

## SÍNDROME DE LESCH-NYHAN EN GEMELOS DICIGÓTICOS

ROCIO V. GARCIA<sup>1</sup>, NORMA SPECOLA<sup>2</sup>, PAULA IVAROLA<sup>1</sup>, ROBERTO CARABALLO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires,

<sup>2</sup>Unidad de Metabolismo, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Rocio Garcia, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** rociogarcia.neuro@gmail.com

**Recibido:** 4-IX-2024

**Aceptado:** 25-XI-2024

### Resumen

El síndrome de Lesch-Nyhan (SLN) es un defecto congénito del metabolismo de las purinas generado por el déficit de la enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa, de herencia ligada al cromosoma X, con una prevalencia de 1 en 2 millones de personas. Al momento, existen escasas comunicaciones en la bibliografía internacional acerca de gemelos con esta enfermedad.

El objetivo de este trabajo es reportar el caso de gemelos con SLN y describir el manejo clínico y terapéutico. Presentamos el caso de dos gemelares dicigóticos de 10 años, que iniciaron con retraso global del desarrollo, nefrolitiasis, que evolucionaron con distonías y automutilación. La sospecha diagnóstica surgió ante el retraso del desarrollo motor, asociado a distonías e hiperuricemia en ambos pacientes, al igual que en la mayoría de los casos publicados, confirmando con la medición de la actividad enzimática indetectable.

En cuanto a los esquemas terapéuticos, recibieron múltiples planes, incluso la extracción de piezas dentarias y medidas de sujeción para evitar lesiones de mayor gravedad. Estos casos reflejan que el retraso madurativo en varones, asociado a hiperuricemia, debe orientarnos al diagnóstico de SLN, el cual debe ser confirmado con medición de actividad enzimática.

**Palabras clave:** automutilación, distonía, hiperuricemia, hipotonía, retraso del desarrollo, síndrome de Lesch-Nyhan

### Abstract

*Lesch-Nyhan syndrome in dizygotic twins*

Lesch-Nyhan syndrome is an inborn error of purine metabolism caused by deficiency of the enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase, with X-linked inheritance. At present, there are a few cases available in the international literature of twins with this condition. The object of this publication is to report the case of two twins with Lesch-Nyhan syndrome and to describe the clinical and therapeutic management. We present two dizygotic 10-year-old twins, with global developmental delay and nephrolithiasis, who developed dystonia and self-mutilation. The diagnosis was suspected due to the developmental delay associated with dystonia and hyperuricemia in two male patients, as in most of these patients. It was confirmed with the measurement of enzymatic activity, being undetectable. They required multiple therapeutic schemes, including extraction of teeth and restraint measures to avoid major injuries.

**Key words:** self-mutilation, dystonia, hyperuricemia, hypotonia, developmental delay, Lesch-Nyhan syndrome

El síndrome de Lesch-Nyhan (SLN) es un defecto congénito del metabolismo de las purinas, generado por la deficiencia de la enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa

(HPRT), de herencia ligada al cromosoma X<sup>1</sup>. La descripción de esta patología se realizó por primera vez en 1964 por Michael Lesch y William Nyhan<sup>2</sup>. La incidencia es de 0.18 por 100 000 nacidos vivos, con una prevalencia de 1 en 2 millones de personas<sup>3</sup>. Afecta predominantemente a varones, y las mujeres son portadoras asintomáticas<sup>4</sup>.

El déficit enzimático determina un aumento en la síntesis de las purinas, lo cual lleva a la hiperuricemia, generando complicaciones renales y articulares. En cuanto a las manifestaciones neurológicas que este grupo de pacientes pueden presentar, las alteraciones del comportamiento, el trastorno cognitivo, la conducta autolesiva y las distonías son las manifestaciones más graves y discapacitantes<sup>5</sup>. Si bien aún no se conoce el mecanismo por el cual se desarrollan los signos clínicos neurológicos, se ha demostrado que el sistema dopaminérgico es el que se encuentra implicado en la génesis de esta clínica<sup>6</sup>.

Al momento, existen escasas comunicaciones en la bibliografía internacional acerca de gemelos con esta enfermedad, es por ello que en este trabajo reportamos el caso de dos gemelos dicigóticos con SLN, y describimos el manejo clínico y terapéutico implementado.

Se realizó revisión de historias clínicas de dos pacientes gemelos, con SLN atendidos en Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan y el Hospital de Niños Sor María Ludovica.

### Caso clínico

Presentamos el caso de dos hermanos gemelares dicigóticos de 10 años de edad, productos de la primera gesta de una pareja no consanguínea sana, sin antecedentes heredofamiliares de relevancia. Nacidos a término, uno de ellos presentó diagnóstico de parálisis cerebral de origen perinatal debido a hipoxia con requerimiento de oxigenoterapia durante 48 horas. A los 6 meses de vida fueron evaluados por retraso de pautas del desarrollo a predominio motor, con falta de sostén cefálico y del lenguaje. A los 8 meses agregaron distonías graves generalizadas, con mayor compromiso de extremidades, tanto superiores como inferiores, y tronco. Esto último les ocasionaba dificultad para alimentarse y episodios de ahogos.

A los 2 años de vida mostraron conductas autoagresivas, como mutilaciones en labios y mejillas, particularmente en uno de los pacientes (Fig. 1), y heridas en manos, en el otro (Fig. 2). El hemograma, hepatograma,

**Figura 1** | Paciente (gemelar 1) con síndrome de Lesch-Nyhan, con lesiones en labio producto de autolesión



**Figura 2** | Paciente (gemelar 2) con diagnóstico de síndrome de Lesch-Nyhan, con excoriaciones en mano producto de autolesión



medio interno, glucemia, perfil tiroideo y las serologías para citomegalovirus, rubéola, toxoplasmosis y Chagas, resultaron negativos. También se realizaron estudios de cariotipo, con resultado normal.

Dentro de los resultados obtenidos, se recibieron niveles elevados de ácido úrico en suero, determinado

mediante método enzimático colorimétrico, 6.4 mg/dL (rango de referencia 2.0 - 5.5 mg/dL), con marcado incremento en la excreción urinaria de ácido úrico, hipoxantina y xantina. Para la confirmación diagnóstica se solicitó medición de actividad enzimática de la enzima HPRT mediante ensayo en eritrocitos, con resultado menor a 1 nmol/h/mg Hb (confirmado en *Purine Laboratory, Guy's Hospital*, Londres, rango de referencia: 2.0 - 2.9 nmol/h/mg Hb). En cuanto a las imágenes realizadas antes del año de vida, se constató nefrolitiasis bilateral en las ecografías de ambos pacientes.

Ambos pacientes evolucionaron con parálisis espástica-distónica y retraso global del desarrollo grave con falta de sostén cefálico y sedestación, requiriendo silla con sostén postural para traslado, falta de lenguaje expresivo, desnutrición crónica marcada, distonías de difícil control y graves dificultades en la alimentación (con exacerbación ante situaciones de estrés) asociando lesiones por automutilación en labios que requirieron extracción de piezas dentarias. Presentaron cuadros respiratorios broncoobstructivos que motivaron internaciones en numerosas oportunidades.

A los 5 años de edad, uno de los pacientes requirió consulta en departamento de emergencias por eventos paroxísticos caracterizados por hiperextensión generalizada, quejido y cianosis de breve duración. Se realizaron estudios de electroencefalograma (EEG) y video-EEG, en los cuales no se evidenciaron focos ni paroxismos, por lo que se asumieron como crisis distónicas.

Como tratamiento, recibieron numerosos esquemas terapéuticos con regular respuesta. Inicialmente recibieron clonazepam y levomepromazina para el manejo del trastorno conductual, con escasa mejoría por lo que se adicionó risperidona. Respecto del manejo de las distonías, se inició con diazepam y baclofeno, y posteriormente, se agregó tetrabenacina. Por otro lado, se incluyó allopurinol para el control de la hiperuricemia.

Los pacientes fueron valorados por última vez a los 10 años de vida, persistiendo con trastorno conductual grave y distonías de difícil control. El esquema terapéutico de ese momento era clonazepam, levomepromazina, risperidona y tetrabenacina.

Se obtuvo el consentimiento informado de los tutores para la publicación de este reporte.

## Discusión

El síndrome de Lesch-Nyhan es un error congénito del metabolismo de las purinas en el que la actividad de la hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HPRT, EC 2.4.2.8) es deficiente<sup>1,3,4</sup>. El fenotipo clásico, se caracteriza por

retraso en el desarrollo, movimientos involuntarios y comportamiento autolesivo, junto con hiperuricemia, uricosuria y los efectos del exceso de ácido úrico en los tejidos renales, articulares y otros<sup>6,7</sup>. El gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, en Xq26<sup>8</sup>. El patrón de herencia es recesivo ligado al cromosoma X, por lo que la enfermedad afecta preferentemente a varones<sup>8</sup>.

El caso de gemelos dicigóticos de este trabajo, ambos afectados, difiere del de De Gregorio y col., quienes comunicaron dos gemelas monocigotas, una de ellas sana<sup>8</sup>. A su vez, existen otros casos familiares, como el publicado por Smith y col., quienes evaluaron dos gemelos masculinos que, al igual que uno de nuestros pacientes, fueron diagnosticados de parálisis cerebral por su retraso del desarrollo; con el inicio de conductas autolesivas, a los 4 años de edad y finalmente se arribó al diagnóstico de SLN mediante estudio molecular<sup>9</sup>.

En cuanto a la evolución clínica de nuestros pacientes, ambos evidenciaron hipotonía y retraso global del desarrollo desde los 6 meses de edad, lo cual es coincidente con la literatura internacional, que describe que la edad al momento del diagnóstico va desde los 2 meses hasta los 9 años, siendo la hipotonía la primera manifestación clínica<sup>4,5,7</sup>. Nuestros casos, desarrollaron distonía a los 8 meses de vida, que constituye la manifestación extrapiramidal más frecuente, presentándose principalmente como distonía de intención y con exacerbación ante el estrés<sup>7,10</sup>. A los 2 años de vida mostraron automutilación, el síntoma característico del síndrome, que fue más notorio en uno de nuestros pacientes. Este síntoma suele ser más tardío, por lo cual debe sospecharse el síndrome antes de su aparición<sup>7</sup>. Otras manifestaciones características iniciales suelen ser los síntomas renales como nefrolitiasis<sup>7,10</sup>, que en los pacientes descritos en este estudio se detectó en forma temprana, desde el primer año de vida.

La sospecha diagnóstica en nuestros pacientes se estableció por la clínica y laboratorio, y se confirmó con la actividad enzimática en eritrocitos indetectable. No requirieron resonancia magnética para arribar al diagnóstico, al igual que otros casos comunicados. Es de destacar que este estudio puede ser normal o mostrar hallazgos no específicos<sup>11</sup>.

Otra diferencia a resaltar entre ambos pacientes fue que uno de ellos requirió internaciones en varias oportunidades por eventos paroxísmicos, con diagnóstico final de crisis distónicas, luego de descartarse epilepsia. Esta última, es una comorbilidad poco frecuente en pacientes con SLN (2-3% de los casos), la cual generalmente se manifiesta con crisis tónico-clónico generalizadas, estatus epiléptico o espasmos<sup>12</sup>.

En cuanto al tratamiento, nuestros pacientes no recibieron levodopa ya que en esta patología no siempre es exitoso para las distonías; otros fármacos de uso habitual son bromocriptina, tetrabenazina, benzodiazepinas, baclofeno<sup>3,7,13</sup>.

Entre las limitaciones en este trabajo se menciona la falta de disponibilidad del estudio genético molecular al momento del diagnóstico.

Nuestro trabajo demuestra que, aun sin contar con los estudios moleculares, la determinación del ácido úrico entre los estudios iniciales en pacientes masculinos con retraso del desarrollo e hipotonía, orienta el diagnóstico precoz de SLN. Si bien el síntoma patognomónico es la conducta autolesiva, podría presentarse en forma tardía y demorar el diagnóstico de esta entidad.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. de Gemmis P, Anesi L, Lorenzetto E, et al. Analysis of the HPRT1 gene in 35 Italian Lesch-Nyhan families: 45 patients and 77 potential female carriers. *Mutat Res* 2010; 692: 1-5.
2. Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 1964; 36: 561-70.
3. McCarthy GT, Green EM, Ogunbona O, et al. A population study of Lesch-Nyhan disease in the UK. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 34-9.
4. Bell S, Kolobova I, Crapper L, Ernst C. Lesch-Nyhan syndrome: models, theories, and therapies. *Mol Syndromol* 2016; 7: 302-11.
5. Harris JC. Lesch-Nyhan syndrome and its variants: examining the behavioral and neurocognitive phenotype. *Curr Opin Psychiatry* 2018; 31: 96-102.
6. Madeo A, Di Rocco M, Brassier 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* 2019; 127: 147-57.
7. Jinnah HA, Visser JE, Harris JC, et al. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain* 2006; 129: 1201-17.
8. De Gregorio L, Jinnah HA, Harris JC, et al. Lesch-Nyhan disease in a female with a clinically normal monozygotic twin. *Mol Genet Metab* 2005; 8: 70-7.
9. Smith BM, Cutilli BJ, Fedele M. Lesch-Nyhan syndrome. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 317-8.
10. Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 48.
11. Nanagiri A, Shabbir N. Lesch-Nyhan Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
12. Roza E, Baloi AD, Plaiasu V, Teleanu RI. The role of video-EEG monitoring in Lesch-Nyhan syndrome. *Maedica (Bucur)* 2023; 18: 348-51.
13. Krajewski O, Opiełka M, Urbanowicz K, et al. Management of neurological symptoms in Lesch-Nyhan disease: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2024; 165: 105847.