

Trastornos hereditarios del metabolismo de las pirimidinas y las purinas asociados a discapacidad intelectual

José Henry Osorio¹
Dulcinea Osorio²
Juan Carlos Castro³

Resumen

Objetivo: Actualizar al lector en los trastornos hereditarios del metabolismo de pirimidinas y las purinas relacionadas con discapacidad intelectual. **Materiales y métodos:** Se analizó la literatura disponible de los últimos 60 años en las bases de datos BBCS-LILACS, PubMed, IB-PsycINFO, IB-SSCI, IB-SciELO, Scopus y Science Direct. Se seleccionaron 51 referencias, con base en la calidad de la evidencia presentada por las mismas. **Resultados:** Se obtuvo información pertinente relacionada con los objetivos propuestos en la presente revisión, por lo cual puede clasificarse en dos secciones a saber: alteraciones del metabolismo de las pirimidinas asociadas a retardo mental, alteraciones del metabolismo de las purinas asociadas a retardo mental. **Conclusión:** Los trastornos hereditarios del metabolismo de las purinas y pirimidinas son un grupo creciente de enfermedades, con las cuales el personal de la salud debe familiarizarse ante la necesidad de un abordaje clínico y de laboratorio específicos. Se hace necesario buscar la posible relación con este tipo de enfermedades en los pacientes que presenten retardo mental, con miras a ofrecer asesoría genética que beneficie a las familias de los pacientes que las sufren.

Palabras clave: errores innatos del metabolismo (EIM), retardo mental, purinas, pirimidinas.

Hereditary disorders of pyrimidines and purine metabolism associated with intellectual disability

Abstract

Objective: To update the reader on inherited disorders of pyrimidine and purine metabolism related to intellectual disability. **Materials and methods:** literature available from the past 60 years from BBCs-LILACS, PubMed, IB-PsycINFO, IB-FSS, IB-SciELO, Scopus, and Science Direct databases was analyzed, and 51 references were selected based on the quality of the evidence presented. **Results:** Relevant information related to the objectives proposed in this review was obtained, and therefore, it can be classified into two sections specifically: alterations in the metabolism of pyrimidines associated with mental retardation, alterations in the metabolism of purines related to mental retardation. **Conclusion:** Hereditary disorders of purines and pyrimidine metabolism are a growing group of diseases. Health personnel must become familiar to face the need for a specific clinical and laboratory approach. It is necessary to look for the possible relationship of this type of disease in patients with mental retardation, looking to offer genetic counseling that benefits the families of patients who suffer.

Key words: inborn errors of metabolism, mental retardation, purines, pyrimidine.

¹ Laboratorio de Investigación en Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Manizales. E-mail: jose.osorio_o@ucaldas.edu.co

 0000-0002-6875-3215. **Google Scholar**

² Clínica Psiquiátrica San Juan de Dios, Manizales, Colombia. E-mail: dulcineamd@gmail.com

 0000-0002-1657-4979 **Google Scholar**

³ Clínica Psiquiátrica San Juan de Dios, Manizales, Colombia. E-mail: juan.castro@ucaldas.edu.co

 0000-0002-2719-4904 **Google Scholar**

Introducción

Las enfermedades metabólicas hereditarias son un grupo de enfermedades genéticas determinadas por el bloqueo de un paso metabólico. La causa del bloqueo es la mutación de genes necesarios para la producción de enzimas específicas. El producto génico (enzima o coenzima), puede estar afectado cualitativa o cuantitativamente. El mecanismo de herencia en la gran mayoría de los casos, es autosómico recesivo, aunque se encuentran enfermedades de tipo autosómico dominante, y algunas enfermedades presentan herencia ligada al cromosoma X o alteraciones de tipo mitocondrial (1). Estas mutaciones dan origen a una modificación de la estructura de las proteínas, lo que origina desequilibrios bioquímicos importantes en el organismo, incluyendo el sistema nervioso, provocando un deterioro gradual de la salud o descompensaciones metabólicas que pueden causar incluso la muerte del paciente (2). Aunque la incidencia de cada una de estas enfermedades es baja, la creciente y continua descripción de múltiples enfermedades del metabolismo, hace que en conjunto no sean infrecuentes; aun así, se calcula que uno de cada 800 recién nacidos vivos nace con un error innato del metabolismo y el 50% de ellos desarrollan la enfermedad durante el período neonatal. Varios errores innatos del metabolismo (EIM) cursan clínicamente con discapacidad intelectual, definido como una discapacidad que se presenta antes de los 18 años, afectando las destrezas conceptuales, de adecuación y sociales, debido a limitaciones importantes de la conducta adaptativa y el funcionamiento intelectual. Dicho funcionamiento se mide por el coeficiente intelectual (CI) (escala de 1 a 100), siendo considerado como retardo mental un CI inferior a 70, dividido en cuatro grados de severidad (3, 4).

Las purinas y pirimidinas forman el ADN y el ARN, se incorporan a la célula vía exógena, en forma de nucleótidos y realizan diferentes funciones como la regulación del

metabolismo y funcionamiento de la célula, energía, conservación y transporte, formación de coenzimas y de intermediarios activos de fosfolípidos y en la regulación del metabolismo de los carbohidratos. Varias alteraciones enzimáticas en su metabolismo, se relacionan con discapacidad intelectual, y el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo de las purinas y pirimidinas es difícil. Existen factores que provocan la aparición de falsos positivos, entre ellos la administración de sulfonamidas y de medicamentos antiepilépticos (5). En aquellas enfermedades, en las que se produce una afectación del metabolismo de las pirimidinas y las purinas el diagnóstico se realiza utilizando orina como material de preferencia, ya que en este fluido biológico se acumulan determinados compuestos que no se detectan en condiciones normales. No obstante, en caso de no estar disponible se usa líquido cefalorraquídeo (LCR) o plasma, así como, leucocitos o fibroblastos (6). En el presente artículo de revisión analizamos la información disponible sobre el retardo mental que tiene como origen los errores hereditarios del metabolismo de las purinas y pirimidinas.

Métodos

Estrategia de búsqueda: Se realizó la búsqueda usando BBSC-LILACS, PubMed, IB-PsycINFO, IB-SSCI, IB-SciELO, Scopus y Science Direct, utilizando las dos primeras fases de la estrategia óptima de búsqueda según el *Handbook* de Cochrane (<http://www.cochrane-handbook.com>). Se utilizó el rastreo manual de referencias para completar la búsqueda. Se usaron como descriptores: metabolismo purinas, metabolismo pirimidinas, retardo mental.

Criterios de inclusión: se incluyeron ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones, reportes de casos, artículos clásicos y textos de libros. Se incluyeron artículos publicados sobre purinas y retardo mental, pirimidinas y retardo mental, metabolismo de purinas y pirimidinas. Se limitó la selección a los idiomas inglés o español.

Evaluación de la calidad: para evaluar la calidad

metodológica de la selección final de los estudios de usó la herramienta de Oxford Center of Evidence Based Medicine (<http://www.cebm.net>).

Resultados

Se identificaron 1212 referencias publicadas entre 1960 y 2016, de las cuales 198 fueron potencialmente relevantes después del cribado por título y resumen. El cribado del texto completo resultó en 51 referencias elegibles para la evaluación final de la calidad.

1. Alteraciones del metabolismo de las pirimidinas y discapacidad intelectual

El metabolismo de las pirimidinas comprende la síntesis de novo, así como el catabolismo y el reciclaje de dichos compuestos y sus precursores químicos (figura 1). Las alteraciones en el metabolismo de las pirimidinas conllevan diversas manifestaciones clínicas, de tipo neurológico, inmunológico, hematológico y renal (7); dentro de las enfermedades de estas

vías, se encuentran algunas no asociadas a retardo mental como son:

Deficiencia de uridina monofosfato sintasa (OMIM # 258900), (localización citogenética 3q21.2). Se conoce como aciduria orótica hereditaria, caracterizada por acumulación de ácido orótico, con manifestaciones clínicas como anemia megaloblástica, cristaluria orótica y nefropatía, malformaciones cardiacas, estrabismo e infecciones recurrentes (8, 9).

Deficiencia de timidina fosforilasa (OMIM # 603041), (localización citogenética 22q13.33). Conocida como Síndrome de depleción del DNA mitocondrial 1, o como encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), se caracteriza por polineuropatía, oftalmoplegía, leuco encefalopatía y pseudo-obstrucción intestinal (10). **Deficiencia de timidina kinasa (OMIM # 609560)**, (localización citogenética 16q21). Conocida como Síndrome-2 de depleción del DNA mitocondrial 2 (MTDPS2), se caracteriza por miopatía severa y depleción del ADN mitocondrial muscular (11).

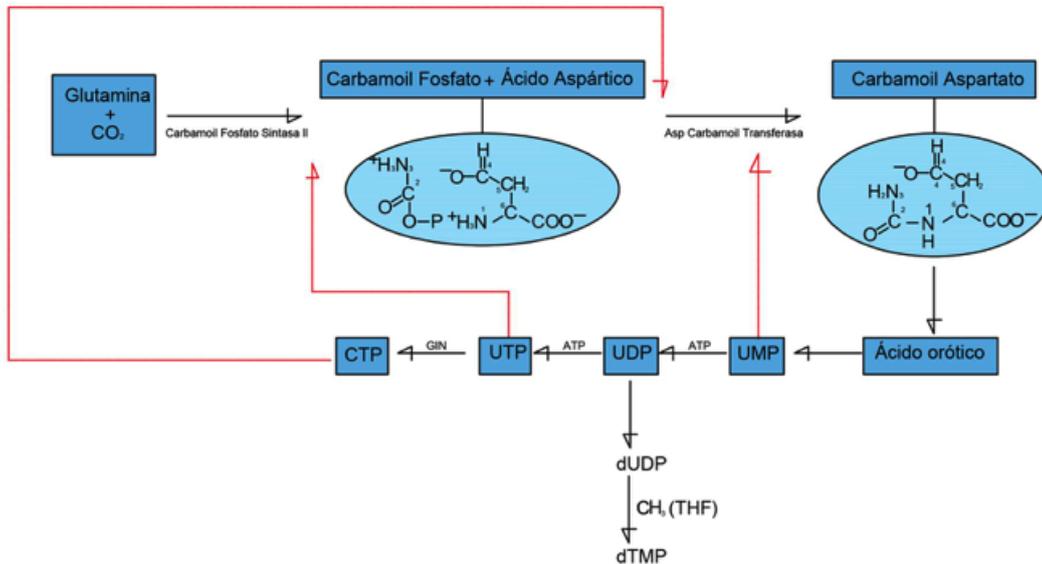


Figura 1. Metabolismo de las pirimidinas.

Deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa (OMIM # 266120), (localización citogenética 7p14.3). Es una enfermedad restringida solamente a los eritrocitos, con acumulación de nucleótidos de pirimidinas, generando anemia hemolítica (12). Deficiencia de timidina kinasa (OMIM # 609560), (localización citogenética 16q21). Conocida como Síndrome-2 de depleción del DNA mitocondrial 2 (MTDPS2), se caracteriza por miopatía severa y depleción del ADN mitocondrial muscular (11). Deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa (OMIM # 266120), (localización citogenética 7p14.3). Es una enfermedad restringida solamente a los eritrocitos, con acumulación de nucleótidos de pirimidinas, generando anemia hemolítica (12). Entre las enfermedades del metabolismo de las pirimidinas asociadas a retardo mental se encuentran:

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (OMIM # 274270), (localización citogenética 1p21.3). La dihidropirimidina deshidrogenasa es necesaria para el catabolismo de uracilo y timina en dihidrouracilo y dihidrotimina respectivamente, su deficiencia resulta en acumulación de uracilo y timina (13), presentando la forma infantil herencia autosómica recesiva, de la cual cerca de 40 mutaciones han sido descritas. La mutación más frecuente es en el sitio de empalme (*splicing*) spliceIVS14+1G>A. La que genera el salto de un exón completo (14). La forma adulta se caracteriza por alta sensibilidad al 5-fluorouracilo, siendo altamente tóxico en estos pacientes, con un 25% de heterocigotos para IVS14+1G>A (34). En la forma infantil donde la deficiencia es casi siempre completa, generalmente hay epilepsia, retardo mental y motor, hipertensión, hiperreflexia, retardo en el crecimiento, rasgos dismórficos y microcefalia, así como autismo; la severidad de la presentación es variable, presentándose incluso pacientes asintomáticos (15). La enfermedad en los adultos está relacionada con personas que reciben 5-fluorouracilo, un análogo de pirimidinas utilizado para el tratamiento de varios tipos de cáncer, tales como los de mama,

ovario o colon; se manifiesta por toxicidad severa, con profunda neutropenia, estomatitis, diarrea, síntomas neurológicos, tales como ataxia, parálisis y estupor (16). El diagnóstico por laboratorio se realiza mediante la determinación de los niveles de uracilo y timina. Los pacientes excretan uracilo en orina, entre 56-683 mmol/mol de creatinina, mientras que en los controles se observan valores entre 3-33 mmol/mol de creatinina. La excreción urinaria de timina oscila entre 7-439 mmol/mol de creatinina para los afectados, comparados con 0-4 mmol/mol de creatinina en controles normales (17). Los ensayos de actividad enzimática pueden ser realizados en fibroblastos, hígado y células sanguíneas, con excepción de los eritrocitos (18). No existe tratamiento para pacientes pediátricos, mientras que en los adultos los síntomas se resuelven discontinuando el uso de 5-fluorouracilo (16).

Deficiencia de dihidropirimidinas (OMIM #222748), (localización citogenética 8q22.3). La dihidropirimidina, se cataliza el clivaje de dihidrouracilo y dihidrotimina en ureidopropionato y ureidoisbutirato respectivamente. Los pacientes con la deficiencia excretan grandes cantidades de dihidrouracilo y dihidrotimina en la orina, presentando además bajos niveles del neurotransmisor alanina y una alta sensibilidad al 5-fluorouracilo con alta toxicidad por este compuesto (19). El defecto es de tipo autosómico recesivo y se encuentran varias presentaciones clínicas que van desde retardo psicomotor severo con epilepsia, rasgos dismórficos o microcefalia, hasta pacientes completamente asintomáticos. Los estudios de expresión enzimática requieren biopsia hepática, ya que los demás tejidos no poseen actividad dihidropirimidinas (20). Tales estudios no muestran diferencia significativa en la actividad residual para las mutaciones de individuos sintomáticos y asintomáticos (21). No existe tratamiento para la deficiencia y el pronóstico es incierto, puesto que los pacientes pueden recuperarse y desarrollarse física y mentalmente de manera normal, o presentar

neuro degeneración progresiva (22). ¿Qué tipos de mutaciones se han reportado? Deficiencia de Beta-Ureidopropionasa (OMIM # 613161), (localización citogenética 22q11.23). Es una deficiencia con herencia autosómica recesiva, que afecta la degradación de las pirimidinas. El fenotipo puede ir desde una forma neurológica severa, con retardo mental, y convulsiones, hasta pacientes con desarrollo neurológico normal. Se encuentran en orina, altos niveles de ácido ureido propiónico, también denominado

N-carbamil-alanina, así como de ácido ureido isobutírico, conocido como ácido N-carbamil-amino isobutírico (23, 24).

2. Alteraciones del metabolismo de las purinas y retardo mental

La figura 2 muestra el metabolismo de las purinas. De manera general, las deficiencias del metabolismo de las purinas se clasifican en tres grupos como son:

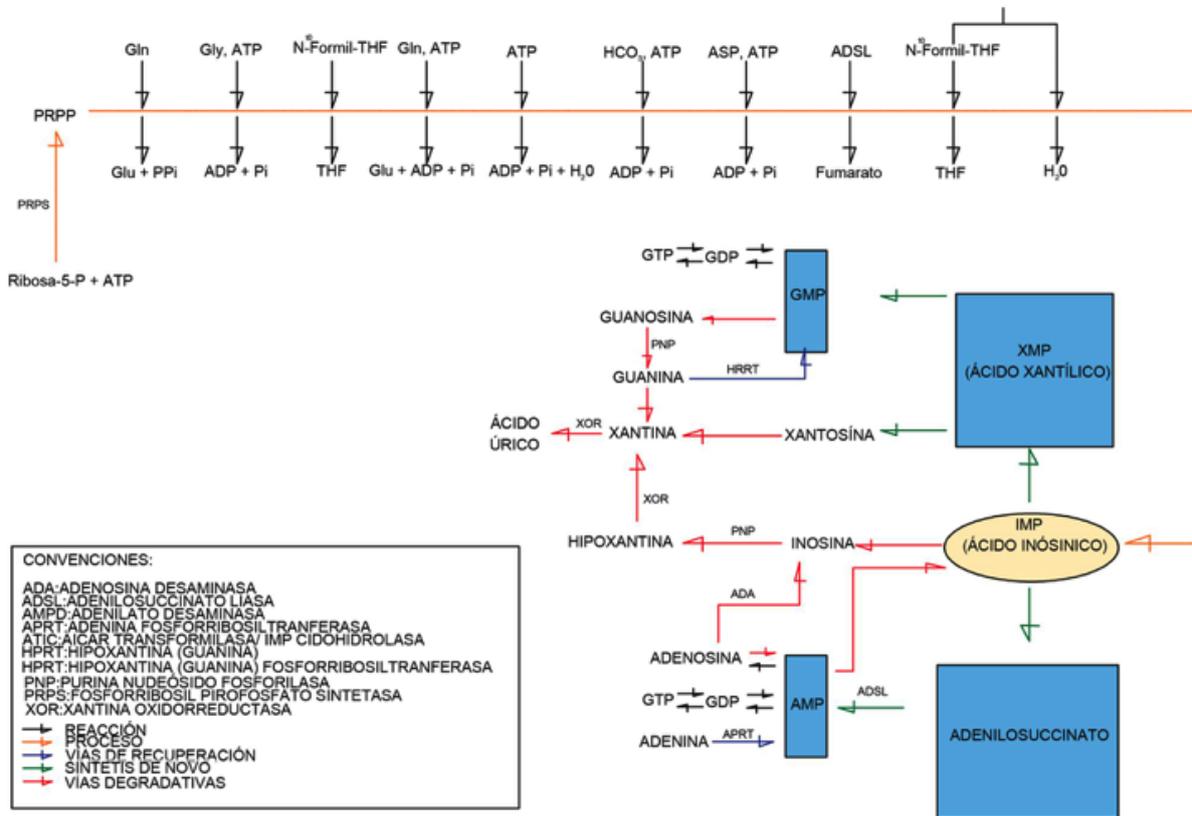


Figura 2. Metabolismo de las purinas.

1. Alteraciones de la vía de reciclaje de las purinas: deficiencia de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) y deficiencia de adenina fosforribosiltransferasa.
2. Deficiencia en la síntesis de nucleótidos de purina: super actividad de la fosforribosil pirofosfato sintetasa y deficiencia de la

- adenilosuccinasa.
3. Desordenes del catabolismo de las purinas: deficiencia de mioadenilato deaminasa, deficiencia de adenosina deaminasa, deficiencia de Purina nucleosidofosforilasa, deficiencia de xantina oxidasa.

Las alteraciones del metabolismo de las purinas que no cursan con retardo mental son:

Deficiencia de adenina fosforribosiltransferasa (OMIM # 614723), (localización citogenética 16q24.3). La adenina se acumula y se oxida a 2,8 dihidroxiadenina, la cual se precipita en el tracto urinario, causando problemas similares a la nefropatía por ácido úrico, manifestándose por cólicos renales, infecciones frecuentes y posteriormente falla renal (25).

Deficiencia de mioadenilato deaminasa (OMIM # 615511), (localización citogenética 1p13.2). Se caracteriza por presentar dolor muscular luego de hacer ejercicio, fatiga muscular, debilidad muscular, hipotonía en algunos pacientes y rabdomiolisis en algunos pacientes. Algunos pacientes pueden ser asintomáticos (26).

Deficiencia de adenosina deaminasa (OMIM # 102700), (localización citogenética 20q13.12). Caracterizada por alteraciones de tipo inmunológico tales como linfopenia y ausencia de células B, células T, células CD3, y de anticuerpos de respuesta específicos, lo que conlleva a infecciones oportunistas por hongos o virus. Además, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia idiopática y eosinofilia (27).

Deficiencia de xantina oxidasa (OMIM # 278300), (localización citogenética 2p23.1). Caracterizada por hidronefrosis, pielonefritis sintomática por cálculos de xantina, con hematuria, cólico renal e infección de vías urinarias (28).

Las enfermedades del metabolismo de las purinas asociadas a retardo mental son:

Deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) o síndrome de Lesch-Nyhan (OMIM # 300322), (localización citogenética Xq26.2-q26.3). Esta enfermedad, descrita por Lesch y Nyhan en 1964 (29, 30). Corresponde a una alteración genética del metabolismo de las purinas produciéndose un defecto en la enzima a

hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT). Las mutaciones causantes de la enfermedad se encuentran en el brazo largo del cromosoma X; por tal motivo, los hombres son generalmente afectados y las mujeres portadoras sin presencia de síntomas, salvo algunos casos de mujeres reportadas como sintomáticas, debido a sesgos en la inactivación del cromosoma X. La deficiencia puede ocasionar variaciones en la presentación de la enfermedad, como el caso del síndrome de Lesch-Nyhan clásico, que corresponde al déficit completo de HGPRT en donde se manifestarían todos los síntomas neurológicos; y por otro lado el síndrome de Kelley-Seegmiller, en donde el déficit es parcial, con variable presentación y escasas manifestaciones neurológicas asintomáticas (31).

El grado de deficiencia de esta enfermedad, y por lo tanto de las manifestaciones clínicas, varía con la mutación específica. Esta deficiencia resulta en un fallo en la vía del salvamento de hipoxantina y guanina, las cuales son degradadas entonces a ácido úrico. Adicionalmente, se presenta una disminución en los niveles de inositolmonofosfato y guanosilmonofosfato, lo cual lleva a un incremento en la conversión de 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) a 5-fosforribosilamina, lo que incrementa la producción de ácido úrico. La hiperuricemia predispone a la gota y a sus complicaciones. Los pacientes además pueden presentar disfunciones cognitivas y conductuales (32). La enfermedad usualmente se manifiesta entre los 3 y los 12 meses de vida, cuando se observan cristales color naranja (xantina) precipitados en la orina; posteriormente se observa compromiso del sistema nervioso central con retraso mental, parálisis cerebral espástica, movimientos involuntarios y conductas automutilatorias, particularmente mordidas. Luego, la hiperuricemia se manifiesta con síntomas de gota, tales como nefrolitiasis, nefropatía, gota, artritis y tofos. Es muy común encontrar casos de Lesch-Nyhan, con clínicas desde muy marcadas hasta muy leves, por lo que en ocasiones es difícil detectarlas. En algunos casos el paciente no muestra presencia de

conductas auto lesivas y goza de un buen estado cognitivo, pero puede presentar algún tipo de trastorno motor (33). Aunque las manifestaciones clínicas sean muy leves, el diagnóstico se basa en la deficiencia de la enzima.

El inicio del enfoque diagnóstico, luego de sospechar la posible presencia de la enfermedad, se basa en el análisis bioquímico que incluye exámenes generales como: creatinina, calcio, ácido úrico, ácido oxálico, fosfato, magnesio y citrato (34). El determinar elevación del ácido úrico en suero es el punto de partida para la solicitud de pruebas especiales con el fin de obtener el diagnóstico específico; sin embargo, algunos lactantes pueden presentar niveles de ácido úrico elevado secundario al aumento de su depuración renal. Otro hallazgo importante que indique una posible alteración en el metabolismo de las purinas es la alteración del índice ácido úrico-creatinina/urinaria (estos valores deben evaluarse con base en la edad del paciente); además, los niveles plasmáticos de urato, hipoxantina y xantina, se encuentran marcadamente elevados (35).

Para el diagnóstico prenatal del síndrome de Lesch-Nyhan se pueden obtener células amnióticas entre las semanas 15-18 de gestación, o células de vellosidades coriónicas entre las semanas 10-12 de gestación. Dichas muestras son procesadas y sometidas a ensayos enzimáticos de HPRT y análisis molecular de la mutación causante (36).

La disfunción del sistema nervioso central se puede manejar mediante el uso de carbamacepina, por tolerarse bien en tratamientos de larga duración, y gabapentina, un inhibidor de la GABA-transaminasa que disminuye la agresividad. También se recomienda la risperidona, capaz de disminuir la impulsividad, la hostilidad con ansiedad, la agitación y las estereotipias; la automutilación requiere medidas como la extracción de las piezas dentales. La hiperuricemia es manejada con una dieta baja en purinas y mediante el suministro de

allopurinol, un inhibidor de la xantina oxidada, la última enzima de la vía catabólica de las purinas, lo que previene la conversión de la hipoxantina acumulada en ácido úrico, ya que la hipoxantina es altamente soluble y puede ser excretada (37).

Déficit de adenilosuccinato liasa (OMIM # 103050), (localización citogenética 22q13.1). La deficiencia de esta enzima es un defecto autosómico recesivo en la vía de síntesis de novo de las purinas, caracterizado por la acumulación de succiniladenosina (S-Ado) y succinilaminoimidazol carboxamida ribósido (SAICA ribósido) en los fluidos corporales (38).

Esta enfermedad fue descubierta en 1984. En el primer caso reportado de esta enfermedad, el paciente se presentó con un retraso del desarrollo psicomotor e hipotonía, con una historia familiar y pruebas de laboratorio habituales negativas. La deficiencia enzimática se ha demostrado en tejidos como el riñón, hígado, pulmón y fibroblastos, aunque no en eritrocitos, granulocitos ni músculo esquelético. Esto demuestra la existencia de isoenzimas. Desde el punto de vista bioquímico se caracteriza por la acumulación de S-Ado y SAICA ribósido, derivados desfosforilados de los sustratos iniciales de la enzima. Ambos compuestos son indetectables en condiciones normales. Según Poveda Gutiérrez "Estudios de patogénesis de la enfermedad muestran que el SAICA ribósido inhibe la glucólisis, la gluconeogénesis y la síntesis de ácidos grasos y colesterol en el hígado, además de interferir en las funciones neurológicas". Se plantea que la S-Ado puede proteger contra este efecto" (39). Se han descrito alrededor de 20 mutaciones, siendo la R426H la más frecuente (38). El diagnóstico puede realizarse tanto en el período prenatal como postnatal. Hasta la actualidad no existe un tratamiento para la enfermedad (40). La presentación clínica de la enfermedad es variable, incluye retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía y autismo, alteraciones estructurales como trastornos en la mielinización, anomalías

de la sustancia blanca, hipoplasia del vermis cerebeloso y lisencefalia. Los niños afectados son normales al nacer, pero el retraso psicomotor, principal manifestación de este defecto, se hace evidente en los primeros dos años de vida. Otras manifestaciones clínicas pueden ser la automutilación, movimientos involuntarios de las extremidades, hipertonicidad, epilepsia, hipotrofia cerebral y cerebelar. Se han presentado casos con dismorfismos faciales que incluyen: perímetro cefálico pequeño, braquicefalia, occipital plano, prominencia de la sutura metópica, estrabismo divergente intermitente, nariz pequeña con narinas antevertidas, labio superior fino y baja implantación de las orejas. La ocurrencia de convulsiones en el período neonatal puede provocar la muerte en el primer mes de vida (41). "Se conocen dos tipos de esta deficiencia, la tipo I incluye aquellos pacientes que muestran un retraso psicomotor severo frecuentemente acompañado por epilepsia y por comportamientos autistas y puede también asociarse con hipotrofia muscular, sin presentación de características dismórficas. La relación S-Ado/ SAICA ribósido en orina y líquido cefalorraquídeo es aproximadamente 1, lo cual se asocia con la intensidad del retraso psicomotor presente, además de una pérdida paralela de la actividad de la ADSL en fibroblastos. La del tipo II debuta con retraso psicomotor moderado, frecuentemente asociado con epilepsia y comportamientos autistas. El retraso mental moderado se asoció con la relación S-Ado/SAICA ribósido alta (entre 3 y 4), aunque algunos pacientes han mostrado un retraso mental moderado con una relación S-Ado/ SAICA ribósido intermedia. El diagnóstico certero para esta enfermedad se basa en la búsqueda de los compuestos S-Ado y SAICA ribósido (*ibid*). La sobreproducción de purinas es evidente, teniendo concentraciones de SAICA ribósido y S-Ado de 1 mmol/L o mayores, estas concentraciones se encuentran por encima de los 100 mol/L, siendo 10-20 veces más altas que las detectadas en plasma sanguíneo. El ácido úrico se encuentra en cantidades normales en orina y plasma. No

existe un tratamiento disponible para este trastorno. Algunos pacientes han sido tratados durante varios meses con adenina por vía oral (100-300 mg/ día), asociando alopurinol (60-240 mg/ día) con el fin de aumentar la concentración de este nucleótido en los tejidos. No obstante, esto no ha mostrado avances de tipo clínico ni bioquímico. Se ha reportado la administración oral de D-ribosa (1,5 g/ kg/ día) como vía para reducir la frecuencia de las convulsiones, al no producir efectos tóxicos" (38).

Superactividad de la fosforribosilpirofosfato sintetasa (OMIM # 300661), (localización citogenética Xq22.3). Esta enzima cataliza la fosforribosilación de ribosa-5-fosfato a 5-fosforribosil-1-pirofosfato, etapa necesaria en el metabolismo de purinas y pirimidinas (42). La superactividad de esta enzima tiene dos fenotipos comunes; en el más severo, hay hiperuricemia y gota que se manifiestan en la lactancia o la primera infancia; además pueden presentar anomalías del neurodesarrollo y sordera neurosensorial. También se observa hipotonía, retraso motor, ataxia y comportamiento autista. La uricemia puede ser de dos a tres veces los valores normales y la excreción de ácido úrico en la orina aumenta. Las mujeres portadoras también pueden desarrollar gota y alteración auditiva. La forma de presentación tardía, juvenil o en etapas tempranas de la edad adulta, solo afecta varones con gota o urolitiasis, pero no se dan signos neurológicos (43). El diagnóstico requiere estudios cinéticos de la enzima en los eritrocitos y fibroblastos cultivados. El tratamiento es el alopurinol, que inhibe la xantina oxidasa, la última enzima de la ruta catabólica de purinas. La producción de ácido úrico se reduce y se sustituye por hipoxantina, que es más soluble, y la xantina, que es ligeramente más soluble que el ácido úrico. Ocasionalmente, se pueden formar cálculos de xantina; por consiguiente, se recomienda una dieta baja en purinas (sin vísceras, caldos de carne, carne de res, pollo, lentejas, cerdo, hígado de ternera judías, ni sardinas), alta ingesta de líquidos y la alcalinización de la orina para establecer un pH

urinario de 6,0-6,5. Estas medidas controlan la hiperuricemia y la nefropatía por uratos, pero no modifican los síntomas neurológicos (44).

Deficiencia de purina nucleosidofosforilasa (OMIM # 613179). (Localización citogenética 14q11.2). Esta rara deficiencia, de carácter autosómico recesivo conlleva a acumulación de deoxiguanosina trifosfato, particularmente toxica para las células T, pero no para las células B. Este compuesto inhibe a la enzima ribonucleotidoreductasa, lo que bloquea la síntesis de ADN, inhibiendo la proliferación celular, requerida para la respuesta inmune (45). Se presenta entonces inmunodeficiencia con disminución severa de células T y a menudo síntomas neurológicos. Se observa en estos pacientes linfopenia, deficiencia tímica, infecciones recurrentes e hipouricemia. Algunos desarrollan retraso mental, ataxia o espasticidad (46). Algunos estudios muestran que el funcionamiento de las células B también se encuentra afectado (47, 48, 49, 50).

Conclusión

Los trastornos hereditarios del metabolismo de las pirimidinas y purinas son un grupo creciente de enfermedades, con las cuales el personal de la salud debe familiarizarse ante la necesidad de un abordaje clínico y de laboratorio específicos. Es importante que el clínico sospeche un posible trastorno congénito de estas vías metabólicas estando al frente de enfermedades congénitas inexplicadas, particularmente las que afectan más de un sistema del organismo con o sin retraso mental. El estudio de los errores innatos del metabolismo es un campo relativamente nuevo en nuestros países. Se hace necesario sospechar este tipo de enfermedades en los pacientes que presenten retardo mental, con miras a ofrecer asesoría genética que beneficie a las familias de los pacientes que las sufren.

Referencias bibliográficas

- 1 Ludwig J, Peers K. Introduction to inherited metabolic diseases. *Nurs Times* 2013; 109 (46):28.
- 2 Sahota, AS, Tischfield, JA, Kamatani, N, Simmonds, HA. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency and 2,8-dihydroxyadenine lithiasis.: In: Scriver, CR; Beaudet, AL; Sly, WS; Valle, D. (eds.): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. II. New York: McGraw-Hill (8th ed.): 2001. Pp. 2571-2583.
- 3 Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, et al. Evaluation of mental retardation: Recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet* 1997; 72: 468-77.
- 4 Battaglia A, Bianchini E, Carey JC. Diagnostic yield of the comprehensive assessment of developmental delay/mental retardation in an institute of child neuropsychiatry. *Am J Med Genet* 1999; 82: 60-6.
- 5 Kelley RE, Andersson HC. Disorders of purines and pyrimidines. *Handb Clin Neurol* 2014; 120:827-38.
- 6 Kayser M. Inherited metabolic diseases in neurodevelopmental and neurobehavioral disorders. *Semin Pediatr Neurol*. 2008; 15(3):127-31.
- 7 Van Gennip AH, Abeling NG, Vreken P, van Gennip AH1, van Kuilenburg AB. Inborn errors of pyrimidine degradation: Clinical, biochemical and molecular aspects. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20:203-13.
- 8 Smith LH. Pyrimidine metabolism in man. *N Engl J Med* 1973; 288:764-71.
- 9 Suchi M, Mizuno H, Kawai Y, Tsuboi T, Sumi S, Okajima K, et al. Molecular cloning of the human UMP synthase gene and characterization of point mutations in two hereditary orotic aciduria families. *Am J Hum Genet* 1997; 60:525-39.

- 10 Nishino I, Spinazzola A, Papadimitriou A, Hammans S, Steiner I, Hahn CD, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol* 2000; 47:792-800.
- 11 Saada A, Shaag A, Mandel H, Nevo Y, Eriksson S, Elpeleg O. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondria I DNA depletion myopathy. *Nat Genet* 2001; 29:342-44.
- 12 Valentine WN, Fink K, Paglia DE et al. (1974) Hereditary hemolytic anemia with human erythrocyte pyrimidine 5-nucleotidase deficiency. *J Clin Invest* 54:866-879.
- 13 Berger R, Stoker-de Vries SA, Wadman SK, Duran FA, Beemer PK, De Bree JJ, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency leading to thymine uraciluria. An inborn error of pyrimidine metabolism. *Clin Chim Acta* 1984; 141:227-34.
- 14 Van Kuilenburg AB, Vreken P, Abeling NG, Bakker HD, Meinsma R, Van Lenthe H, et al. Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Hum Genet* 1999; 104:1-9.
- 15 Van Gennip AH, Abeling NGGM, Vreken P, van Kuilenburg ABP Inborn errors of pyrimidine degradation: clinical, biochemical and molecular aspects. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20: 203-213.
- 16 Tuchman M, Stoeckeler JS, Kiang DT, O'Dea RF, Ramnaraine ML, Mirkin BL. Familial pyrimidinemia and pyrimidinuria Associated with severe fluorouracil toxicity. *N Engl J Med* 1985; 313: 245-249.
- 17 Van Gennip AH, Driedijk PC, Elzinga A, Abeling NG. Screening for defects of dihydropyrimidine degradation by analysis of amino acids in urine before and after acid hydrolysis. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15:413-415.
- 18 Van Kuilenburg ABP. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 2004; 40:939-950.
- 19 Van Kuilenburg AB, Meinsma R, Zonnenberg BA, Zoetekouw L, Baas F, Matsuda K, et al. Dihydropyrimidinase deficiency and severe 5-fluorouracil toxicity. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4363- 67.
- 20 Duran M, Rovers P, de Bree PK, Schreuder CH, Beukenhorst H, Dorland L, et al. Dihydropyrimidinuria: a new inborn error of pyrimidine metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 1991; 14(3):367-70
- 21 Hamajima N, Kouwaki M, Vreken P, Matsuda K, Sumi S, Imaeda M, et al. Dihydropyrimidinase deficiency: structural organization, chromosomal localization, and mutation analysis of the human dihydropyrimidinase gene. *Am J Hum Genet* 1998; 63:717-26.
- 22 Putman CW, Rotteveel JJ, Wevers RA, van Gennip AH, Bakkeren JA, De Abreu R. Dihydropyrimidinase deficiency: a progressive neurological disorder? *Neuropediatrics* 1997; 28: 106-110.
- 23 Van Kuilenburg AB1, Meinsma R, Beke E, Assmann B, Ribes A, Lorente I, Busch R, Mayatepek E, et al. Beta-ureidopropionase deficiency: an inborn error or pyrimidine degradation associated with neurological abnormalities. *Hum Mol Genet* 2004; 13:2793-2801.
- 24 Yaplito-Lee J, Pitt J, Meijer J, Zoetekouw L, Meinsma R, van Kuilenburg, ABP. Beta-ureidopropionase deficiency presenting with congenital anomalies of the urogenital and colorectal systems. *Molec Genet Metab* 2008; 93: 190-94.
- 25 Sun, Q. Urine Purine Metabolite Determination by UPLC-Tandem Mass Spectrometry. *Clinical Applications of Mass Spectrometry in Biomolecular Analysis: Methods and Protocols*; 2016, 227-235.
- 26 Castro-Gago M, Gomez-Lado C, Perez-Gay L, Eiris-Punal J, Martinez EP, Garcia-Consuegra I, et al. Primary adenosine monophosphate (AMP) deaminase deficiency in a hypotonic infant. *J. Child Neurol* 2011; 26: 734-737.
- 27 Hershfield, MS. Genotype is an important determinant of phenotype in adenosine deaminase deficiency. *Curr.Opin. Immun* 2003; 15: 571-77
- 28 Mayaudon H, Burnat P, Eulry F, Payen C, Dupuy O, Ducorps M, Bauduceau B. La xanthinurie héréditaire, cause rare d'hypo-uricémie: 2 observations. *Presse Med.* 27: 661-663, 1998
- 29 Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am. J. Med* 1964; 36: 561-70

- 30 Nyhan WL, Olivier WJ, Lesch, M. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *J. Pediatr* 1965; 67: 257-63
- 31 Cervantes C, Villagrán J. Paciente con síndrome de Lesch-Nyhan atendido en el departamento de estomatología pediátrica del hospital de Tamaulipas. *Rev odontológica Mexicana*. 2008; 12(3): 154-158.
- 32 Torres R, Garcia J. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhansíndrome. *Orphanet j rare dis* 2007; 2: 48-50.
- 33 Torres R, García J, Arcas J. Update on the phenotypic Spectrum of Lesch- Nyhan disease and its attenuated variants. *Curr Rheumatol Rep*.2012; 14 (2): 189-194.
- 34 De Antonio R, Torres-Jiménez A, Verdú-Pérez C, Prior de Castro J, García-Puig J. Tratamiento del síndrome de Lesch- Nyhan. *Rev Neurol* 2002; 35 (9): 877-883.
- 35 Jinnah HA, Sabina RL, Van Den Berghe G. Metabolic disorders of purine metabolism affecting the nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013; 113: 1827-1836.
- 36 Torres RJ, Puig JG, Ceballos-Picot I. Clinical utility gene card for: Lesch-Nyhan syndrome update. 2013; 21(10).
- 37 Nyhan WL. Lesch-Nyhan Disease and Related Disorders of Purine Metabolism *Tzu Chi Med J* 2007; 19 (3):105-8.
- 38 Yanes-Vallejera A, Monaga-Castillo M. Deficiencia de adenilosuccinato liasa: un breve repaso. *Rev Biomed* 2004; 15:243-250.
- 39 Poveda-Gutiérrez AG. Evaluación de una estrategia metodológica para tamizaje de errores innatos del metabolismo en una población colombiana. Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias, Carrera de Bacteriología Bogotá, noviembre de 2013. 81 pp.
- 40 Jaeken J, Wadman SK, Duran M, Van Sprang FJ, Beeper FA, Holl RA et al. Adenylosuccinatelyase deficiency: an inborn error of purine nucleotide synthesis. *Eur J Pediatr* 1988; 148:126-3.
- 41 Ciardo F, Salerno C, Curatolo P. Neurologic aspects of adenylosuccinatelyase deficiency. *J Child Neurol* 2001; 16:301-8
- 42 Becker MA, Puig JG, Mateos FA, Jimenez ML, Kim M, Simmonds HA. Inherited superactivity of phosphoribosylpyrophosphate synthetase: Association of uric acid overproduction and sensorineural deafness. *Am J Med* 1988; 85:383-390.
- 43 Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed., McGraw-Hill, New-York, 2001, p. 7012.
- 44 Sanjurjo P, Baldellou A, eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*, 1.ª ed. Madrid: Ergón SA, 2001
- 45 Mitchel BS, Mejias E, Daddona PE, Kelley WN. Purinogenic immunodeficiency diseases: selective toxicity of deoxyribonucleosides for T-cells. *Proc Nat AcadSci* 1978; 75: 5011-14.
- 46 Ullman B, Gudas LJ, Clift SM, Martin DW Jr. Isolation and characterization of purine-nucleoside phosphorylase-deficient T-lymphoma cells and secondary mutants with altered ribonucleotide reductase: genetic model for immunodeficiency disease. *Proc Nat AcadSci* 1979; 76: 1074-78.
- 47 Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Immunodef Rev* 1991; 3: 45-81.
- 48 Aust MR, Andrews LG, Barrett MJ, Norby-Slycord CJ, Markert ML. Molecular analysis of mutations in a patient with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Am J HumGenet* 1992; 51: 763-72.
49. Martin J, Sharma R, Nelson RP, Schubert F, Weida J. The First Report of a Pregnancy in a Patient with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency. *Fetal Pediatr Pathol*. 2016; 35(2):120-3.
50. Castro M, Carrillo R, García F, Sanz P, Ferrer I, Ruiz-Sala P, et al. Thirteen years experience with selective screening for disorders in purine and pyrimidine metabolism. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2014; 33(4-6):233-40.