

Grave trastorno neurometabólico congénito de las purinas por deficiencia de adenilosuccinato liasa: reporte del primer caso en República Dominicana

Severe congenital purine neurometabolic disorder Adenylosuccinate Lyase deficiency: Report of the first case in the Dominican Republic

Massiel Carolina Morales González¹ • Maxiel Javier Marchena²

Cómo citar: Morales González MC, Marchena MJ. Grave trastorno neurometabólico congénito de las purinas por deficiencia de adenilosuccinato liasa: reporte del primer caso en República Dominicana. ADOPA. 2026;4(2):E42004. Disponible en: <https://adopa.pediatriadominicana.org/index.php/adopa/article/view/101>

Resumen

Introducción: la deficiencia de adenilosuccinato liasa (ADSL) es un trastorno neurometabólico congénito extremadamente raro del metabolismo de novo de las purinas, caracterizado por acumulación de succinilpurinas y manifestaciones neurológicas graves como encefalopatía epiléptica de inicio temprano, hipotonía y retraso global del desarrollo. A nivel mundial se han reportado cerca de 120 casos.

Resumen de caso: se presenta un lactante masculino de 9 meses, procedente de zona rural, con hipotonía y dificultad respiratoria al nacer, con posterior encefalopatía epiléptica y del desarrollo con espasmos infantiles a partir del 5.º mes de vida. El examen físico mostró dimorfismos craneofaciales leves e hipotonía generalizada. La electroencefalografía revela hallazgos de síndrome de West, con actividad epileptiforme generalizada con patrón hipsarrítmico y resonancia magnética con dilatación ventricular y alteraciones difusas de la sustancia blanca. Se identificó una variante patogénica en homocigosis en el gen ADSL por secuenciación clínica del exoma (WES), asociado a deficiencia de adenilosuccinasa o

¹ Gerente Unidad de Genética. Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo, República Dominicana. ORCID: 0009-0008-7833-1594 • E-mail: genomassiel@gmail.com

² Unidad de Genética. Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral. ORCID: 0000-0002-2524-7179 • E-mail: dramaxieljavier@gmail.com

adenilosuccinato liasa tipo I autosómica recesiva. Este caso representa el primer diagnóstico confirmado en República Dominicana.

Conclusión: el diagnóstico genético molecular por secuenciación clínica del exoma (WES) con técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) es clave en la práctica clínica actual para el abordaje diagnóstico-terapéutico de trastornos neurometabólicos en lactantes con síndromes hipotónicos, retraso global del neurodesarrollo y epilepsias refractarias; permitiendo dirigir el asesoramiento genético familiar, guiar intervenciones y farmacoterapias e impactar positivamente en su calidad de vida y pronósticos.

Palabras clave: deficiencia de adenilosuccinato liasa; ADSL; trastornos de las purinas; encefalopatía epiléptica; enfermedades raras; República Dominicana.

Abstract

Introduction: Adenylosuccinate lyase (ADSL) deficiency is an extremely rare congenital neurometabolic disorder of de novo purine metabolism, characterized by succinylpurine accumulation and severe neurological manifestations such as early-onset epileptic encephalopathy, hypotonia, and global developmental delay. Approximately 120 cases have been reported worldwide.

Case summary: We present the case of a 9-month-old male infant from a rural area, who presented with hypotonia and respiratory distress at birth, followed by epileptic and developmental encephalopathy with infantile spasms beginning at 5 months of age. Physical examination revealed mild craniofacial dysmorphisms and generalized hypotonia. Electroencephalography revealed findings consistent with West syndrome, with generalized epileptiform activity and a hypsarrhythmic pattern, and magnetic resonance imaging showed ventricular dilation and diffuse white matter abnormalities. A homozygous pathogenic variant in the ADSL gene was identified by clinical exome sequencing (WES), associated with autosomal recessive type I adenylosuccinate lyase deficiency. This case represents the first confirmed diagnosis in the Dominican Republic.

Conclusion: Molecular genetic diagnosis by clinical exome sequencing (WES) with next-generation sequencing (NGS) techniques is key in current clinical practice for the diagnostic and therapeutic approach to neurometabolic disorders in infants with hypotonic syndromes, global neurodevelopmental delay, and refractory epilepsies. This allows for targeted family genetic counseling, guided interventions and pharmacotherapies, and a positive impact on their quality of life and prognosis.

Keywords: Adenylosuccinate lyase deficiency; ADSL; purine disorders; epileptic encephalopathy; rare diseases; Dominican Republic.

Introducción

La deficiencia de adenilosuccinato liasa (ADSL) o adenilosuccinasa (ORPHA:46) (OMIM #103050) es un trastorno genético poco frecuente y de expresividad muy variable del metabolismo de novo de las purinas provocando la acumulación de intermediarios tóxicos de succinilpurinas: succinilaminoimidazol carboxamida ribósido (SAICAR) y succiniladenosina (S-Ado) en tejidos corporales como líquido cefalorraquídeo (LCR), plasma y orina; que se caracteriza principalmente por encefalopatía, convulsiones, retraso psicomotor y/o regresión neurológica, hipotonía y conducta autista^{1, 2}.

Fue descrita por primera vez por Jaeken y van den Berghe en 1984, quienes encontraron succinilpurinas en fluidos corporales de tres pacientes con retraso psicomotor severo y rasgos de trastornos del espectro autista³.

Se trata de una enfermedad rara, cuya incidencia no es bien conocida aún. Se han reportado alrededor de 120 casos, perteneciendo la mayoría de estos a Países Bajos y Bélgica. La prevalencia se estima en 1 por 1.25 millones a nivel mundial.

Ocurre por variantes patogénicas (>50 descritas) en heterocigosis compuesta (2/3 de los casos) o en homocigosis del gen ADSL (608222) en el cromosoma 22 (22q13.1q13.2) que se transmite con patrón de herencia autosómica recesiva (HAR); evidenciándose en la genealogía familiar salto generacional, afectados de ambos sexos, con mayor riesgo de recurrencia asociados a consanguinidad y endogamia. El tipo de mutación de cambio de sentido (missense) R426H ha sido el más reportado en los casos publicados⁴.

A continuación, presentamos el primer caso clínico de esta enfermedad en su forma grave (Tipo I) diagnosticado en la consulta de genética clínica del Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral en Santo Domingo, República Dominicana; el cual fue confirmado con estudio molecular tipo secuenciación clínica del exoma (WES) aplicando tecnologías de secuenciación masiva o de nueva generación (NGS).

Presentación de caso

Lactante masculino de 9 meses, dominicano, procedente de medio rural de la región sur del país. Desde el nacimiento presenta hipotonía generalizada severa y ausencia de adquisición de los hitos motores esperados. A los 5 meses

inicia episodios convulsivos diarios, con una frecuencia aproximada de cinco crisis por día y duración variable entre 1 y 15 minutos. Las crisis se manifiestan como espasmos musculares aislados o episodios de pérdida de conciencia con inmovilidad, semejantes a crisis de ausencia. Posterior a cada evento, el paciente desarrolla cianosis y un período postictal prolongado, de alrededor de 30 minutos.



Figura 1. Maniobra de tracción de extremidades superiores en lactante mostrando severa hipotonía

Fuente: consulta de Genética Clínica, Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral.

Historia de embarazo y parto

Hijo de madre de 28 años, G3/3 C3, con controles regulares y uso adecuado de vitaminas prenatales. La gestación cursó con diabetes gestacional manejada con dieta y polihidramnios diagnosticado a las 37 semanas. Se realizaron cinco sonografías obstétricas sin hallazgos patológicos. No se reporta exposición a teratógenos.

Nació vía cesárea por antecedente de cesárea previa. Llanto espontáneo, pesó 7 libras. Presentó hipotonía y distrés respiratorio desde el nacimiento, requiriendo ingreso durante 12 días con diagnóstico de recién nacido a término adecuado para la edad gestacional (RNT-AEG 37 semanas), síndrome hipotónico e hijo de

madre con diabetes gestacional. Recibió soporte respiratorio con CPAP nasal por 10 días y Oxihood por 2 días. La madre desconoce si se administraron medicamentos adicionales durante la hospitalización.

Alimentación

Lactancia mixta con adecuada tolerancia oral y ganancia ponderal progresiva. No se reportan dificultades de alimentación ni alergias.

Antecedentes personales patológicos

Encefalopatía epiléptica y del desarrollo desde los 5 meses de edad.

Antecedentes familiares patológicos

Hipertensión arterial en abuelos maternos y paternos. Epilepsia en primo materno. Diabetes mellitus en abuela materna.

Desarrollo psicomotor

Retraso global del neurodesarrollo. No ha logrado sostén cefálico, sedestación, gateo, bipedestación ni emisión de primeras palabras.

Examen físico

El examen físico revela como hallazgos positivos frente con metópica prominente, fontanela anterior amplia, doble remolino frontal, fisuras palpebrales cortas, estrabismo convergente, hipertelorismo y pliegues epicánticos; puente nasal bajo con aletas nasales antevertidas, filtrum corto y levantado, paladar alto, comisuras labiales hacia abajo, boca en carpa, micrognatia y pabellones auriculares de baja implantación. Además, cuello corto, hipertelorismo mamario, hipoplasia falanges distales y clinodactilia de 5.º dedos en manos. Severa hipotonía generalizada.



Figura 2. Denótese rasgos dismórficos con sutura metópica prominente, puente nasal amplio y bajo, nariz prominente con aletas nasales antevertidas, filtrum corto, boca en carpa y micrognatia

Fuente: consulta de Genética Clínica, Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral.



Figura 3. Denótese la postura y los puños con los pulgares aductos

Fuente: consulta de Genética Clínica, Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral.

Pruebas complementarias

Se le realizaron los siguientes:

- Tamizaje neonatal básico sin alteraciones.
- Sonografía abdominal atención riñones: columna de Bertin prominente en riñón izquierdo.
- Perfil auditivo completo: normal bilateral.
- Laboratorios: leucocitosis, trombocitosis, AST y perfil lipídico elevados, TSH, T3 bajas, desequilibrios electrolíticos tipo hipo e hipernatremia e hiperpotasemia.
- Ecocardiograma: corazón estructural y funcionalmente normal.
- Resonancia magnética cerebral: marcada dilatación ventricular, cisternal y de surcos; hiperintensidad periventricular difusa frontoparietal y temporal con restricción simétrica; fosa posterior normal; leve engrosamiento mucoso en senos maxilares; macroglosia a considerar.
- Evaluación oftalmológica: pobre comportamiento visual, probable baja visión.
- Electroencefalografía: actividad de base anormal por alteración del proceso de maduración, actividad epileptiforme generalizada. Patrón hipsarrítmico durante el sueño. Hallazgos compatibles con síndrome de West.

Análisis genético

**RESULTADO POSITIVO**
Variante probablemente patogénica identificada

INTERPRETACIÓN
Una variante probablemente patogénica en homocigosis ha sido identificada en el gen *ADSL*. **Este resultado es consistente con el diagnóstico genético de deficiencia de adenilosuccinasa, de herencia autosómica recesiva.**
No se identificaron más variantes clínicamente relevantes para el fenotipo descrito.

Figura 4. Reporte de prueba genética tipo secuenciación clínica del exoma (WES)

Nota. Identificación de variante clasificada como probablemente patogénica en el gen *ADSL* en homocigosis; confirmando diagnóstico molecular de deficiencia de adenilosuccinasa de herencia autosómica recesiva.

Fuente: consulta de Genética Clínica, Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral.

El hallazgo identificado en el WES consiste en una variante puntual de cambio de sentido (missense) en el gen ADSL, c.1105A>C p.(Ile369Leu), que consiste en la sustitución específica en la secuencia del ADN de una base purina de tipo adenina (A) por otra base pirimidina tipo citosina (C) en la posición 1105, lo que resulta en el cambio del aminoácido isoleucina por leucina en la proteína (posición 369). Esto produce un cambio en la estructura química de la proteína (enzima adenilsuccinasa o adenilsuccinato liasa) provocando su incorrecto plegamiento, lo que se traduce en un déficit de adenosin monofosfato (AMP) y la alteración de su capacidad de procesamiento en el metabolismo de las purinas (acumulación de succiniladenosina (S-Ado) y succinilaminoimidazol carboxamida ribósido (SAICAR), afectando el desarrollo del sistema nervioso central y neurotoxicidad.

Diagnóstico final

Trastorno Neurometabólico Congénito de las Purinas.

Deficiencia de adenilsuccinato liasa Tipo I (ADSL).

Intervenciones

Seguimiento multidisciplinario que incluye evaluaciones con genética clínica, neurología pediátrica, oftalmología pediátrica, otorrinolaringología, neumología, cardiología, gastroenterología, fisioterapia y nutrición especial.

Farmacoterapia con levetiracetam, prednisolona de uso continuo, clonazepam, suplementos vitamínicos, L-Carnitina, hierro polimaltosado y en proceso de evaluación con fines de dieta cetogénica.

Discusión

La enzima adenilosuccinato liasa promueve dos pasos en la síntesis de novo de nucleótidos de purina, conduciendo a la escisión no hidrolítica de los grupos succinilo para producir fumarato: la conversión de ribótido de carboxamida de succinilaminoimidazol (SAICAR) en ribótido de carboxamida de aminoimidazol (AICAR) y la formación de nucleótidos de monofosfato de adenosina. Además participa, junto con la adenilato desaminasa y la adenilosuccinato sintetasa, en el ciclo de los nucleótidos de purina, el cual previene la acumulación de adenosín monofosfato (AMP) tras el catabolismo del adenosín trifosfato (ATP),

desplazando la reacción de la adenilato quinasa hacia la formación de adenosín trifosfato y contribuyendo al mantenimiento de la carga energética del adenilato. Asimismo, a partir de aminoácidos, genera intermediarios para el ciclo del ácido cítrico y aumenta la tasa de glucólisis por la estimulación de las actividades de la glucógeno fosforilasa y la fosfofructoquinasa^{5,6}.

El defecto enzimático se caracteriza por la presencia en los fluidos biológicos (plasma, líquido cefalorraquídeo y orina) de dos compuestos que se forman por desfosforilación de los dos sustratos de la enzima: el ribósido de carboxamida de succinilaminoimidazol (SAICAr) y la succiniladenosina (S-Ado); que en parámetros normales son indetectables⁷. Presenta una amplia variabilidad clínica, clasificados en tres fenotipos principales diferentes: la forma neonatal mortal, grave (tipo I) y moderado/leve (tipo II); siendo de estas el tipo I más frecuente.

La forma neonatal conduce a muerte prematura durante las primeras semanas de vida por encefalopatía, insuficiencia respiratoria, trastornos de alimentación y convulsiones intratables. Además de asociarse a manifestaciones prenatales como microcefalia, retraso del crecimiento intrauterino, hipocinesia fetal y complicaciones relacionadas según grado de severidad como artrogriposis e hipoplasia pulmonar.

La forma grave (tipo I) se presenta en los primeros meses de vida y se manifiesta por retraso global del neurodesarrollo severo, deterioro visual, microcefalia, inicio temprano de convulsiones y con mala respuesta frecuentemente al tratamiento con anticonvulsivantes (diferentes tipos de crisis: parciales, tónicas, mioclonías, espasmos, status epiléptico) y características autistas (conductas repetitivas, estereotipias, hipersensibilidad a sonidos y luz, sonrisas no motivadas, pobre contacto visual y tendencia a presentar rabietas, agresividad y automutilación)^{8,9}. Este comportamiento clínico coincide con nuestro paciente, quien presenta una encefalopatía epiléptica y del desarrollo (debutando a los 5 meses con las convulsiones), hipotonía neonatal, dificultad respiratoria, retraso global del neurodesarrollo severo y estereotipias manuales.

La forma moderada o leve (tipo II) se presenta durante los primeros años de vida y se caracteriza por retraso psicomotor moderado/leve y alteraciones transitorias del contacto. Las convulsiones, en caso de presentarse, suelen aparecer más tardíamente (2-4 años).

Se ha descrito que el 100 % de los pacientes presentan discapacidad intelectual, 50 % algún tipo de epilepsia y un 1/3 de los casos rasgos autistas. Otras manifestaciones menos comunes incluyen hipotonía, atrofia muscular, trastorno de habla, ataxia, espasticidad e hiperactividad¹⁰.

Además, se han reportado pacientes con dismorfismo facial leve, que varía según investigaciones publicadas. En nuestro caso, predominó metópica prominente, hipertelorismo, estrabismo convergente, filtrum corto y levantado, comisura oral hacia abajo, paladar alto y pabellones auriculares de baja implantación.

Los hallazgos en la resonancia magnética (RMN) cerebral pueden ser de utilidad para sustentar la sospecha diagnóstica y monitorizar la progresión de la enfermedad en el tiempo, entre estos: atrofia cerebral del cuerpo calloso o del vermis cerebeloso, falta de mielinización, lisencefalia y alteraciones en la sustancia blanca¹¹. En el caso presentado la RMN cerebral mostró marcada dilatación ventricular, dato que coincide con los hallazgos evidenciados en estos pacientes en otras investigaciones, aunque en menor frecuencia.

El diagnóstico definitivo de esta condición se puede realizar tanto a nivel bioquímico con la confirmación en fluidos extracelulares de la presencia de succinilpurinas en líquido cefalorraquídeo u orina; o a nivel molecular con la secuenciación del gen ADSL. Por la heterogeneidad clínica y solapamiento fenotípico de la enfermedad, la secuenciación clínica del exoma (WES) es una herramienta diagnóstica importante en estos pacientes, permitiendo minimizar el tiempo de espera, integrar manejo multidisciplinario y contemplar intervenciones personalizadas según necesidades individuales; como fue el caso del paciente presentado a quien se le diagnosticó en etapas tempranas, permitiendo el asesoramiento genético y abordaje clínico-terapéutico directivo.

Esta enfermedad se transmite con patrón de herencia autosómica recesiva, ambos padres son heterocigotos (portadores sanos) aportando cada uno una copia del gen mutado; con 25 % de probabilidad de hijos afectados (homocigotos recesivos u heterocigotos compuestos) en cada embarazo y 50 % de portadores sanos (heterocigotos). El asesoramiento genético familiar y reproductivo implica la detección de portadores sanos en ambas familias, el diagnóstico genético preimplantacional (DGP), donación de gametos y otras opciones para reducir el riesgo de recurrencia familiar.

Declaración de no conflicto de interés

Las autoras de este artículo declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

1. Holder-Espinasse M, Marie S, Bourrouillou G, Ceballos-Picot I, Nassogne MC, Faivre L, Amiel J, Munnich A, Vincent MF, Cormier-Daire V. 2002. ¿Hacia un sugerente dismorfismo facial en la deficiencia de adenilosuccinato liasa? *J Med Genet* 39:440-2.
2. Edery P, Chabrier S, Ceballos-Picot I, Marie S, Vincent MF, Tardieu, M. Variabilidad intrafamiliar en la expresión fenotípica de la deficiencia de adenilosuccinato liasa: un informe de tres pacientes. *Am. J. Med. Genet.* 2003;120A:185-90.
3. Jurecka A, Zikanova M, Kmoch S, Tylki-Szymańska A. Adenylosuccinate lyase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2015 Mar;38(2):231-42.
4. Dewulf JP, Marie S, Nassogne MC. Disorders of purine biosynthesis metabolism. *Mol Genet Metab* 2022;136:190-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.12.016.
5. Macchiaiolo M, Buonuomo PS, Mastrogiorgio G, Bordi M, Testa B, Weber G, Bellacchio E, Tartaglia M, Cecconi F, Bartuli A. Very mild isolated intellectual disability caused by adenylosuccinate lyase deficiency: a new phenotype. *Mol Genet Metab Rep* 2020;23:100592. doi: 10.1016/j.jymgmr.2020.100592
6. Banerjee A, Bhatia V, Didwal G, Singh AK, Saini AG. ADSL Deficiency - The Lesser-Known Metabolic Epilepsy in Infancy. *Indian J Pediatr* 2021;88:263-5. doi: 10.1007/s12098-020-03435-4.
7. Mastrogiorgio G, Macchiaiolo M, Buonuomo PS, Bellacchio E, Bordi M, Vecchio D, Brown KP, Watson NK, Contardi B, Cecconi F, Tartaglia M, Bartuli A. Clinical and molecular characterization of patients with adenylosuccinate lyase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:112. doi: 10.1186/s13023-021-01731-6.
8. Jurkiewicz E, Mierzevska H, Kusmierska K. Adenylosuccinate lyase deficiency: the first identified Polish patient. *Brain Dev.* 2007;29(9):600-2.

9. Mouchegh K, Zikanova M, Hofmann GF, Kretzschmar B, Kühn T, Mildemberger E, et al. Lethal fetal and early neonatal presentation of adenylosuccinate lyase deficiency: observation of 6 patients in 4 families. *J Pediatr*. 2007;150(1):57–6.
10. Kayfan S, Yazdani RM, Castillo S, Wong K, Miller JH, Pfeifer CM. MRI findings of hypomyelination in adenylosuccinate lyase deficiency. *Radiol Case Rep*. 2018;14(2):255–9.
11. Macchiaiolo M, Barresi S, Cecconi F, Zanni G, Niceta M, Bellacchio E, et al. A mild form of adenylosuccinate lyase deficiency in absence of typical brain MRI features diagnosed by whole exome sequencing. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):65.