html

<http://www3.usal.es/~dbbm/modmol/modmol06/mm06t01.htm>

http://www.biopsicologia.net/fichas/page_7483.html

Causas genéticas de síndrome de Lesch–Nyhan.

El SLN es un trastorno hereditario que corresponde a un defecto genético rece–

Sivo que esta ligado al cromosoma X (por este motivo se observa en hombres y no en mujeres siendo estas asintomaticas cuando presentan la enfermedad)

Este cromosoma en su brazo largo en la región XG26 presenta el gen HPRT el cual codifica para la enzima hipoxantina guaninafosforribosiltransferasa la cual es la encargada de metabolizar la hipoxantina en inosina–5–mono fosfato.

Cuando una persona manifiesta alguna mutación específicamente en la base 40114 cambiando una guanina por una timina dando origen a una alteración en el RNAm ocasionando la ausencia total de la HGPT impidiendo que se metabolise la hipoxantina en inosina y así provocar que la persona excrete en un altísimo nivel el ácido úrico.

En el 1º año manifiestan espasticidad en las extremidades y movimientos atetoides en los brazos.

En el 2º y 3º año comienzan a manifestar la auto mutilación que consiste en morderse los labios, dedos de manos y pies con un incremento en la espastici–dad. El cuadro clínico se agrava a medida que pasan los años y aumenta el retraso psicomotor, la disfunción.

En el área neurológica se manifiesta dramáticamente la necesidad compulsiva de la auto mutilación llegando a golpearse la cabeza, mutilarse dedos, labios y un avance mayor de la deficiencia mental.

Se ha tratado este síndrome con alopuri–

nol el cual ayuda a bajar los niveles de ácido úrico pero aun así no se manifiestan mejorías en los daños neurológicos.

Los valores normales de ácido úrico en un niño son de 18 mg/kg/día comparado con un paciente que tiene el SLN que excretan 40–69 mg/kg/día. Esto generalmente acarrea con una enfermedad llamada gota la cual consiste en que el exceso de ácido úrico forma cristales y estos se depositan en las articulaciones provocando una gran inflamación junto a mucho dolor

En esta tabla se comparan los diferentes grados del daño neurológico de personas con deficiencia de HGPR

mostrándose claramente que los pacientes con SLN manifiestan el mayor deterioro a nivel neurológico.

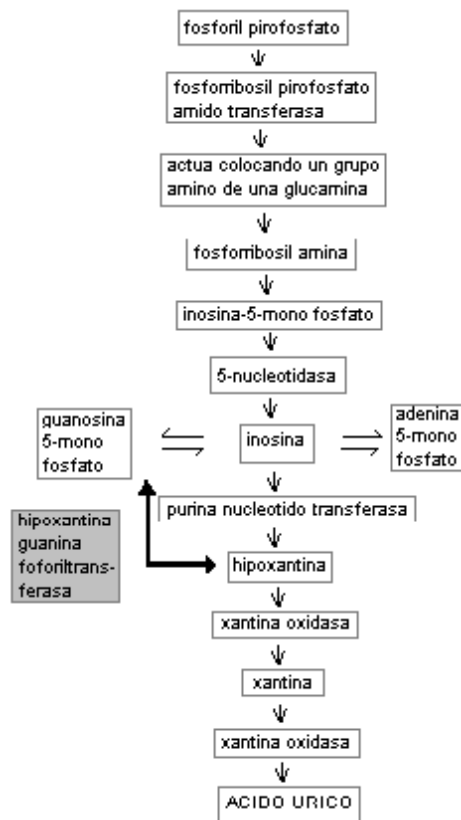
ALTERACION EN EL PROCESO METABOLICO DE LAS PURINAS.

Cuando no se manifiesta ninguna mutación en el cromosoma X y esta la presencia de la HGPRT podemos ver un proceso metabólico de las purinas totalmente normal, produciendo niveles normales de ácido úrico. Pero cuando se manifiesta la carencia total de esta enzima

Cuadro clínico.

Los niños al nacer no manifiestan ninguna señal neurológica que lleven a pensar que tiene esta enfermedad.

Entre los 3 a 6 meses se hace notable el retraso en el desarrollo.



Proceso metabólico de las purinas. Marcado con negro la vía en la que actúa la HGPRT

Se puede apreciar claramente una gran alteración de este proceso, la hipoxantina ya no es metabolizada a inosina-5-monofosfato en este caso toda la hipoxantina se metaboliza a xantina interviniendo aquí la enzima xantina oxidasa para terminar en una gran excreción de AU en niveles mucho más altos que los normales, lo que desencadena la presencia de hiperurcemia que corresponde a la eliminación en gran cantidad de AU en el organismo del paciente

DAÑOS NEUROLÓGICOS

En humanos, ratas, monos se ha podido ver que la mayor actividad de la HGPRT se manifiesta en el cerebro, fundamentalmente en los ganglios basales; los pacientes que manifiestan gota primaria excretando una gran cantidad de ácido úrico y así mismo una gran cantidad de productos de degradación de las purinas (hipoxantina, xantina, AU) no manifiestan daños neurológicos en el sistema nervioso central adulto pero si

debe serlo para un SNC en desarrollo.

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

ESTUDIOS DE HIPERSENSIBILIDAD A LA DOPAMINA.

En 1981 se hicieron diferentes estudios al sistema **dopaminérgico** en las autopsias realizadas a 3 cerebros de pacientes con SLN, y se determinaron los niveles de **ácido homovanílico** y **dopadecarboxilasa** en los ganglios basales dando como resultado una disminución del -33% en el **núcleo caudado**, un -11% en el **putamen** y un 71% en la **sustancia negra**; esto reafirmó la hipótesis de que las lesiones son de índole funcional más que estructural.

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

Cuando se trató a pacientes con SLN con antagonistas de los receptores de la dopamina se pudo apreciar una mejoría en el comportamiento automutilante; este hecho evidenció una hipersensibilidad a la dopamina en los pacientes con SLN.

Al administrar un agonista del receptor de la dopamina estos ratones evidenciaron un claro comportamiento automutilante lo que llevó a establecer una relación entre el sistema dopaminérgico y el SLN. Todo esto llevó a confirmar que la carencia de HGPRT en etapas del desarrollo causan lesiones en el sistema dopaminérgico originando si una hipersensibilidad a la dopamina la cual podría ser responsable de la auto mutilación.

HIPOTESIS.

El síndrome de Lesch-Nyhan (SLN) se caracteriza principalmente por el comportamiento automutilante que manifiestan los pacientes. Este comportamiento no tiene una explicación establecida ya que aunque su constante bio-química sea la hiperuricemia, se ha demostrado que al tratar a los pacientes con alopurinol los niveles de AU bajan considerablemente pero sin manifestar mejora en el aspecto neurológico. Tras varios estudios al sistema dopaminérgico en animales y en autopsias se llega a la hipótesis de que la causa responsable sea una disfunción en los ganglios basales y en el sistema dopaminérgico ya que se después de estudios neuroquímicos se hallará una disminución de un 60% a un 90% en el contenido de dopamina en estos ganglios, junto con que se descubriera una reducción significativa de los transportes de dopamina y una captación de (18F) Fluorodopa. Todo esto apoya la hipótesis que el síndrome de Lesch-Nyhan sea causa de un problema en los ganglios basales y el sistema dopaminérgico en etapas tempranas del desarrollo.

CONCLUSION

El SLN es un trastorno del metabolismo de las purinas el cual es causado por la ausencia de la HGPRT por motivo de una mutación en el cromosoma X. La falta de HGPRT ocasiona una excesiva excreción de AU ya que esta enzima es la que metaboliza hipoxantina a inosina y al no estar presente toda la hipoxantina se metaboliza a xantina para luego transformarse a AU. Al tratar a los pacientes con alopurinol se bajan los niveles de AU pero no disminuían los trastornos neurológicos y luego de diferentes investigaciones en el cerebro de rata y en autopsias a personas con SLN se llegó a la hipótesis de que existe una estrecha relación entre el SLN y el sistema dopaminérgico y las glándulas basales.

ESTUDIOS EN ANIMALES

Por lo difícil que es analizar el cerebro humano con SLN mientras el paciente está vivo, se ha hecho

imprescindible tener un modelo en animales para poder estudiar la fisiopatología del trastorno

Neurológico. El modelo mas usado es la rata a la cual se le causa una alteración en el sistema dopaminergico en la etapa neonatal, luego las ratas manifiestan tras-tornos del comportamiento(agresividad)y deficiencia en el control motor fino, luego