

Profilaxis y terapéutica de la debilidad mental metabólico-genética

Por el DR. H. BICKEL
de Leipzig.

La debilidad mental, con una frecuencia del 2-5% de la población total, representa un grave problema social y médico; ello refuerza la necesidad de intensificar la investigación acerca de las causas de la debilidad mental, ya que solo el aclaramiento etiológico puede proporcionar la base racional para una profilaxis y terapéutica satisfactorias. Recientemente se marca la tendencia a conceder al período prenatal la significación más importante para el origen de la debilidad mental; en la revisión efectuada por Yannet en 1957 sobre 2,500 niños débiles mentales, en el 90% se admitió una causa genética y prenatal de la oligofrenia. Una parte, todavía no despreciable en su frecuencia, de estos casos congénitos depen-

dería de faltas metabólicas heredadas, cuyo reconocimiento es cada día mayor merced al progreso de las técnicas de investigación. En el cuadro I se muestran 15 síndromes de tal debilidad mental metabólico-genética, en los cuales está demostrada en algunos casos la relación causal entre el desequilibrio metabólico y la debilidad mental, mientras en otros es más o menos probable. Estas afecciones metabólico-genéticas ofrecen el interés práctico de que el análisis metabólico permitiría extraer conclusiones terapéuticas e incluso evitar una lesión cerebral ulterior; 6 de las 15 formas de debilidad mental incluídas en el Cuadro I son en la actualidad influenciadas terapéuticamente y a ellas limita el autor su exposición.

CUADRO I — *Debilidad mental metabólico-genética*

* Fenilcetonuria	* Galactosemia
—Síndrome de Hartnup	—Síndrome óculo-cerebro-renal (LOWE)
* Enfermedad del azúcar de arce	* Enfermedad de Wilson
—Síndrome de Smith y Strang	* Diabetes renal insípida
* Hipoglucemia idiopática	—Ictericia congénita familiar
—Enfermedad de la glicocola	no hemolítica
—Succino-arginuria con debilidad mental	—Tesarismosis de polisacáridos y grasas
	—Síndrome de Bigler, Mais y Hsia

(*) Terapéuticamente influenciadas.

1. *Debilidad mental fenilpirúvica (fenilcetonuria)*: Esta enfermedad metabólica de herencia recesiva se caracteriza por la intensa debilidad mental, pobreza de la pigmentación del pelo e iris, dermatitis eczematosa y un olor especial a heces de ratón de la orina y piel, así como convulsiones en el primer año de la vida. La localización del defecto metabólico se fija en la desintegración de la fenilalanina, que no se transforma en tirosina por la fenilalanina-oxidasa, dando lugar al acúmulo de productos anormales de su catabolismo como el ácido fenilpirúvico, el o-oxifenol y sustancias indólicas. No se conoce el mecanismo exacto de origen de las lesiones cerebrales, pero si está demostrado en la actualidad que una terapéutica iniciada a tiempo con dieta pobre en fenilalanina impide el acúmulo de fenilalanina y de los productos anormales de su demolición y permite un mejor desarrollo psíquico.

En una revisión del autor que alcanza la experiencia de 47 enfermos, se registran gráficamente los resultados terapéuticos medios, según el influjo ejercido sobre el cociente de inteligencia en relación con la edad, sin considerar las funciones motoras voluntarias, extrapiramidales y emocionales, siendo bien demostrativas las diferencias con los casos no tratados dietéticamente. Es evidente que los resultados son tanto mejores cuanto más precoz es el comienzo del tratamiento; comparando la curva del cociente de inteligencia, de ascenso firme en los dos primeros años de la vida, más lento después hasta los 12-15 años de edad, con el descenso sostenido de los casos sin tratar, los niños cuyo tratamiento se comenzó en el primer trimestre de la vida muestran un desarrollo psíquico normal, mientras que con la iniciación más tardía de la

terapéutica los resultados se aminoran conforme aumenta la edad. Según la experiencia adquirida, la terapéutica podría dar algún resultado, cada vez menor conforme progresa la edad, iniciándola dentro de los 5 primeros años de la vida y habría de mantenerse hasta los 8-10 años de la vida. El tratamiento es mejor establecerlo en una clínica de modo estacionario y luego se revisa ambulatoriamente a intervalos de 1-3 meses.

El extraordinario resultado del comienzo de la terapéutica en el primer trimestre de la vida concede al diagnóstico precoz una gran importancia. Como a estas edades la debilidad mental no es todavía manifiesta, el diagnóstico sólo podría sentarse mediante la investigación de la orina de todo pequeño lactante en las familias con sobrecarga de fenilcetonuria o la sistemática de todos los lactantes, habiendo de contarse con un fenilcetonúrico por cada 10,000-30,000 nacidos. La patognomónica prueba del cloruro férrico, que muestra el aumento de la excreción urinaria de ácido fenilpirúvico, es sencilla, pero sólo es positiva en la 4a.-5a. semanas de la vida. A 1 ml. aproximadamente de orina se le añaden 5 gotas de una solución al 10% de $FeCl_3$, con lo que si la reacción es positiva se produce una coloración fugaz verde-oliva. La prueba puede también ejecutarse directamente en la consulta sobre los pañales húmedos; en presencia del ácido fenilpirúvico las gotas pipeteadas de solución de cloruro férrico muestran un halo verdoso. El diagnóstico se confirmará demostrando la fenilalaninuria por la cromatografía en papel.

2. *Enfermedad de jarabe de arce (Maple syrup disease)*: Fue descrita en 1954 por Menkes, Hurst y Craig en

los E. U. y denominada así por recordar el olor de la orina el propio del jarabe de azúcar de arce, semejante al que se origina en la caramelización del azúcar de caña. Responsable de tal olor es posiblemente un polímero del ácido alfaoxibutírico. Hasta aquí se han dado a conocer 12 enfermos pertenecientes a 6 familias, que hacia el final de la primera semana de vida rechazaban la alimentación, perdían el reflejo del abrazo de Moro y presentaban opistótonos intermitente así como el característico olor de la orina. Se han observado también respiración irregular con accesos de cianosis y en ocasiones ataques convulsivos, mientras que la plena medida de la debilidad mental no podría a menudo valorarse, dada la muerte precoz de los niños entre la 2a. semana y los 20 meses de vida.

En el plasma, líquido céfallo-raquídeo y orina son demostrables concentraciones elevadas de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina, junto con los cetoácidos correspondientes, por lo que se admite un bloque o enzimático congénito en la decarboxilación oxidativa de estos ácidos, que normalmente se transforman en ácidos isovaleriano, alfa-metil-e-isobutírico. Es incierta la significación patogénica del aumento coexistente de metionina y de la disminución de cistina.

En Nueva York y Londres (Holt y cols.), 1960, se encuentra en marcha un ensayo de tratamiento de dos de estos niños con una dieta que a semejanza de la pobre en fenilalanina, sólo contiene el mínimo de leucina y valina, necesario para la vida; aún cuando realmente se ha alcanzado la normalización en las concentraciones plasmáticas de estos aminoácidos y mejorar el estado de los enfermos, es pronto para un juicio sobre el resultado terapéutico definitivo. En todo caso sospechoso por la anam-

nesi familiar o el típico olor de la orina procede la investigación de los aminoácidos en cuestión mediante la cromatografía sobre papel.

3. *Hipoglucemia idiopática infantil precoz*: Según Mc Quarrie sería responsable de cerca del 60% de toda las hipoglucemias recidivantes de la infancia y hasta aquí se ha observado unas 50 veces. Se trata de una afección familiar con predominio del sexo masculino, acúmulo de casos entre hermanos y formas frustradas entre las madres de los enfermos. La enfermedad comienza casi siempre en los dos primeros años de vida con síntomas hipoglucémicos como intranquilidad, palidez, sudoración, contracciones musculares y somnolencia, a los que pueden seguir ataques matinales de pérdida del conocimiento y convulsiones generalizadas, a menudo falsamente diagnosticadas de epilépticas y tratadas sin fruto por anticonvulsivantes, en tanto pueden cortarse merced a la administración de azúcar. En la mayoría de los casos se instaura una debilidad mental persistente mientras que las demás manifestaciones remiten conforme crece la edad y acaban por extinguirse.

Se desconoce por ahora el defecto metabólico fundamental; bioquímicamente, sólo es demostrable el valor bajo anormal de la glucemia en ayunas, así como la curva de sobrecarga de glucosa con aplanamiento inicial y final. Es de gran interés la observación de que el aminoácido leucina, aislado como parte componente de la albúmina, posee una intensa acción hipoglucemiante que puede incluso llegar a desencadenar convulsiones, pero todavía se carece de explicación de este hecho.

El tratamiento, igualmente introducido por Mc Quarrie, con la administración continua de ACTH, daría lugar

a la normalización de la glucemia, al cese de las convulsiones y los demás síntomas de hipoglucemia e impediría que cursara la debilidad mental. Se recomienda además la administración complementaria de hidrocarbonados a los 20-30 minutos de las comidas, en tanto que la alimentación rica en albúmina antaño preconizada, se ha abandonado en la actualidad debido al efecto leucínico e incluso se aconseja una dieta pobre en leucina. Esta terapéutica a base de ACTH e hidrocarbonados complementarios, no parece, sin embargo, haber resuelto el problema, ya que en ocasiones persiste el perfil glucémico bajo y en algunos casos de los originalmente tratados por aquel autor durante años se mantenían las convulsiones y era apreciable la debilidad mental (Ulstrom).

4. *Galactosemia idiopática:* En esta enfermedad metabólica congénita de herencia recesiva, la dieta desprovista de galactosa inaugurada por el doctor Göppert en 1917, salvadora de la vida y preventiva de la debilidad mental, hace que revista también una importancia práctica especial el diagnóstico precoz. El número de casos publicados sobrepasa en la actualidad los 100. Mediante un bloqueo enzimático en el paso de galactosa-1-fosfato a glucosa-1-fosfato se produce un acúmulo de galactosa y el fosfato correspondiente en la sangre, líquido céfallo-raquídeo, orina y tejidos, con alteraciones tóxicas del hígado, cerebro, y riñones, así como formación de cataratas. La forma aguda se manifiesta pronto después del nacimiento con anorexia, vómitos, deshidratación, distrofia e ictericia prolongada con hepato-esplenomegalia; los lactantes pueden sucumbir precozmente por trastornos del recambio hidro-electrolítico, descompensación hepática, así como por infec-

ciones intercurrentes. En los casos de curso crónico se desarrolla la tríada de cirrosis hepática, ceguera y debilidad mental; no obstante, esta forma es rara en comparación con el cuadro agudo letal precoz.

La investigación de orina descubre una proteinuria y prueba de reducción positiva con análisis de glucosa negativo; sin embargo, la prueba de reducción, debido a una escasa ingestión de lactosa a consecuencia de los vómitos y la anorexia puede ser negativa, de modo que la galactosuria se demuestra mejor con la sensible y específica cromatografía del azúcar. La prueba de tolerancia a la galactosa es intensamente positiva en el estadio agudo, pero es peligrosa. La glucemia se encuentra casi con regularidad disminuida. También puede exhibirse cromatográficamente la aminoaciduria como signo precoz de la lesión renal secundaria y tiene valor diagnóstico. El diagnóstico específico se basa en la demostración de la intensa disminución de la enzima galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa en los eritrocitos, que sería revelable ya en el primer día de vida y se daría incluso con expresión ligera también en los portadores heterocigotes del gene de la enfermedad.

El tratamiento dietético de la galactosemia supone la privación hasta de cualquier indicio de azúcar de leche, ya que incluso las cantidades más pequeñas de galactosa, como las existentes en los preparados de soja hidrolizados de caseína, a la larga serían nocivas y repercutirían desfavorablemente en el desarrollo psíquico; esto sucedería en especial en el bloqueo metabólico completo, en oposición a los casos de bloqueo parcial. Holzel, que instaura con la mayor precocidad posible una dieta estrictamente libre de galactosa, logró en un enfermo tratado durante 6

años un desarrollo psíquico y corporal por entero normal.

5. *Degeneración hepaticocerebral (enfermedad de Wilson)*: Es un trastorno hereditario recesivo del metabolismo del cobre, en el que la carencia de la proteína plasmática, ceruloplasmina, favorece el paso del cobre de la circulación a los tejidos y la orina; el cobre no se fija sólidamente a la ceruloplasmina y su estado más suelto determina el depósito anormal en los órganos. Se produce, en consecuencia, un acúmulo de cobre en el hígado, cerebro, riñones, y en la membrana de Descemet de la córnea (anillo corneal verde-parduzco de Kayser-Fleischer); la sintomatología depende de la intoxicación de dichos órganos por el cobre.

Al pediatra le interesa en especial la forma aguda juvenil iniciada en la edad escolar o en la pubertad, cuyo curso más rápido puede conducir en algunos meses o pocos años a la muerte en estado de descerebración o de coma hepático. Los primeros síntomas consisten con frecuencia en trastornos de conducta, obnubilación psíquica, euforia o labilidad afectiva, alteraciones del lenguaje y la escritura, movimientos incoordinados y traspies abundantes. El cuadro manifiesto muestra accesos extrapiramidales con temblor grosero, disdiadococinesia, facies de máscara con sialorrea, rigidez muscular y mioclonias, trastornos graves psíquicos y anímicos y debilidad mental progresiva. La cirrosis hepática suele permanecer clínicamente muda y sólo en casos raros ocuparían los síntomas hepáticos un primer plano. En el estadio precoz se presentan a veces crisis hemolíticas e ictericia pasajera; la aminoaciduria renal, la glucosuria y fosfaturia con descalcificación ósea, indican la afección renal por lo regular discreta.

Las medidas terapéuticas comprenden un esfuerzo de eliminación del exceso de cobre en los órganos y la prevención de las retenciones ulteriores. La aplicación parenteral de los complejos como el 2,3- dimercaptopropanol (BAL, Sulfactin) y ácido etilendiaminotetracético (Versene, Mosatil) se ha reemplazado recientemente por la Penicilamina (b-dimetilcisteína), que posee actividad por vía bucal (Osborn y Walshe). La dieta pobre en cobre y la administración oral de sulfito potásico reducirían la reabsorción intestinal del cobre. Ciertamente, falta todavía un informe convincente acerca de un resultado duradero de este tratamiento; sin embargo, se registran mejorías temporales y un apreciable retardo en la progresión de las lesiones. Los intentos de una terapéutica causal de sustitución con la ceruloplasmina se encuentran en su comienzo por el autor y cols. También esta terapéutica del morbus Wilson debe instaurarse en un momento en el que aún no existan lesiones cerebrales irreparables. Los síntomas precoces descritos deben inducir a buscar el anillo patognomónico de Kayser-Fleisher, si bien es cierto que en fase muy temprana de la enfermedad en ocasiones no sería reconocible incluso sirviéndose del examen con la lámpara de hendidura. Hace poco se han descrito métodos rápidos para la determinación del contenido de oxidasa en el suero, alterado a la par que la ceruloplasmina (Ravink Scheinberg, 1960), y probablemente han de ser muy útiles para el diagnóstico precoz, ya que la carencia de ceruloplasmina o de oxidasa sería ya demostrable en la edad de la lactancia en el morbus Wilson y es posible que exista desde antes del nacimiento. En los lactantes de familias con esta sobrecarga patológica se abre en el futuro la esperanza de poder reconocer la enfermedad de

Wilson antes de la aparición de sus primeros síntomas, para tratarla de modo adecuado e impedir así la debilidad mental.

6. *Diabetes insípida renal*: En los años 1942-47 los autores suecos y americanos separaron la diabetes insípida renal de la forma central (Forssman; Waring y cols.). Se trata también de una afección de herencia recesiva, en la que la hormona antidiurética (Adiuretina, Pitresina) producida por el lóbulo posterior de la hipófisis existe en cantidades normales, mientras el órgano efector, el riñón, responde de modo insuficiente a su influjo, dando así lugar a una pérdida excesiva de agua por la orina. Las consecuencias de esta hidrorrea renal con un ascenso del sodio en el espacio extracelular y plasma, salida del agua de las células y la consiguiente deshidratación intracelular, que normalmente a través del centro de osmorreceptores conduciría al estímulo del centro de la sed y al aumento del lanzamiento de adiuretina. En la diabetes insípida renal esta regulación carecería de efecto sobre la reabsorción del agua en los túbulos y también en los enfermos más pequeños, en el primer año de edad, estaría insuficientemente desarrollada la sensación de sed en defensa de la amenaza de deshidratación; es posible que el centro se ajuste a un nivel de sodio más elevado, haciéndose así insensible a hipernatremias no exageradas. Hasta aquí se han descrito 79 casos de portadores homocigotos del gene, todos muchachos con el cuadro pleno de la enfermedad, así como 57 mujeres heterocigotas, en su mayoría las madres de los enfermos, con formas frustradas de la afección. Sólo en la Clínica pediátrica Universitaria de Marburg pudieron observarse 8 enfermos pertenecientes a 4 familias (Linneweh).

La enfermedad comienza en la edad de la lactancia con un estado de deshidratación que cursa sin diarrea, antes bien estreñimiento, fiebre de génesis no aclarada y medro deficiente. Sin el oportuno tratamiento sucumben la mayoría de los enfermos ya en los primeros meses de vida; en el 70% de los supervivientes se desarrolla más tarde la debilidad mental. La investigación clínica descubre una hipernatremia, aumento de la diuresis con un peso específico de la orina intensamente diluida por debajo de 1.010 y negatividad de la prueba de la adiuretina. La lesión cerebral es probablemente la consecuencia de la deshidratación hipernatémica, según revela también la investigación en animales (Finberg y Redd).

La terapéutica con la abundante administración de líquidos hiposmolares permitiría corregir la deshidratación y la hipernatremia, salvar la vida del enfermo y prevenir la debilidad mental. La deficiente sensación de sed obliga en ocasiones al aporte líquido mediante sonda intragástrica, hasta que se haya instaurado un requerimiento de beber suficiente; posiblemente se alcanzaría así un reajuste del centro osmoregulador a la nueva concentración normalizada de electrolitos y agua en el plasma y los tejidos.

CONCLUSIONES

Los ejemplos citados muestran cómo la debilidad mental puede originarse por factores metabólicos; su relativa frecuencia no es desdeñable, sobre todo teniendo en cuenta lo joven de este campo de investigación. Los trastornos metabólicos pueden ser muy diferentes y afectar a los aminoácidos, hidrocarburos, grasas, electrolitos, metales pesados y bilirrubina. Cuanto más pronto se inicie el tratamiento tanto mayores

serían las probalidades de éxito, antes de que sobrevengan lesiones cerebrales irreparables. El diagnóstico precoz tiene su expresión más sencilla en los recién nacidos de familias con sobrecarga patológica, ya que la frecuencia de la enfermedad importaría el 1:4 en la generación afectada por la herencia recesiva, dando lugar a la aparición del síndrome entre hermanos. En el reconocimiento de tales familias se ha fundado la significación de las pruebas de laboratorio del origen metabólico-genético de la debilidad mental, pero tam-

bién sería en la actualidad posible, sostenible financieramente y deseable, la investigación sistemática en todos los lactantes de los signos de ciertas enfermedades metabólicas como la fenilcetonuria, galactosemia, morbus Wilson, enfermedad de orina, jarabe de arce, etc. El éxito del tratamiento de los defectos metabólicos congénitos como la fenilcetonuria y la galactosemia plantea un problema eugenésico, ya que los homocigotes pueden reproducirse al sobrevivir y crear así un aumento de la enfermedad en el futuro.