

Rev Biomed 2004; 15:243-250.

Deficiencia de adenilosuccinato liasa: un breve repaso.

Revisión

Anabel Yanes-Vallejera, Madelyn Monaga-Castillo.

Centro Nacional de Genética Médica, Centro Colaborador de la OMS para el desarrollo de enfoques genéticos en la promoción de salud, La Habana, Cuba.

RESUMEN.

Objetivos. Brindar información acerca de los aspectos bioquímicos, presentación clínica, mecanismos fisiopatológico-lógicos, estudios sobre mutaciones, métodos de diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de adenilosuccinato liasa, un error congénito del metabolismo.

Fuentes de extracción. Libros de texto relacionados con el tema, artículos actualizados y consultas en internet.

Resultados. La deficiencia de la enzima adenilosuccinato liasa (ADSL) 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 biológicos. Esta enfermedad tiene una presentación clínica variable que incluye retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía y autismo. Se han descrito alrededor de 20 mutaciones, siendo la R426H la más frecuente. El diagnóstico puede realizarse tanto en el período prenatal como postnatal. Hasta la actualidad no existe un tratamiento para la enfermedad.

Conclusiones. La severidad del cuadro clínico, así como la ausencia de un tratamiento disponible y efectivo conducen a una búsqueda profunda de información acerca de esta enfermedad.

(Rev Biomed 2004; 15:243-250)

Palabras clave: Metabolismo de las purinas, deficiencia de adenilosuccinato liasa, SAICA ribósido, retardo mental.

SUMMARY.

Adenylosuccinate lyase deficiency: a brief overview.

Objectives. To provide general information on Adenylosuccinate lyase deficiency.

Sources of information. Books related to the theme, updated articles and the Internet.

Results. Adenylosuccinate lyase (ADSL) deficiency is an autosomal recessive inborn error in purine de novo synthesis pathway, characterized by the accumulation of succinyladenosine (S-Ado) and succinylaminoimidazolecarboxamide (SAICA) riboside in body fluids. Clinical signs include

Solicitud de sobretiros: Lic. Bioquímica Madelyn Monaga-Castillo, Calle C # 14 entre Primera y Segunda. Reparto Rosario. Municipio Arroyo Naranjo. La Habana, Cuba. Correo electrónico: madelyn.monaga@infomed.sld.cu

Recibido el 15/Junio/2004. Aceptado para publicación el 25/Octubre/2004.

Este artículo está disponible en <http://www.uady.mx/sitios/biomedic/revbiomed/pdf/rb041546.pdf>

Vol. 15/No. 4/Octubre-Diciembre, 2004

A Yanes-Vallejera, M Monaga-Castillo.

psychomotor retardation, convulsions, hypotonia, and autistic features. More than 20 mutations have been identified, R426H being the most frequent. Diagnosis can be carried out in prenatal or postnatal periods. No effective therapy is available.

Conclusions. The severity of the clinical signs as well as the absence of an available and effective treatment lead to the necessity for a deep search of information about this illness. (*Rev Biomed 2004; 15:243-250*)

Key words: Purine metabolism, adenylosuccinate lyase deficiency, SAICA riboside, mental retardation.

INTRODUCCIÓN.

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) o enfermedades metabólicas hereditarias se deben a mutaciones del ADN que originan una modificación de la estructura de las proteínas, con alteración de su función. Estos trastornos bioquímicos, cuando afectan a proteínas enzimáticas, pueden dar lugar a desequilibrios químicos importantes en el organismo, incluyendo el sistema nervioso, provocando un deterioro gradual de la salud o crisis repentinas que concluyan con la muerte del paciente.

Aunque la incidencia individual es baja, la creciente y continua descripción de múltiples enfermedades (más de 500 en el momento actual), hace que consideradas en conjunto no sean infrecuentes: uno de cada 800 recién nacidos vivos nace con un ECM y el 50% de ellos desarrollan la enfermedad durante el período neonatal (1).

Dentro de los ECM encontramos los defectos del metabolismo de purinas y pirimidinas, los cuales se caracterizan por un aumento en la concentración de éstas u otros metabolitos en las células o fluidos biológicos, debido al incremento o disminución de la actividad de la enzima relacionada.

Las purinas y pirimidinas son los pilares que forman el ADN y el ARN, elementos básicos de la maquinaria celular y se incorporan a la célula en forma de nucleótidos y realizan diferentes funciones. Entre éstas se encuentran 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 (2,3).

La sintomatología de estos defectos es altamente variable, desde relativamente moderada a muy severa y puede aparecer a cualquier edad.

Existe un gran número de mutaciones diferentes, lo cual hace difícil el diagnóstico prenatal por el estudio de las mismas, no obstante el análisis de la enzima y de los metabolitos es posible.

La deficiencia de la enzima adenilosuccinato adenosín 5'-monofosfato liasa, EC 4.3.2.2 (ADSL) es un defecto autosómico recesivo en la vía de síntesis de novo de las purinas (figura 1), caracterizado por la acumulación de succiniladenosina (S-Ado) y succinilaminoimidazolcarboxamida ribósido (SAICA ribósido) en los fluidos biológicos (4,5). El gen de la ADSL se encuentra localizado en la región 22q13.1-q13.2 (6-8).

Esta enfermedad fue descubierta en 1984 (9,10), con ayuda del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Gasthusberg en Leuven, siendo la primera deficiencia enzimática en el metabolismo de las purinas reportada en humanos. Ha sido diagnosticada en 50 pacientes aproximadamente (10,11). El primer caso encontrado con esta enfermedad fue en Estados Unidos y se detectó usando la técnica de cromatografía en placa delgada (TLC), combinada con el pesquiasaje masivo para la deficiencia de ADSL y desórdenes del metabolismo de los sacáridos. El paciente se presentó con un desarrollo motor retrasado y una profunda hipotonía. La historia familiar y las pruebas de laboratorio de rutina resultaron negativos (4).

Durante el período de 1984 a 1990 la enfermedad fue descubierta en 9 niños, los cuales mostraron retraso psicomotor severo, convulsiones, síntomas autistas y en algunos casos hipoplasia cerebelar e hipotonía (5).

El desorden ha sido reportado en pacientes de diferentes nacionalidades, principalmente en Holanda y Bélgica (12).

A Yanes-Vallejera, M Monaga-Castillo.

Tipo I: Incluye aquellos pacientes que muestran un retraso psicomotor severo frecuentemente acompañado por epilepsia y por comportamientos autistas. Puede también asociarse con desgaste muscular. No presenta 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.

Tipo II: Estos pacientes presentan retraso psicomotor moderado, frecuentemente asociado con epilepsia y comportamientos autistas. El retraso mental moderado fue asociado con la relación S-Ado/ SAICA ribósido alta (entre 3 y 4) y una pérdida no paralela de ambas actividades, con una actividad residual para S-AMP muy baja, aunque algunos pacientes han mostrado un retraso mental moderado con una relación S-Ado/ SAICA ribósido intermedia (7, 24).

MECANISMOS PATO-FISIOLÓGICOS.

Algunos autores plantean que el mecanismo patofisiológico de esta enfermedad no se conoce. No obstante, otros exponen diferentes hipótesis acerca del efecto neurotóxico que pueden ejercer las succinilpurinas y la síntesis no balanceada de los nucleótidos purínicos.

Deficiencia de metabolitos intracelulares que se forman distantes de la enzima.

Enzimas como la hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa y la adenina fosforibosil transferasa pueden constituir “vías de salvamento” al aumentar la concentración de los nucleótidos purinas a partir de tejidos no afectados como los eritrocitos o granulocitos, compensando así la deficiencia. No obstante; puede ocurrir una deficiencia de nucleótidos producto de una baja actividad de estas enzimas (9).

Acumulación de intermediarios intracelulares próximos al defecto enzimático.

La fosforilación eficiente por parte de la enzima 5' nucleotidasa citoplasmática puede explicar por qué ambos sustratos de la enzima, succinilaminoimidazolcarboxamida ribótido

(SAICAR) y adenilosuccinato (S-AMP), permanecen indetectables en la deficiencia de ADSL en hígado y músculo, aunque se han reportado bajas concentraciones de S-AMP en plumón de dos pacientes. El efecto deletéreo puede estar causado por acumulación intracelular (25).

Desbalance del ciclo de las purinas.

El ciclo de los nucleótidos purinas está compuesto por 3 enzimas, la adenilosuccinato sintetasa, adenilosuccinasa y AMP deaminasa. Se ha reportado que es particularmente activo en cerebro y músculo, para la producción de amonio durante la contracción muscular. El desbalance en este ciclo puede jugar un papel importante en la patogénesis de la disfunción cerebral y en el retardo del crecimiento (26).

Efectos directos de las concentraciones de SAICA ribósido y S-Ado extracelulares.

Ambas sustancias pueden interferir con el receptor y/o en los sitios de transporte del modulador fisiológico de numerosas funciones celulares, incluyendo la neurotransmisión (27-29).

Estudios realizados en ratas no han podido demostrar la interferencia de SAICA ribósido y S-Ado en la unión y entrada de la adenosina a fracciones de membranas vírgenes en la corteza cerebral. SAICA ribósido puede interferir en las funciones neurales por mecanismos no definidos aún y S-Ado protege contra estos efectos, por lo que la terapia en esta deficiencia tiene como objetivo aumentar la concentración de S-Ado en el cerebro (5).

ESTUDIOS SOBRE MUTACIONES.

La deficiencia de ADSL constituye una enfermedad con una amplia heterogeneidad genética lo cual explica que hayan sido reportadas hasta el momento aproximadamente 20 mutaciones, siendo la R426H la más frecuente (16,17), además de un error en el mecanismo de empalme (splicing) que produce una delección (*del*) de 39 pares de bases en el ARNm.

Estudios de expresión enzimática muestran que la ADSL es termolábil en presencia de las mutaciones

Deficiencia de adenilosuccinato liasa.

M26L, R426H y T450S; termoestable para A2V, R141W, R303C y S395R e inactiva para la *del* 1206-218.

Con excepción de A2V las mutaciones estables disminuyen la actividad de una manera más marcada con S-AMP que con SAICAR.

Las mutaciones termolábiles provocan una disminución de la actividad enzimática de forma similar ante SAICAR y S-AMP, aunque algunos autores plantean que puede disminuir más con SAICA ribósido.

La relación S-Ado/ SAICA ribósido en fluidos biológicos es un factor que determina el grado de retraso mental.

Aquellos pacientes homocigóticos para las mutaciones R426H y S438P, muestran actividad disminuída de ADSL en fibroblastos, la relación de S-Ado/ SAICA ribósido es aproximadamente 1 en líquido cefalorraquídeo (LCR), presentando retraso mental profundo (7). Sin embargo, R426H solamente causa retraso mental moderado cuando está asociada a T450S y a D430N (16).

En presencia de mutaciones termoestables la actividad residual de la enzima es mayor con SAICAR. Los pacientes homocigotos para mutaciones termoestables muestran una actividad enzimática marcadamente disminuida en los fibroblastos, la relación de S-Ado/ SAICA ribósido entre 3 y 4 en el LCR y presentan retraso mental (7).

Con el objetivo de expresar y purificar una enzima recombinante, se realizó en *E. Coli* TOP10, la unión de la proteína con tioredoxina por el extremo N-terminal. Existía un sitio de corte para la enzima enteroquinasa, lo cual permitía la liberación de la tioredoxina en un 70% (29,30). Según los resultados que se muestran en el cuadro 1, todas las enzimas mutadas mostraron actividad ante SAICAR y S-AMP como sustratos excepto cuando se encontraba la *del* 1206-218, siendo la enzima completamente inactiva.

De igual forma, no se encontró que la presencia de más de una misma mutación en un individuo provocara una pérdida completa de la actividad ni de la estabilidad de la enzima.

Estos apuntes sugieren que la lesión en el gen ADSL determina la relación de la actividad con S-AMP y SAICAR, con la cual se define la relación entre S-Ado y SAICA ribósido, así como el estatus mental del paciente (7).

Algunos autores plantean que el nivel de la actividad residual de la enzima está relacionado con la severidad del fenotipo clínico. Sin embargo, todos los pacientes tienen al menos un alelo con actividad residual de ADSL, lo que sugiere que la pérdida completa de la actividad de la enzima no es compatible con la vida (16).

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo de las purinas y pirimidinas es frecuentemente difícil. Existen factores que provocan la aparición de falsos positivos, entre ellos se encuentra la administración de sulfonamidas y de medicamentos antiepilépticos.

En aquellas enfermedades donde se produce una afectación del metabolismo de 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 LCR o plasma (9).

Cuadro 1
Porcentajes de actividad enzimática con respecto al control en cada mutación

	S-AMP % del control	SAICAR % del control
Control	100	100
Mutaciones		
A2V	80	70
R141W	41	103
R426H	53	52
T450S	50	36
M26L	24	9
R303C	7	26
S395R	20	60

A Yanes-Vallejera, M Monaga-Castillo.

Específicamente, para realizar el diagnóstico enzimático se utilizan como muestras, leucocitos o fibroblastos.

El diagnóstico certero para esta enfermedad se basa en la búsqueda de los compuestos S-Ado y SAICA ribósido (2,32). En la misma, 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. Compuestos como el ácido úrico se encuentran en cantidades normales en orina y plasma. No se han reportado datos acerca de los niveles de otras purinas o enzimas en los fluidos corporales (5).

Las técnicas de diagnóstico empleadas incluyen la cromatografía convencional, cromatografía en columna de intercambio iónico (9,32), detección colorimétrica de SAICA ribósido por el test de Bratton-Marshall (33), cromatografía en capa fina para la identificación de SAICA ribósido (34), de S-Ado (35) o de ambos (36) y técnicas de HPLC (5,9,32). Esta última puede acompañarse con detección ultravioleta y análisis espectral.

Un método de pesquaje masivo es la prueba colorimétrica de Bratton Marshall en el que se usa orina en papel de filtro como muestra.

La utilización de esta prueba tiene como ventaja el análisis cualitativo de la muestra de forma rápida y sencilla, lo cual permite clasificarla como positiva o negativa. En caso afirmativo se procede a la cuantificación. No obstante el diagnóstico conclusivo debe realizarse mediante el uso del HPLC en LCR y orina para identificar la presencia de S-Ado y SAICA ribósido (19).

En el período prenatal se realiza el análisis de metabolitos o enzimas en vellos coriónicos, líquido amniótico o sangre fetal (37).

TRATAMIENTO.

Desafortunadamente, debido al desconocimiento del mecanismo exacto fisiopatológico que provoca la enfermedad, y aunque se han planteado varias hipótesis, no existe un tratamiento disponible para este

trastorno (2, 19, 38).

Algunos autores plantean que el tratamiento que se le impone a algunos pacientes tiene el objetivo de aliviar alguno de los síntomas que se manifiestan. Muchos pacientes han sido tratados durante varios meses con adenina por vía oral (100-300 mg/día) asociado con alopurinol (60-240 mg/día) con el fin de aumentar la concentración de este nucleótido en los tejidos (5). No obstante, esto no ha mostrado avances de tipo clínico ni bioquímico.

Más recientemente 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).

REFERENCIAS.

- 1.- Ruiz-Pons M, Santana-Vega A. Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. *Acta Pediatr Esp* 1998; 56:39-52.
- 2.- Ned Tijdschr. *Klin Chem* 1999; 24:171-5.
- 3.- Ribes A, Briones P, Rodés M. Avances bioquímicos en el conocimiento de las enfermedades neurometabólicas. *Rev Neurol* 1999; 28:11-5.
- 4.- Valik D, Philip T, Miner PT, Jones JD. First U.S. Case of adenylosuccinate lyase deficiency with severe hypotonia. *Pediatr Neurol* 1997; 16:252-5.
- 5.- Jaeken J, Wadman SK, Duran M, Van Sprang FJ, Beemer FA, Holl RA *et al.* Adenylosuccinate lyase deficiency: an inborn error of purine nucleotide synthesis. *Eur J Pediatr* 1988; 148:126-31.
- 6.- Fon E.A, Demczuk S, Delattre O, Thomas G, Rouleau GA. Mapping of the human adenylosuccinate lyase (ADSL) gene to chromosome 22q13.1-q13.2. *Cytogenet Cell Genet* 1993; 64:201-3.
- 7.- Race V, Marie S, Vincent MF, Van den Berghe G. Clinical, biochemical and molecular genetic correlations in adenylosuccinate lyase deficiency. *Human Mol Genet* 2000; 9:2159-65.
- 8.- Van Keuren ML, Hart IM, Kao FT, Neve RL, Brauns GAP, Kurnit DM *et al.* A somatic cell hybrid with a single human chromosome 22 corrects the defect in the CHO mutant (Ade-1) lacking adenylosuccinase activity. *Cytogenet Cell Genet*

Deficiencia de adenilosuccinato liasa.

1987; 44:142-7.

9.- Jaeken J, Van den Berghe G. An infantile autistic syndrome characterized by the presence of succinylpurines in body fluids. *Lancet* 1984; 2:1058-61.

10.- Van den Berghe G, Jaeken J. Adenylosuccinate lyase deficiency. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8. ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 2653-62.

11.- Van den Berghe G, Vincent MF, Jaeken J. Inborn errors of the purine nucleotide cycle: Adenylosuccinase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20:193-202.

12.- Levy HL, Coulombe JT, Benjamin R. Massachusetts metabolic disorders screening program. *Pediatr* 1984; 74:509-13.

13.- Stone RL, Aimi J, Barshop BA, Jaeken J, Van den Berghe G, Zalkin H *et al.* A mutation in adenylosuccinate lyase associated with mental retardation and autistic features. *Nature Genet.* 1992; 1:59-63.

14.- Marie S, Race V, Nassogne MC, Vincent MF, Van den Berghe G. A mutation in the 5'UTR of the ADSL gene in a patient with adenylosuccinate lyase deficiency. *Cell Mol Biol Lett* 1999; 4:419.

15.- Kmoch S, Hartmannová H, Stiburková B, Krijt J, Zikánová M, Sebesta I. Human adenylosuccinate lyase (ADSL), cloning and characterization of full-length cDNA and its isoform, gene structure and molecular basis for ADSL deficiency in six patients. *Hum Mol Genet* 2000; 9:1501-13.

16.- Toth EA, Yeates TO. The structure of adenylosuccinate lyase, an enzyme with dual activity in the novo purine biosynthetic pathway. *Structure* 2000; 8: 163-74.

17.- Marie S, Cuppens H, Heuterspreute M, Jaspers M, Tola ZE, Gu XX *et al.* Mutation analysis in adenylosuccinate lyase deficiency: Eight novel mutations in the re-evaluated full ADSL coding sequence. *Hum Mutat* 1999; 13:197-202.

18.- Jaeken J, Van den Bergh F, Vincent MF, Casaer P, Van den Berghe G. Adenylosuccinase deficiency: a newly recognized variant. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15:416-18.

19.- Holder-Espinasse M, Marie S, Bourrouillou G, Ceballos-Picot I, Nassogne MC, *et al.* Towards a suggestive facial dysmorphism in adenylosuccinate lyase deficiency? *J Med Genetics* 2002; 39:440-2.

20.- Ciardo F, Salerno C, Curatolo P. Neurologic aspects of adenylosuccinate lyase deficiency. *J Child Neurol* 2001; 16:301-8.

21.- Adams RD, Lyon G. *Neurology of hereditary metabolic diseases of children*. New York: McGraw-Hill; 1982.

22.- Maaswinkel-Mooij PD, Laan, LAEM, Onkenhout W, Brouwer OF, Jaeken J, *et al.* Adenylosuccinase deficiency presenting with epilepsy in early infancy. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20:606-7.

23.- Köhler M, Assmann B, Bräutigam C, Storm W, Marie S, Vincent MF, *et al.* Adenylosuccinase deficiency: underdiagnosed encephalopathy with variable clinical features. *Eur J Pediatr Neurol* 1999; 3:3-6.

24.- Van den Bergh F, Vincent MF, Jaeken J, Van den Bergh G. Residual adenylosuccinase activities in fibroblasts of adenylosuccinase-deficient children: parallel deficiency with adenylosuccinate and succinyl-AICAR in profoundly retarded patients and non-parallel deficiency in a mildly retarded girl. *J Inherit Metab Dis* 1993; 16:415-24.

25.- Van den Berghe G, Jaeken J. Adenylosuccinate lyase deficiency. *Adv Exp Med Biol* 1986; 195A:27-33.

26.- Lowenstein JM. Ammonia production in muscle and other tissues: the purine nucleotide cycle. *Physiol Rev* 1972; 52:382-414.

27.- Fox IH, Kelley WN. The role of adenosine and 2'-deoxy-adenosine in mammalian cells. *Annu Rev Biochem* 1978; 47:655-86.

28.- Fredholm BB, Hedqvist P. Modulation of neurotransmission by purine nucleotides and nucleosides. *Biochem Pharmacol* 1980; 29:1635-43.

29.- Marangos PJ, Boulenger JP. Basic and clinical aspects of adenosinergic neuromodulation. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9:421-30.

30.- Tabor S, Richardson CC. A bacteriophage T7RNA polymerase/promoter system for controlled exclusive expression of specific genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:1074-8.

31.- Studier FW, Moffat BA. Use of bacteriophage T7 RNA polymerase to direct selective high-level expression of specific genes. *J Mol Biol* 1986; 189:113-30.

A Yanes-Vallejera, M Monaga-Castillo.

32.- De Bree PK, Wadman SK, Duran M, Fabery de Jonge H. Diagnosis of inherited adenylosuccinase by thin layer chromatography of urinary imidazoles and by automated cation exchange column chromatography of purines. Clin Chim Acta 1986; 156:279-88.

33.- Laikind PK, Seegmiller JE, Gruber HE. Detection of 5'-phosphoribosyl-4-(N-succinyl-carboxamide)-5-aminoimidazole in urine by use of the Bratton-Marshall reaction: identification of patients deficient in adenylosuccinate lyase activity. Anal Biochem 1986; 156:81-90.

34.- Wadman SK, de Bree PK, Duran M, Fabery de Jonge H. Detection of inherited adenylosuccinase deficiency by two dimensional thin layer chromatography of urinary imidazoles. Adv Exp Med Biol 1986; 195A:21-5.

35.- Maddocks J, Reed T. Urine test for adenylosuccinase deficiency in autistic children. Lancet 1989; 1:158-9.

36.- Jaeken J, Van den Berghe. Screening for inborn errors of purine synthesis. Lancet 1989; 1:500

37.- Scriver CR, Beaudel AL, Sly WS, Valle D eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. Various authors: Part 7, Purines and Pyrimidines. New York: Mc Graw-Hill; 7th ed. Vol II, 1995. p. 1655-940.

38.- Salerno C, D' Eufemia P, Finocchiaro R, Celli M, Spalice A, Iannetti P *et al.* Effect of D-ribose on purine synthesis and neurological symptoms in a patient with adenylosuccinase deficiency. Biochem Biophys Acta 1999; 1453:135-40.