

DEFICIÊNCIA DA HIPOXANTINA-GUANINA FOSFORRIBOSIL TRANSFERASE E A SÍNDROME DE LESCH-NYHAN

Ericka Garcia Leite¹; Tiago Ferreira da Silva Araújo²

(¹Graduada em Biomedicina pela Faculdade Maurício de Nassau-CG, email: erickacg7@hotmail.com; ² Docente na Universidade Federal do Vale do São Francisco, e-mail: tiago.fsaraujo@univasf.edu.br)

Resumo: A síndrome de Lesch-Nyhan é caracterizada pelo desenvolvimento de hiperuricemia, ocasionada pela deficiência total da enzima hipoxantina guanina fosforribosil-transferase (HGPRT), devido a uma mutação no gene HPRT. Um diagnóstico precoce é de fundamental importância para evitar problemas futuros, sendo assim, o conhecimento da síndrome e de suas sintomatologias facilitam o diagnóstico, fazendo com que o tratamento mais eficaz seja iniciado rapidamente. Assim, o objetivo deste trabalho foi analisar como a enzima (HGPRT) funciona e como sua deficiência causa hiperuricemia, além de verificar a relação fisiopatológica com os danos ao organismo humano na síndrome de Lesch-Nyhan. Tratou-se de uma revisão de literatura de caráter qualitativo, baseado na pesquisa de livros e artigos indexados em bases de dados como LILACS e Scielo, nos períodos de 1964 à 2015. A partir da pesquisa observou-se que o defeito na enzima promove aumento na produção de ácido úrico, ocasionando doenças como gota, hiperuricemia, nefrolitíase, doenças neurológicas e automutilação, caracterizando a síndrome de Lesch-Nyhan. Crianças com a síndrome, a partir de um ano, já apresentam atraso no desenvolvimento motor acompanhado de retardo mental, podendo também ser observado automutilação onde ocorre cerca de 85% dos casos. O tratamento é voltado para diminuição das concentrações de ácido úrico.

Palavras-chave: Ácido Úrico, Erro do Metabolismo, Automutilação.

1.0 INTRODUÇÃO

O ácido úrico é formado a partir da degradação das bases purínicas (adenina e guanina) mediada pela atividade da enzima xantina oxidase. Durante este processo, uma outra enzima chamada hipoxantina-guanina fosforribosil transferase (HGPRT) desencadeia um papel importante em um via, chamada de via de salvação, onde as bases purínicas podem ser recuperadas e reaproveitadas para a formação de novos nucleotídeos, regulando assim a formação do ácido úrico. (RIVERA, et al. 2006).

Uma deficiência parcial ou total nessa enzima irá causar deficiência na sua função, inibindo a salvação das bases purínicas e desencadeando uma grande produção de ácido úrico, o qual se acumula na corrente sanguínea, resultando em patologias como: gota, disfunção renal, hiperuricemia, uricosúria, retardo mental e auto-mutilação. (JIMÉNEZ et al.1998; BAVARESCO, 2004; DELGADILLO, et al. 2012).

A síndrome de Lesch-Nyhan é caracterizada como uma alteração genética que promove uma inatividade da HGPRT. O diagnóstico precoce pode evitar complicações

futuras para o portador desta síndrome, onde na maioria das vezes são observados casos de auto-mutilação.

O presente estudo tem como objetivo investigar a relação entre o metabolismo do ácido úrico e alterações no funcionamento da enzima HPRT no desenvolvimento da síndrome de Lesch-Nyhan.

2.0 METODOLOGIA

Para tanto, foi realizada uma revisão de literatura baseada na pesquisa de livros e artigos indexados nas bases de dados LILACS e Scielo nos períodos de 1964 à 2015, utilizando as seguintes palavras como busca: síndrome Lesch-Nyhan, metabolismo do ácido úrico, alterações neurológicas, HGPRT.

3.0 RESULTADOS

3.1 Síntese dos Nucleotídeos

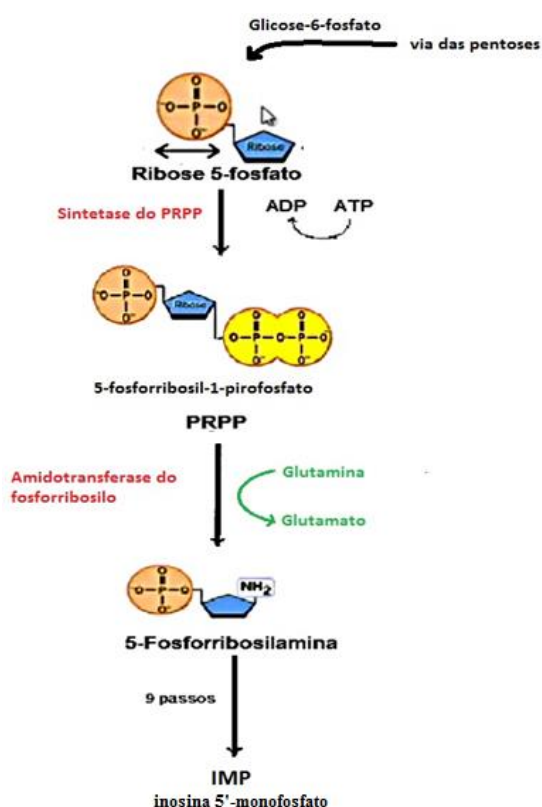
Os ácidos nucleicos são compostos por unidades químicas simples chamadas de nucleotídeos. Os nucleotídeos são compostos por três grupamentos químicos, um grupo fosfato, uma pentose e uma base nitrogenada. No DNA a pentose é uma desoxirribose e no RNA é uma ribose. As bases nitrogenadas são de dois tipos bases purínicas e pirimidínicas, as bases purínicas adenina e guanina são ambas encontradas no DNA e RNA, porém nas bases pirimidínicas diferem uma da outra,

o DNA apresentam citosina e timina e RNA uracila e timina (KARP, 2005).

Os nucleotídeos são de grande importância no metabolismo celular, eles fazem parte dos ácidos nucleicos controlando a síntese de proteínas e proliferação celular, fornecem energia na maioria das reações metabólicas, pois fazem parte das moléculas de ATP e GTP, entre várias outras funções (KARP, 2005). As bases purínicas e pirimidínicas podem ser oriundas de três fontes diferentes: da alimentação, onde ingerimos seu conteúdo nuclear que serão digeridos por enzimas liberando as bases nitrogenadas que poderão ser aproveitadas pela via de salvação; da renovação celular, onde o conteúdo celular vai ser degradado liberando as bases nitrogenadas que também poderão ser reaproveitadas na formação de novos nucleotídeos; ou essas bases nitrogenadas podem ser formadas a partir dos seus componentes mais básicos durante o processo de síntese das purinas (RIVERA, et al. 2006).

O processo de síntese das purinas inicia-se a partir da síntese de Ribose-5-fosfato através da glicose-6-fosfato na via das pentoses. A ribose-5-fosfato necessita ser ativada para iniciar a síntese das purinas, dessa forma a enzima Sintase do 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) quebra uma molécula de ATP e adiciona um

pirofosfato a molécula de ribose-5-fosfato, dando origem a molécula PRPP, a partir daí a molécula é ativada e inicia a síntese das purinas. Uma enzima chamada amidotransferase de fosforibosil retira o pirofosfato do PRPP, pois o pirofosfato só é utilizado para ativar a molécula e adiciona um nitrogênio doado pela glutamina, dando origem a 5-fosforibosilamina, a partir daí acontecem outras reações intermediárias dando origem ao IMP (inosina monofosfato) que é o primeiro nucleotídeo purínico formado (**Figura 1**). (HARVEY, 2012; BAVARESCO 2004)

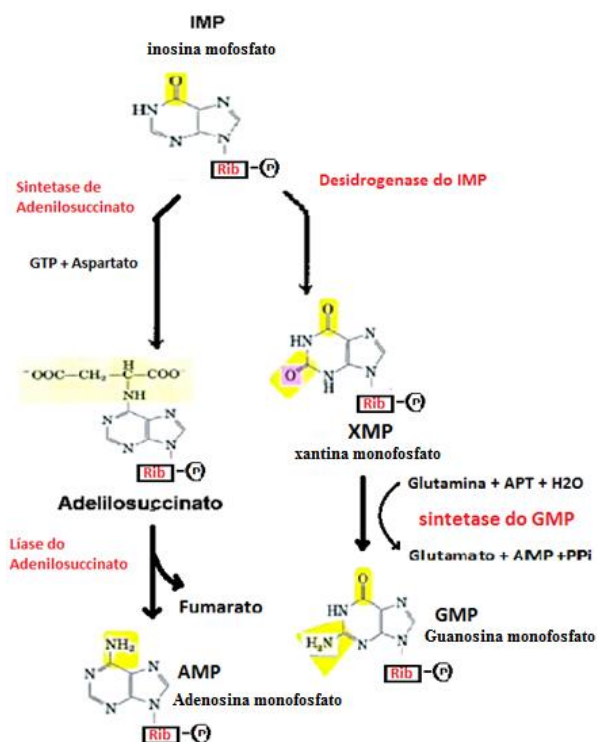


Fonte: NEDER, 2015. Modificada pelo autor.

A partir do IMP formam-se dois nucleotídeos purínicos, o AMP (adenosina

monofosfato) e GMP (guanosina monofosfato) por meio de duas vias de reação diferentes, na primeira, uma enzima chamada sintetase do adenilosuccinato a partir do GTP e Aspartato, transforma o IMP em adenilosuccinato, outra enzima chamada líase do adenilosuccinato, retira o fumarato do adenilosuccinato dando origem a AMP. Na segunda via, o IMP sofre ação da enzima desidrogenase do IMP, essa enzima depende do dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH) transformando o IMP em XMP (xantina monofosfato). A XMP sofre ação da enzima sintetase do GMP que troca um agrupamento carbonila por um grupamento amina que foi doada pela glutamina, transformando o XMP em GMP (**Figura 2**) (BAVARESCO, 2004; HARVEY, 2012; VOET; VOET; PRATT, 2014; VOET & VOET, 2013).

Figura 2: Formação dos dois nucleotídeos purínicos a partir do IMP



Fonte: NEDER, 2015. Modificada pelo autor.

3.2 Catabolismo dos Nucleotídeos e Via de Salvação

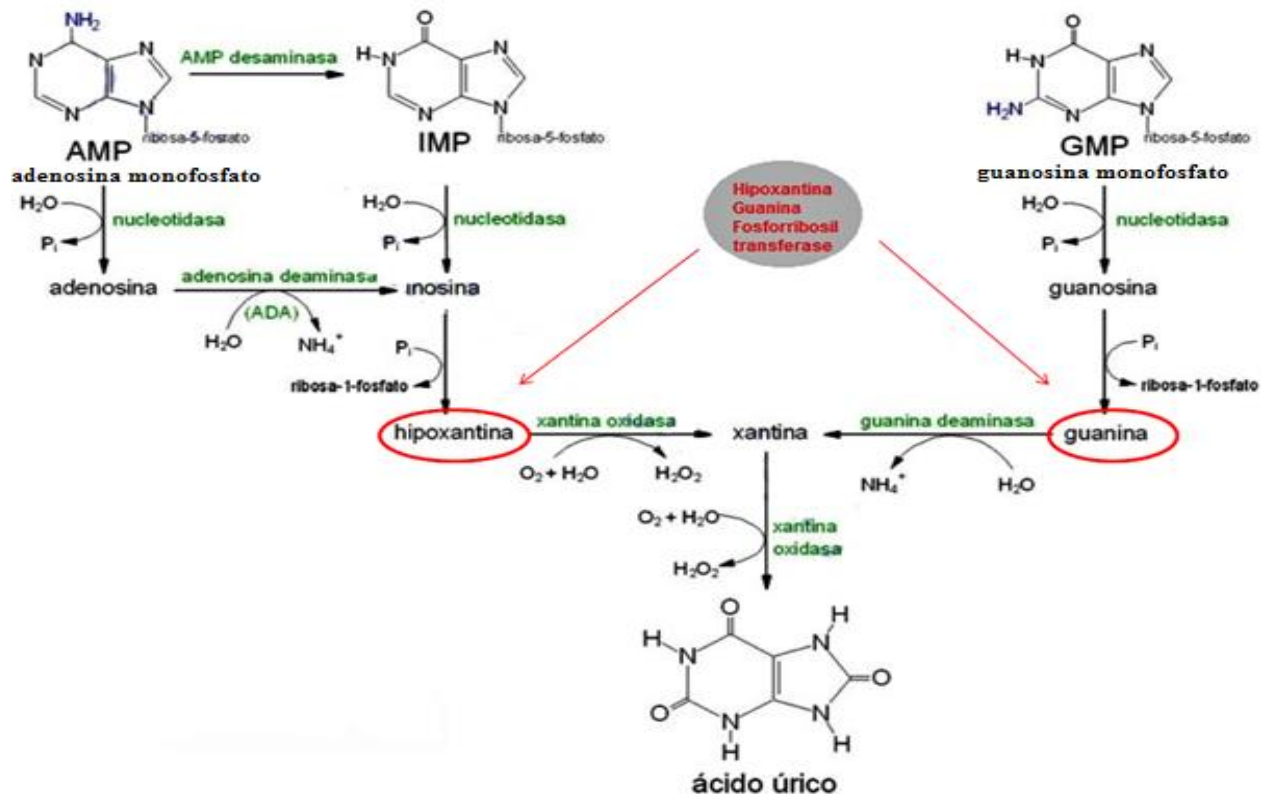
Nos processos metabólicos, os nucleotídeos purínicos (AMP e GMP), necessitam ser catabolizados.

A **Figura 3** representa o processo de catabolismo dos nucleotídeos AMP e GMP. O AMP, no processo de catálise, transforma-se em Inosina, por dois meios: o AMP sofre uma desaminação (perda de um grupo amina), transformando-se mais uma vez em IMP, esse IMP sofre uma desfosforilação transformando-se em Inosina ou o AMP é

desfosforilado transformando-se em Adenosina que sofrerá uma desaminação transformando-se em Inosina. A Inosina perde a ribose-1-fosfato (açúcar) e se transforma em Hipoxantina que sofre um processo de oxidação dando origem a Xantina. O GMP, no processo de catálise, é desfosforilado transformando-se em Guanosina, que perderá a ribose-1-fosfato transformando-se em Guanina, que irá sofrer uma desaminação dando origem também a Xantina. A Xantina produzida tanto por AMP quanto por GMP, será oxidada dando origem ao ácido úrico. Existe uma via chamada de via de salvação, que recupera as bases nitrogenadas e nucleosídeos (nucleotídeos sem agrupamento fosfato) decorrentes do metabolismo celular ou da alimentação e as utilizam para a produção de novos nucleotídeos. Uma enzima chamada Cinase de nucleosídeo salva os nucleosídeos fosforilando-os e formando novos nucleotídeos (VOET; VOET; PRATT, 2014; BAVARESCO, 2004; VOET & VOET, 2013).

As bases púricas (Hipoxantina e Guanina) que iriam ser oxidadas e dariam origem ao ácido úrico, serão recuperadas por uma enzima chamada hipoxantina guanina

Figura 3: Catabolismo dos nucleotídeos purínicos e formação do ácido úrico.



Fonte: METABOLISMO..., 2015. Modificada pelo autor

fosforribosil-transferase ou transferase de fosforribosil, que retira o pirofosfato do PRPP e une o PRPP as bases nitrogenadas dando origem a novos nucleotídeos (RIVERA, et al. 2006; GOLDMAN & AUSIELLO, 2005; BAVARESCO, 2004)

3.3 – Síndrome de Lesch-Nyhan

A síndrome de Lesch-nyhan foi descrita pela primeira vez no ano de 1964, por Michael Lesch e Bill Nyhan, onde foi relatada uma síndrome na qual as sintomatologias eram hiperuricemia, alterações motoras e neurológicas e automutilação observadas em dois irmãos de cinco anos. Porém apenas no

ano de 1967 Seegmiller descreveu a relação entre a deficiência da enzima HGPRT e a síndrome de Lesch-Nyhan. (ANDRADE, et al., 2014; LESCH & NYHAN, 1964)

A síndrome de Lesch-Nyhan é uma doença genética de herança recessiva e está associada a uma mutação do gene HPRT, localizada no locus xq26.1 no braço longo do cromossomo X, esse gene é responsável por codificar a enzima hipoxantina guanina fosforribosil-transferase. (ANDRADE, et al., 2014; GARCÍA, 2011)

Como a síndrome é uma doença hereditária ligada ao cromossomo X, os homens são os mais afetados, há raros casos

de mulheres sintomáticas, a maioria são portadoras assintomáticas. Atualmente a incidência da síndrome é de: 1 a cada 100.000 nascidos vivos (ROGRIGUÉZ SANABRIA 2006, DeANTONIO, 2002).

A mutação no gene HPRT pode ser parcial ou total, desencadeando a formação de uma enzima defeituosa, não conseguindo assim exercitar sua função na via de salvação, elevando os níveis de formação de ácido úrico (CASTRO, 2008).

A síndrome de Lesch-Nyhan é caracterizada pela disfunção total da enzima, apresentando atividades inferiores a 1,5% da sua função, ocasionando aumento nas concentrações de ácido úrico, desencadeando diversas doenças, como nefrotíase (cálculos renais), hiperuricemia altos níveis de ácido úrico no sangue), gota, disfunção renal, uricosúria (ácido úrico na urina), disfunção motora e neurológicas como coreoatetose (movimentos involuntários) ocasional ou espasticidade e automutilação a qual se caracteriza por mordeduras nos lábios, língua e dedos (JIMENEZ, et al., 1998; NYHAN ET AL., 2000; VALLE & COURT LOBO, 1997).

Geralmente os sintomas da doença só são detectados entre o primeiro e segundo ano de vida, sendo os mais característicos o atraso do desenvolvimento motor acompanhado de retardo mental. A automutilação ocorre em

cerca de 85% dos casos, já podendo ser observado quando a criança desenvolve a dentição. A automutilação tende a diminuir cerca dos 12 anos, onde já se tem um autocontrole (BAVARESCO, 2004; VOET & VOET, 2013 JIMÉNEZ et al.1998; RODRÍGUEZ CARRILO, 2012).

Figura 5: Amputação de falanges e mordedura dos lábios devido a automutilação.



Fonte: DELGADILLO, et al. 2012

Alguns pais optam pela extração dos dentes da criança ou pela realização de pulpotomia (remoção da polpa coronal), como também a utilização de protetores bucais resinosos, a fim de evitar os danos causados pela automutilação (ANDRADE, et al., 2014; JINNAH,2009).

Figura 6: Protetores bucais



Fonte: BARRIOS, 2010

Figura 8: Remoção dentária



Fonte: KASTRO & URIBE, 2008.

Os ferimentos causados pelas mordeduras ficam susceptíveis a penetração de patógenos, podendo evoluir para inflamação e supuração, colonização bacteriana, bacteremia e septicemia. Há possibilidades também de formação de trombos levando a oclusão de vasos e necrose tecidual (ANDRADE, et al., 2014).

Ainda não foram comprovados os motivos que levam a essas alterações neurológicas, sabe-se que a atividade da HPRT é mais alta nos gânglios basais do que nos outros tecidos, sendo dependentes da atuação dessa enzima para a manutenção nos níveis de purinas teciduais (KASTRO & URIBE, 2008 BAVARESCO 2008; DEVLIN, 2004).

A respeito das alterações neurológicas evidenciadas na síndrome Lesc-Nyhan observa-se algumas bases bioquímicas que explicam este sintoma bastante presente nos portadores da síndrome. A Na^+ , k^+ -ATPase é uma proteína integral de membrana, e é fundamental para o funcionamento normal de todas as células do corpo. Essa enzima tem funções muito importantes como remoção de

íons tóxicos do interior das células, é responsável pelo transporte ativo de Na^+ e K^+ e manutenção do seu controle, através da bomba de sódio e potássio nas membranas plasmáticas, utilizando energia proveniente do ATP, e através disso geram potencial de membrana, excitabilidade neural, contração muscular, auxiliam no movimento de íons e compostos como os neurotransmissores, entre várias outras funções. (LIMA, 2009; BAVARESCO 2008; BAVARESCO, 2004)

No Sistema nervoso central, a Na^+ , k^+ -ATPase é responsável pelo potencial de repouso da membrana, propagação do impulso nervoso, entre várias outras funções, sendo assim, uma inibição da atividade dessa enzima pode causar diversas patologias no SNC, entre elas, a epilepsia. (LIMA, 2009; BAVARESCO 2008)

Altas concentrações de hipoxantina inibiram significativamente a atividade da enzima Na^+ , k^+ -ATPase em membrana sináptica de estriado de ratos neonatos. A hipoxantina também pode aumentar níveis de lipoperoxidação, que é a oxidação de ácidos graxos polinsaturadas através de radicais livres. Essa lipoperoxidação, alteram a fluidez, permeabilidade e seletividade das membranas, causando danos também a proteínas que estão inseridas na bicamada lipídica, como enzimas e receptores.

(BAVARESCO 2008; BAVARESCO, 2004; GARCÍA, 2011).

BAVARESCO (2008) sugere que a hipoxantina induz o estresse oxidativo, ou seja, quebra da homeostase entre a produção de radicais livres e as defesas antioxidantes, sendo assim, pode ser possível que o estresse oxidativo e/ou a inibição da enzima Na^+ , k^+ - ATPase possam estar envolvidos nos mecanismos pelos quais a hipoxantina, xantina e ácido úrico são neurotóxicos.

Estudos neuroquímicos em cérebros estudados em autópsias, mostram uma perda de 60 a 80% de dopamina nos gânglios basais, porém a razão para essa perda ainda são desconhecidas (JINNAH, 2009).

Guibinga et al. (2010) através de uma pesquisa realizada com células de carcinoma embrionário NT2, mostrou que a deficiência em HGPRT está associada a alterações morfofuncionais neuronais, em especial em neurônios dopaminérgicos. Cristini et al. (2010) em uma pesquisa realizada com células-tronco neurais humanas (hNSCs), com a deficiência da HPRT, ou seja, com a síndrome Lesch-Nyhan, em comparação com hNSCs saudáveis, foram encontradas diferenças interessantes. Na hNSCs SLN a expressão de β -tubulina III e FLT4 (do inglês, Fms-related tyrosine kinase 4) se encontraram significativamente reduzida em comparação com as hNSCs saudáveis. A β -tubulina III é

uma proteína que compõe os microtúbulos que fazem parte do citoesqueleto nas células. O FLT4 é um gene, que quando ativado gera uma sinalização levando ao aumento na produção do fator de crescimento endotelial vascular C (VEGF-C), onde o VEGF-C é necessária por células neuroepiteliais cerebrais durante o desenvolvimento embrionário. Essas alterações encontradas nas hNSCs SLN levam a alterações morfológicas dos neurônios, em especial os dopaminérgicos, desenvolvendo alterações na sua funcionalidade.

Durante a gestação, no prenatal, a realização da aminoscintese, para estudo cromossômico, diagnostica a Síndrome Lesch-Nyhan (ALFORD et al., 1995). Exames bioquímicos para dosagem de ácido úrico podem ser de fundamental importância onde níveis normais são entre 2.5 a 6 mg por dL, nos pacientes com a síndrome se elevariam entre 8.5 a 15 mg por dL. No entanto, a dosagem de ácido úrico não pode ser considerada específica para diagnosticar a síndrome, caso os níveis de ácido úrico estejam elevados, outros exames complementares necessitam ser executados para confirmação do diagnóstico, tais como Reação em cadeia da polimerase (PCR) (KASTRO & URIBE, 2008; JIMENEZ, et al., 1998). Para pessoas com antecedentes familiares que possuem a síndrome ou

mulheres que são portadoras, recomenda-se o aconselhamento genético (KASTRO & URIBE, 2008).

O alopurinol é um medicamento utilizado para controlar os altos níveis de ácido úrico, pois ele inibi a xantina oxidase, sendo eficaz no tratamento da hiperuricemia, evitando complicações como cálculos renais, disfunção renal, gota, entre outros (JINNAH, 2009; GARCÍA, 2011).

A nível neurológico, não existe um tratamento específico porém medicamentos como fenobarbital, diazepam e levodopa são utilizados para aliviar os sintomas.(BAVARESCO, 2004).

3 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o estudo, pessoas que possuem a síndrome de Lesch-Nyhan já apresentam sintomas a partir de um ano de idade, como atraso no desenvolvimento motor, acompanhado de retardo mental, como crianças que já apresentam dentição, podem ser observadas também a automutilação dos lábios, língua e dedos. Os pais devem procurar de imediato o auxílio de um médico, onde serão realizados exames como de sangue e urina, onde podem ser observadas altas concentrações de ácido úrico, outros exames serão realizados para um diagnóstico efetivo, caso seja confirmada a síndrome, o tratamento será iniciado o mais rápido possível.

Como ainda não existe tratamento para os sintomas neurológicos, o tratamento será voltado para o controle do ácido úrico, porém medicamentos como diazepam e levodopa são utilizados para aliviar os sintomas.

Desta forma, conclui-se que a deficiência de HPRT promove hiperuricemia e diversas alterações sistêmicas que caracterizam a síndrome Lesch-Nyhan.

REFERÊNCIAS

1. ANDRADE, D. L. S.; SANTOS, C. B. R.; DULTRA, F. K. A. A., et al. Síndrome de Lesch Nyhan e Odontologia: relato de caso. **Revista de ciências médicas e biológicas**, 13(1): 102-106. 2014.
2. BARRIOS, J. A. Síndrome de Lesch-Nyhan. Nov. 2010. Disponível em: <<http://doctorbarrios.blogspot.com.br/search?updated-min=2010-01-01T00:00:00-08:00&updated-max=2011-01-01T00:00:00-08:00&max-results=2>> Acessado em: 11 Abr. 2015.
3. BAVARECO, C.S. Alterações bioquímicas e comportamentais em ratos submetidos à administração intra-estriatal de hipoxantina. 2008. 233 f. Tese (Doutorado em Bioquímica) - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal do

- Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.
4. BAVARESCO, Caren Serra. Efeito in vitro das substâncias acumuladas na doença de Lesch-Nyhan sobre a atividade da Na^+ , K^+ -ATPase em estriado de ratos. 2004. 130 f. Dissertação (mestrado em Bioquímica) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2004.
 5. CASTRO, K. C.; URIBE, J. V. Paciente con síndrome de Lesch-Nyhan atendido en el Departamento de Estomatología Pediátrica del Hospital Infantil de Tamaulipas. Reporte de caso. **Revista de Odontologia Mexicana**, 12(3): 154-158. 2008.
 6. CRISTINI, S.; NAVONE, S.; CANZI, L. et al. Human neural stem cells: a model system for the study of Lesch-Nyhan disease neurological aspects. **Human Molecular Genetics**, 19(10): 1939-1950. 2010.
 7. CONOCÍAS este trastorno? Síndrome de Lesch-Nyhan. Set. 2012. Disponível em: <<http://www.taringa.net/post/info/15610136/Conocias-este-trastorno---Sindrome-de-Lesch-Nyhan.html>>. Acessado em: 15 Abr. 2015.
 8. DeANTONIO, I., TORRES-JIMENEZ, R., VERDÚ-PÉREZ, A., et al. Tratamiento del síndrome de Lesch-Nyhan. **Revista de Neurologia**, 35(9):877-833, 2002.
 9. DELGADILLO, M. M.; SAAVEDRA, S. F.; ROJAS, E. S. G. Síndrome de Lesch-Nyhan, reporte de un caso clínico. **Gaceta Médica Boliviana**, 35(2) 2012.
 10. DEVLIN, Thomas M. Bioquímica: libro de texto con aplicaciones clínicas. 4 ed. Barcelona: *Reverté*, 2004. p. 836
 11. GARCÍA, Marta García. Fisiopatología de las manifestaciones neurológicas de la deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosil transferase (HPRT). Repercusión de la disminución del transporte de adenosina sobre la función y/o expresión de los receptores de adenosina, dopamina y serotonina. 2011. 134 f. Tese (Doutorado em genética e biologia celular) - Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, 2011.
 12. GOLDMAN, Lee; AUSIELLO, Dennis. Tratado de medicina interna. 22 ed. Rio de Janeiro: *Elsevier*, 2005. p. 1479-1486.

13. GUIBINGA, G. H.; HSU, S.; FRIEDMANN, T. Deficiency of the housekeeping gene hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) dysregulates neurogenesis. **Molecular Therapy**, 18(1): 54-62. . 2010
14. HARVEY, R. A. Bioquímica ilustrada. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. p. 291-300.
15. JIMÉNEZ, R. T.; ANTÓN, F. M.; HERNÁNDEZ, T. R., et al. Estudio bioquímico, enzimático y genético de la deficiencia de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HPRT). **Asociación Española de Pediatría**, 48(4): 355-362. 1998.
16. JINNAH, H. A. Lesch-Nyhan disease: from mechanism to model and back again. **Disease Models & Mechanisms**. 2(3-4): 116-121. 2009.
17. KARP, G. Biología celular e molecular: conceitos e experimentos. 3 ed. São Paulo, Manoele, 2005. p. 72, 80.
18. LESCH, M & NYHAN, W.L. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. **The American Journal of Medicine**. 36(4): 561-570. 1964.
19. LESCH-NYHAN Syndrome and the HPRT1 Gene. Disponível em: <<http://maesgen564s15.weebly.com/>>. Acessado em 9 Mai. 2015.
20. LIMA, F. D.. O papel da enzima na⁺, k⁺ -ATPase no déficit cognitivo e no efeito profilático induzido pelo exercício físico após o traumatismo crânio-cefálico. 2009. 105 f. Dissertação (Mestrado em farmacologia) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS, 2009.
21. METABOLISMO de nucleotídeos. Disponível em: <<http://themedicalbiochemistrypage.org/es/nucleotide-metabolism-sp.php>> Acessado em 11 Abr. 2015.
22. NEDER, Pâmela. Nucleotídeos: síntese e degradação. Disponível em: <<http://www.ebah.com.br/content/ABAAABdeMAD/nucleotideos>>. Acessado em 11 Abr. 2015.
23. RIVERA, J. M. T.; PERTIERRA, A. G. et al. Fundamentos de bioquímica metabólica. 2 ed. Madrid, tébar, 2006. P. 226-243
24. ROGRIGUÉZ SANABRIA, F. R. Determinación de las constantes cinéticas de la enzima hipoxantina - guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) en controles normales y en

- una familia afectada por el Síndrome de Lesch-Nyhan . Revista Salud UIS; 38(2): 122-127. 2006.
25. RODRÍGUEZ CARRILO, P. L. Caso clínico: intervención desde la perspectiva de terapia ocupacional en síndrome de Lesch-Nyhan. **Revista TOG (A Coruña)**, 15(9):1-12. 2012
26. VOET, D.; VOET, J. G. Bioquímica. 4 ed. Porto Alegre, Artmed, 2013. p.1108-1114.
27. VOET, Donald; VOET, Judith G.; PRATT, Charlotte W. Fundamentos da bioquímica: A vida em nível molecular. 4 ed. Porto Alegre, Artmed, 2014. p. 252-253/794-798.