



Paciente con síndrome de Lesch-Nyhan atendido en el Departamento de Estomatología Pediátrica del Hospital Infantil de Tamaulipas.

Reporte de caso

Karol Cervantes Castro,* Juan Villagrán Uribe†

RESUMEN

El síndrome de Lesch-Nyhan es una enfermedad de origen hereditario que se presenta sólo en varones y se caracteriza por la deficiencia total de la enzima hipoxantina fosforribosil transferasa. Esta enzima no permite la conversión de la hipoxantina a inosina, por lo que el nivel de ácido úrico se eleva más de lo normal, en el recién nacido, debido a la inmadurez de la barrera hematoencefálica, causando que el ácido úrico la atraviese, provocando los trastornos que desarrollan este síndrome como discapacidad mental y desórdenes del comportamiento, siendo la autoagresión la característica principal. Se reporta el caso de un paciente masculino de 3 años 8 meses de edad con diagnóstico de síndrome de Lesch-Nyhan, atendido por Estomatología Pediátrica del HIT, debido a constantes lesiones autoinfligidas provocadas por mordeduras en lengua, labios, carrillos y dedos de las manos. Se indicaron exodoncias de la dentición infantil en quirófano y se eliminó el problema temporalmente; volviendo a presentarse con la erupción de los órganos dentarios permanentes. El caso se describe detalladamente en este artículo.

Palabras clave: Síndrome de Lesch-Nyhan, lesiones automutilantes, paciente pediátrico.

Key words: Lesch-Nyhan syndrome, self inflicted lesions, pediatric patient.

ABSTRACT

The Lesch-Nyhan syndrome is a disease of hereditary origin. It is only presented in men and is characterized by the total deficiency of the hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase enzyme. This enzyme does not allow the conversion of hypoxanthine to inosine, so the uric acid level reaches levels higher than normal causing the uric acid to cross the haemato encephalic barrier in the newborn due to its immaturity, resulting the disorders observed in this syndrome such as mental delay and behavior disorders, being the aggressiveness the main characteristic. This case describes a 3-year-old male patient diagnosed with Lesch-Nyhan syndrome, he attended the Odontopediatrics Department of the Children Hospital in Tamaulipas due to constant lesions self inflicted by bites in tongue, lips, cheeks and fingers. Extractions of the infantile teeth were indicated in the operating room and the problem was eliminated, but it was present again with the eruption of the permanent teeth. The case is described in detail in this article.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Lesch-Nyhan (SLN) es una enfermedad metabólica hereditaria descrita en 1964, caracterizada por una deficiencia total de la HPRT (hipoxantina fosforribosil transferasa). La enzima se encuentra en el cerebro y tiene mayor actividad en humanos, fundamentalmente en ganglios basales y cataliza la conversión de la hipoxantina a inosina-5-monofosfato. La HPRT es un polipéptido de 217 aminoácidos codificado por un gen situado en la región q26-27 del cromosoma X. La enfermedad se caracteriza por hiperuricemia y gota en niños varones, problemas neurológicos: espasticidad, discapacidad mental, desórdenes en el comportamiento, hostilidad y agresividad a menudo dirigida contra el propio afectado llegando a lesionarse severamente.¹⁻⁴

Etiología y patología. El déficit enzimático se debe a la mutación del gen, bien por sustitución, duplicación o deleción.⁴

Hoefnagel y cols.¹ indicaron que el síndrome se heredaba en forma de rasgo ligado al cromosoma X. Se describe como observado sólo en varones, sin embargo De Gregorio y col.⁵ describen un caso en Argentina donde un hombre y una mujer muestran un síndrome idéntico.

No es frecuente. Las cifras reportan aproximadamente 1 caso entre cada 100,000 varones.⁶

Primeras manifestaciones. El primer signo de la enfermedad es, para la mayoría de las madres, la expulsión por la orina de cristales de color anaranjado o marrón rojizo de ácido úrico que, en los pañales, presentan aspecto de arena.

* Médico Cirujano Dentista, Ex residente de la Especialidad de Estomatología Pediátrica HIT.

† Profesor de la Cátedra de Cirugía Maxilofacial y Jefe del Departamento de Estomatología HIT, Cirujano Dentista, Cirujano Maxilofacial, MVZ, Maestro en Salud Pública, Candidato a Maestro en Ciencias Médicas.

Sin embargo, la alteración constante consiste en un retraso del desarrollo motor, cuyo primer signo es la incapacidad del paciente para mantener la cabeza erguida entre los 4 y 6 meses de edad.⁷ La deficiencia en HGPRT no presenta manifestaciones neurológicas en el nacimiento, aunque los niños pueden presentar irritabilidad extrema, desgano para comer, dificultad para respirar e hipotonicidad muscular. El retraso en el desarrollo se hace evidente entre los 3 y 6 meses. En el primer año aparecen espasticidad en las extremidades y movimientos atetoides en los brazos. En su 2º y 3er año, los niños se muerden los labios y dedos de manos y pies, rechinan los dientes y existe un aumento en la espasticidad. El retraso psicomotor, los movimientos coreoatetoides y la disfunción motora se prolongan o agravan por espacio de unos once años.³

La manifestación neurológica más dramática en el SLN es la necesidad compulsiva y agresiva de automutilación; a partir de los 2 años los pacientes empiezan a morderse dedos y labios, pueden golpearse la cabeza o aplanarse los dedos, además de mostrar agresividad por las personas que los rodean. La tendencia a automutilarse se hace menos grave con la edad y suele descender en torno a los 10 años.

En la mayoría de los niños existe disfagia, lo que, junto con vómitos repetidos, da lugar a un déficit nutricional.^{3,8}

Puede acompañarse de anomalías congénitas como criptorquidia bilateral, ano imperforado y anemia macrocítica.⁷

MANIFESTACIONES GENERALES

Fascies: la automutilación es causa de destrucción masiva del labio inferior y en menor grado del superior.

Piel: el paciente recurre a sus dientes para mutilarse los dedos, sobre todo los índices están mordidos, ocasionalmente hasta el hueso. Pueden estar mutiladas las orejas y la nariz a causa de golpearse la cabeza.

Sistema nervioso central: los hallazgos microscópicos en el cerebro son sorprendentemente discretos, y los más notorios son microcefalia y la alteración del desarrollo postnatal. Las manifestaciones del sistema nervioso central pueden obedecer a toxicidad por el ácido úrico.^{1,3}

Manifestaciones orales. En la mayoría de los casos se ha observado mutilación de los labios. La lengua y mucosas suelen estar mordidos también. Sin embargo, contrario a lo anterior se ha descrito como hecho interesante que la lengua está respetada.^{1,8}

Se ha reportado que no existe pérdida de sensibilidad al dolor. Nyhan reporta el caso de un niño en

1997 que manifestaba dolor, e incluso, el deseo de reprimirse, sin embargo, no era capaz de controlar sus acciones.^{1,8,9}

Manifestaciones clínicas. Los pacientes con SLN sufren discapacidad mental, parálisis cerebral espástica, coreoatetosis, conducta anárquica, automutilante y agresiva, además de hiperreflexia, así como el incremento de ácido úrico sérico e incremento de la excreción del mismo por la orina. El defecto reside en la ausencia de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa, una enzima que interviene en el metabolismo de las purinas.

El sistema hematopoyético es también dependiente de las reacciones de recuperación de purinas, de ahí que pueda presentarse anemia macrocítica; sin embargo el trasplante de médula ósea no se ha mostrado efectivo contra el LN.^{1,3}

Otra respuesta a las manifestaciones de conducta según Viesser y cols,⁵ es que existe evidencia que las características conductuales de SLN podrían atribuirse a una disfunción en los ganglios basales. Los individuos afectados muestran severas disfunciones motoras descritas como síntomas extrapiramidales prominentes, debido a una disfunción de los circuitos motores de los ganglios basales.⁵

La hiperuricemia es la manifestación bioquímica del síndrome de SLN y es debida al exceso de hipoxantina que, al no poder ser transformada a inosina-5-fosfato, se metaboliza a xantina y ácido úrico. La uricosuria puede alcanzar los 150 mg/kg/día y son frecuentes la cristaluria, nefrolitiasis y nefropatía obstructiva.⁴

Diagnóstico diferencial. En los hospitales para pacientes con retraso mental, muchos de ellos se automutilan, pero no en el mismo grado de este síndrome.

En el síndrome de Lange, la automutilación se presenta sólo en los labios.

En la indiferencia congénita al dolor las mutilaciones se hacen en labios, lengua y miembros sin que exista discapacidad mental.¹

Rosenberg y col.¹⁰ describieron un síndrome de hiperuricemia, insuficiencia renal, ataxia y sordera, pero en estos pacientes no existía el defecto enzimático del síndrome de Lesch-Nyhan.

El síndrome de Kelley-Seegmiller es parecido al anterior sólo que el déficit de la HPTR es parcial, por lo que no están presentes los síntomas neurológicos, no hay automutilación y la hiperuricemia es menor.⁴

Pruebas diagnósticas. (Diagnóstico prenatal). Es necesario tener un diálogo con todas las mujeres portadoras del trastorno para establecer las normas del control de todo posible embarazo con tiempo suficiente a fin de poder practicar una amniocentesis diag-

nóstica a las 16 semanas de gestación, realizada por un tocólogo, quien recogerá una muestra de líquido amniótico para el estudio cromosómico de las células. Puede recurrirse también al estudio enzimático de los fibroblastos cutáneos.

Los niveles séricos del ácido úrico cuyos valores normales son de 2.5 a 6 mg por 100 mL, están aumentados hasta 8.5 a 15 mg por 100 mL en los pacientes afectados. Se recomienda el asesoramiento genético a los futuros padres con antecedentes familiares del SLN.^{4,7}

Tratamiento. Los síntomas de muchos pacientes responden y mejoran considerablemente mediante la aplicación de medidas inespecíficas, la urolitiasis suele disminuir en climas tropicales, además de una dieta baja en proteínas y sales. En estas circunstancias la espasticidad y la tendencia a la automutilación disminuyen y las contracturas musculares responden mejor a la terapéutica física.¹¹

Las zonas de irritación crónica bucal debidas a los bordes agudos de ciertos dientes deben ser eliminadas por un dentista. Sin embargo, las extracciones dentarias han sido el único método efectivo para prevenir los efectos de la automutilación.

Al igual que en otros tipos de parálisis cerebral, el diazepam resulta útil para tratar la espasticidad.^{7,8}

La administración de alopurinol, un fármaco que bloquea la actividad de la xantina oxidasa, reduce la hiperuricemia y como resultado disminuye considerablemente el nivel de ácido úrico en la orina, así como la nefrolitiasis y la artritis gotosa, pero no se obtiene alivio de las manifestaciones neurológicas ni se modifica el comportamiento.

El tratamiento con alopurinol, que puede iniciarse a los 4 días de vida no afecta la aparición de las alteraciones neurológicas.^{1,7,12}

En la actualidad se encuentra a prueba el tratamiento para las mordeduras severas con toxina botulínica-A (TB-A), la cual es inyectada en ambos músculos maseteros, bloqueando de manera temporal la liberación de acetilcolina causando una disfunción motora y una debilidad muscular.⁸

Pronóstico. Los enfermos no suelen alcanzar la edad adulta, a consecuencia de la falla renal resultante de los altos depósitos de urato sódico. Los resultados tienden a ser negativos para el paciente, aun con los intentos de tratamiento de la condición.

Es probable que surja una debilidad progresiva severa.^{12,13}

Prevención. El estado de portadora de la madre se puede determinar mediante un cultivo de fibroblastos de la piel, en donde la mitad de ellos puede tener niveles normales de la enzima HGP, mientras que la mi-

dad restante presenta una deficiencia o ausencia de dicha enzima.

Se recomienda buscar asesoramiento genético.¹⁴

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de tres años ocho meses de edad producto de la tercera gesta de madre de treinta y seis años, sin control prenatal, cursando de manera normoevolutiva aparentemente, culminando en cesárea, obteniéndose producto único vivo, que llora y respira al nacer. Es llevado por primera vez al Servicio de Estomatología Pediátrica del Hospital Infantil de Tamaulipas a la edad de un año tres meses donde se diagnostica probable síndrome de Lesch-Nyhan, posteriormente confirmado por el Departamento de Genética del mismo hospital. Se presenta acompañado de su padre, quien refiere que el niño se arrancó los 4 dientes de abajo y se mordió la lengua (*Figura 1*).

Dos meses después acude de nuevo para realizar exodoncia de órgano dentario 83 por presentar movilidad de tercer grado. Se discute el caso con Genética quien sugiere realizar exodoncias de la dentición completa para disminuir las autoagresiones. Es llevado a quirófano a la edad de un año seis meses para la realización de exodoncias bajo anestesia general de los siguientes órganos dentarios: 51, 52, 54, 61, 62, 63, 64, 74, 75, 84, 85 (*Figura 2*).

Tres meses más tarde el paciente es traído nuevamente por presentar laceración en proceso alveolar inferior y mordida en dedo medio de la mano derecha por erupción activa de 65, por lo que a los dos años se realizan exodoncias de órganos dentarios 55 y 65 (*Figura 3*).

El paciente no acudió a la consulta de estomatología por espacio aproximado de un año tres meses, pero al presentarse la erupción de nuevos órganos dentarios, acude de nuevo a la edad de tres años cuatro meses iniciando la erupción de los 16 y 46, provocándose constantes ulceraciones en carrillo derecho, con presencia de aumento de volumen, tratado con antibiocioterapia, y posteriormente exodoncias.

Un mes después presenta erupción activa de órgano dentario 31, provocándose úlceras en mucosa de labio inferior de aproximadamente 9 mm de longitud, en punta y cara ventral de lengua de 1.2 cm aproximadamente (*Figura 4*).

Al continuar con la erupción de órganos dentarios como el 26 y continuando con las autolesiones a dedos y mucosa de carrillo izquierdo, se decide desgastar cúspides, dar forma redondeada a la corona clínica y esperar resultados, pero la aparición de lesiones continúa, por lo que se hacen las exodoncias necesarias.



Figura 1. Mordedura en lengua y labios.



Figura 3. Osteomielitis dedo medio derecho.



Figura 2. Exodoncias realizadas bajo anestesia general.



Figura 4. Ulceración de mucosa del labio inferior.

DISCUSIÓN

La intervención del estomatólogo en los casos de pacientes con diagnósticos como el síndrome de Lesch-Nyhan es de gran importancia porque estos pacientes utilizan sus órganos dentarios para autolesionarse, algo que definitivamente es característico de este padecimiento. Es necesario buscar la manera adecuada de evitar que el paciente continúe lesionándose retirando de su alcance los medios que puedan brindarle la oportunidad de hacerlo.

Aunque algunos autores hacen mención que el paciente manifiesta dolor, es sorprendente la manera en que aun sintiéndolo, pueda llegar a lesionarse sus dedos hasta el hueso, como en este caso.^{1,9}

En el Instituto Científico de Giannina Gaslini, en Génova,¹⁵ se reportó un caso donde utilizaron un aparato de ortopedia, consistente en una pelota de goma sujeta por ligas en ambos lados, que se fijan con la parte posterior de la cabeza. La parte de goma era colocada dentro de la boca del paciente para que éste la mordiera. Utilizaron como método alternativo la colocación de guardas oclusales. En tal caso, describen que sólo resultaba afectado el labio inferior y las lesiones eran de tipo laceración y el resultado fue satisfactorio. En nuestro caso las lesiones presentadas resultaron mayores, con consecuencias graves, tales como osteomielitis del dedo medio de la mano derecha, por

ello el tratamiento ha sido radical con la extracción total de los órganos dentarios.

CONCLUSIONES

El tratamiento estomatológico para los pacientes con SLN puede decidirse según el grado de agresividad y la severidad de las lesiones que presenten. En este caso y de acuerdo a las características del síndrome se optó por la extracción de la dentición temporal y parte de la permanente; considerando que lo anterior está justificado.

REFERENCIAS

- Gorlin RJ. *Síndromes de la cabeza y el cuello*. 1ª. ed. España: Ediciones Toray; 1979: 602-3.
- Ohdoi C, Nyhan WL, Buhara T. *Chemical diagnosis of Lesch-Nyhan syndrome using gas chromatography-mass spectrometry detection*. Pubmed [online]. 2003 Jul. [Citado 23 Agosto 2004]; 792(1):123-30.. Disponible en la Web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utils/lofref.fcgi>
- Carrero AI. *Síndrome de Lesch-Nyhan: 1, 2*. Biopsicología.net [online] [citado 14 Octubre 2005] Disponible en la web: <http://www.biop.biz/fichas/page-2085.html>
- Monografías síndromes*. (Citado Oct 14 2005). Disponible en la web: <http://www.iqb.es/Monografias/sindromes/toc01.htm>
- De Gregorio L, Nyhan WL, Serafin E, Chamoles NA. An unexpected affected female patient in a classical Lesch-Nyhan family. *Molecular Genetic Metabolism* 2000; 69(3): 263-8.
- Flores BL, Espinoza DP, Hernandez H, Escorcia D. *Síndrome de Lesch-Nyhan reporte de un caso*. 24th International Congress of Pediatrics; 2004 Ago 15-20; Cancún, Mexico.
- Bondy KP, Rosenberg EL. *Enfermedades del metabolismo*. 2ª ed. España: Salvat; 1979, 766-7, 780.
- Dabrowski E, Smathers S, Ralstrom C, Nigro M, Leleszi J. Botulinum toxin as a novel treatment from self-mutilation in Lesch-Nyhan syndrome. Case Report. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2005; 47(9): 636.
- Reed WB, Fish CH. Hyperuricemia with self mutilation and choreoathetosis. *Arch Dermatol* 1996; 94: 194.
- Rosenberg AL. Hyperuricemia and neurological deficits. *N Engl J Med* 1970; 282: 992-996.
- Trucco B. *Litiasis urinaria. Manual de Urología Esencial*. Universidad Pontificia de Chile. [Online] [Citado 10 Nov 2005]. Disponible en la web: <http://escuela.med.puc.cl/publ/manualUrologia/LitiasisUrinaria.html>
- Torres-J, Garcia P. *Lesch-Nyhan, síndrome dy*. Orpha.net [Online] 2003 Julio. [Citado 23 Agosto 2004]. Disponible en la web: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/printer.php>
- Avellaneda A, Izquierdo M. *Lesch-Nyhan, síndrome de*. Instituto de investigación de enfermedades raras [Online]. 2004 Mayo. [Citado 13 Octubre 2005]. Disponible en la web: http://www.cisat.isciii.es/er/html/er_index.htm
- Hait E. *Síndrome de Lesch-Nyhan*. Department of Pediatrics, Rainbow Babies and Children's Hospital, Case Western Reserve University, Cleveland. Verymed Healthcare Network [Online] 2001 Agosto [Citado 13 Octubre 2005]: Disponible en la web: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/encyclopedia/htm/>
- Calcagno E, Fantini C. *{Lesch-Nyhan s syndrome} Ital*. La síndrome di Lesch-Nyhan. Aspetti Odontostomatologici. Caso Clínico. Istituto scientifico G. Gaslini-Genova. [Online]. [Citado 29 Septiembre 2005] Disponible en la web: <http://www.webst.it/lesch-nyhan/links/html>

Dirección para correspondencia:

Karol Cervantes Castro
 Francisco I Madero 1626 A
 Col. Pedro José Mandez 87048
 Cd. Victoria, Tamaulipas.
 México
 E-mail: karyale22@hotmail.com