

Errores congénitos del metabolismo y síndromes neuroológicos

Resultado de un pesquisaje en masa en una población seleccionada de retrasados mentales

Por los Dres.:

JOAQUÍN PASCUAL, ANTONIO DIEZ BETANCOURT, ENRIQUE GUZMÁN
Y ELENA RUBÍ

Pascual, J. et al. *Errores congénitos del metabolismo y síndromes neuroológicos. Resultado de un pesquisaje en masa en una población seleccionada de retrasados mentales.* Rev. Cub. Ped. 45: 2, 1973.

Se presenta la experiencia obtenida de un pesquisaje en masa sobre errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos, en una población de alrededor de 600 retrasados mentales, revisándose algunas definiciones y conceptos acerca de estos errores. Se concluye que la condición idiocia fenilpirúvica existe en nuestro medio, que las pruebas metabólicas y cromatográficas de rutina deben aplicarse a todo niño con retraso mental, y que debe emprenderse el pesquisaje en masa de todos los recién nacidos para detectar precozmente la fenilcetonuria y evitar el daño cerebral irreversible con el tratamiento dietético adecuado.

Este trabajo intenta presentar nuestra experiencia en un pesquisaje en masa sobre errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos, realizado en una población de alrededor de 600 pacientes afectos de retraso mental y seleccionados de la consulta externa de los hospitales "W. Soler" y "A. Aballí".

Antes de dar a conocer el material y método, así como los resultados, creemos que es necesario revisar algunas definiciones y conceptos acerca de los errores congénitos del metabolismo y en particular de los aminoácidos.

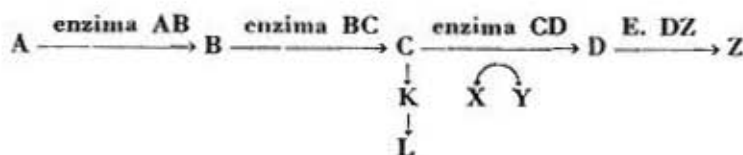
En 1908 Sir Archibald Garrod¹ en un trabajo presentado ante The Royal College of Physician reconoció estos trastornos hereditarios y los llamó: *errores innatos del metabolismo*. Garrod tenía en mente el concepto de un sistema altamente específico gene-enzima-reacción química y su idea fundamental fue que tales condiciones representaban interrupciones o bloqueos en la vía metabólica normal a causa de una

deficiencia o falta de la enzima específica. Garrod² además predijo que tales bloqueos metabólicos caracterizarían otros muchos trastornos congénitos del metabolismo y que sus productos inmediatos excretados podían ser identificados. Cosa que fue confirmada en años posteriores.

Actualmente los errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos se conocen con el nombre de aminoacidopatías hereditarias y se definen como aquellas condiciones que tienen en común un bloqueo del metabolismo de un aminoácido específico por falla enzimática o por defecto de un mediador proteínico necesario para el transporte de los aminoácidos al interior y exterior de la célula. Por tanto, desde el punto de vista patogénico podemos dividir las aminoacidopatías hereditarias en dos grandes grupos:

1. Las que dependen de una enzima anormal, que actúa en la vía catabólica del aminoácido en cuestión.

2. Las que dependen de un fracaso en los sistemas del transporte a través de las membranas celulares, sobre todo a nivel del transporte renal.^{3,4,5}



Los efectos consecutivos a un bloqueo por falta de enzima CD serían: a) falta de formación de D y compuestos ulteriores y además aumento considerable de los compuestos previos A,B,C en caso que D forme parte de un circuito bioquímico tipo "feed back"; b) aumento de C en proporciones tales, que a veces además de eliminarse por la orina, tienda a depositarse en los tejidos; c) aumento de precursores más iniciales cuando las reacciones previas sean reversibles; d) aumento de los derivados de C producidos por vías metabólicas no habituales.

Por otra parte, el acúmulo de diferentes compuestos por el bloqueo, puede determinar, si es intenso, una inhibición de enzimas que actúan sobre otros aminoácidos distintos.

Este primer grupo, que depende de una enzima anormal puede ocurrir con un aclaramiento renal bajo para ese aminoácido y se producirá una hiperaminoaciduria por saturación del sistema de transporte tubular; éstas aminoacidopatías se detectan preferiblemente en el plasma (cromatografía). Cuando el aclaramiento renal es alto para el aminoácido en cuestión, se produce una hiperaminoaciduria que se detecta preferiblemente en la orina.

Las aminoacidopatías que dependen de una falla en el sistema de transporte

El primer grupo se puede esquematizar, considerando una cadena metabólica y fijarse en las consecuencias:

se pueden a su vez dividir en dos subgrupos:

- Aquellas que dependen de un defecto o modificación del "carrier" que impide la unión a su substrato. En este caso la aminoaciduria es específica para un substrato o de substratos estructuralmente relacionados, y se detectan únicamente en la orina.
- Aquellas que dependen de una inhibición del proceso de transporte: o sea, que la reabsorción tubular de aminoácidos contra un gradiente de concentración química puede ser impedida por interferencia con el ión-dependiente o con la energía que requieren los pasos en el proceso de transporte. En estos casos resultará una aminoaciduria generalizada que puede estar acompañada por pérdida de otras sustancias y su detección se hace únicamente en la orina. Por último existen las aminoacidopatías hereditarias mixtas o de origen combinado: por defecto en el catabolismo y en el transporte, produciéndose una aminoaciduria de origen mixto: por saturación y competencia. Estas se detectan en el plasma y orina.

RESUMEN DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE AMINOACIDOPATIAS

- I. Aminoacidopatías por defecto en el catabolismo.
 - a) Con aclaramiento renal alto: detectado en orina.
 - b) Con aclaramiento renal bajo: detectado en plasma.
- II. Aminoacidopatías por falla en los sistemas de transporte.
 - a) Defecto en el carrier.
 - b) Inhibición en el sistema de transporte.
- III. Aminoacidopatías mixtas.
Por defecto en el catabolismo y transporte.

Las aminoacidopatías se transmiten en forma *autosómica recesiva*, por lo menos eso indican los datos hasta ahora obtenidos. Esto significa que para que la enfermedad se manifieste, el gen mutante debe estar presente en una dosis doble (uno por cada padre) y tales pacientes se dicen son homocigóticos, y sus padres heterocigóticos para la condición.

En el estado homocigótico el gen anormal se manifiesta como una actividad enzimática en falta. Los genes actúan proveyendo la información necesaria para el ordenamiento de los aminoácidos resultantes en la síntesis de una proteína enzimática específica.

En el pasado se suponía que la enzima no se producía, ahora se sabe que en presencia de un gen mutante se "fabrica" una proteína anormal que difiere de la proteína normal a veces en un solo aminoácido.

La sustitución de un aminoácido en una molécula de proteína enzimática, puede dar por resultado la pérdida de su actividad catalítica, si la sustitución es en sitio activo.⁶ Por tanto, se forma una proteína mutante que no tiene actividad catalítica y no puede ser medi-

da por la técnica de la química enzimática. En resumen, las aminoacidopatías pueden ser más específicamente definidas como aquellas condiciones del metabolismo de los aminoácidos en los cuales una alteración de la información genética, lleva a la producción de una enzima no funcionante: anormal.

Hipotéticamente puede existir un defecto para cada uno de los pasos en el catabolismo de cada uno de los 20 aminoácidos naturales.

Actualmente existen pocas anomalías del metabolismo de los a.a. que están bien delineadas, otras lo están parcialmente y la mayor parte están por describir.

La mayoría de estas condiciones causan daño cerebral, y la intensidad del daño puede variar desde un defecto intelectual mínimo hasta una disfunción cerebral grosera. La explicación para los hallazgos patológicos sería:

1. por aumento de los metabolitos proximales al bloqueo enzimático
2. la falta o deficiencia del metabolito distal al bloqueo
3. aumento de otros metabolitos resultantes del poco uso
4. la demanda exagerada por la coenzima o vitaminas al enfrentarse con la situación bioquímica alterada
5. inhibición de enzimas por aumento de metabolitos.

Manifestaciones clínicas generales:^{7,8,9}

Las manifestaciones clínicas derivadas más o menos directamente de las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos son muy variadas y difusas.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Hallazgos neurológicos:

- Retraso mental
- Somnolencia
- Convulsiones

Regresión de L. Des. psicomotor
Deterioro progresivo neurológico.

OTRAS MANIFESTACIONES

Olor peculiar del cuerpo:

Fenilalanina
Leucina valina isoI
Metionina

Piel: Exantema

Superficie extensión	Triptófano
Superficie flexión	Fenilalanina
Eritema malar	Homocistina

Pelo:

Tricorrexia nodosa: a.arginino succi-
nico
blanco metionina

Ojos:

Ectopia lentis	Homocistina
Retinitis pigmentaria	Carnocina

Oído:

Sordera	Prolina
---------	---------

Cambios esqueléticos

Tirosina y homocistina

Hepatoesplenomegalia

Tirosina

Nefritis anoma. Renales

Prolina-hidroxiprolina

Coma intermitente:

Leucina-valina. Isoleucina
Glicina-A/A círculo Krebs

MÉTODOS DE DIAGNOSTICO

Es importante hacer aquí la diferenciación entre el pesquiasaje en masa en los recién nacidos, el pesquiasaje en una población de retrasados mentales más o menos seleccionada y el diagnóstico definitivo de un caso clínico.

a) *Pesquiasaje en recién nacidos:*

Existen tres métodos:

1) *Microbiológico de Guthrie y Susi.*¹⁰

El principio del método es simple. Un organismo (h subtilis ATCC 6051) se suspende en agar al cual se incorpora el compuesto químico beta 2 thienilalanina, un inhibidor del crecimiento bac-

teriano. La fenilalanina en concentración suficiente contrarresta el efecto del inhibidor y el crecimiento de la bacteria tiene lugar. Si un papel de filtro-disco impregnado en sangre es aplicado a la superficie del agar, se puede determinar si la muestra contiene una cantidad excesiva de fenilalanina por el tamaño de la zona de crecimiento que aparece alrededor del disco. Bajo condiciones definidas el ensayo de inhibición distingue niveles de fenilalanina en exceso de 4 mg de sangre total.

Actualmente la prueba de inhibición microbiológica puede utilizarse para otros aminoácidos además de la fenilalanina: leucina, histidina, metonina y lisina. Se utiliza también para el diagnóstico de la galactosemia. Este método de Guthrie es el reconocido como más útil para el pesquiasaje en masa de recién nacidos.

2) *Método cromatográfico.*^{11,12} El pesquiasaje en masa de los recién nacidos por la técnica cromatográfica es aún un método semicuantitativo.

La cromatografía en papel: en una dimensión se emplea para este propósito. Se emplea la sangre total recogida en papel de filtro o en tubos capilares heparinizados. Este método proporciona el análisis semicuantitativo simple y seguro de la mayoría de los aminoácidos en la sangre y puede detectar varias aminoacidopatías: (Método de Efron y de Seriver).^{13,14}

3) *Métodos químicos:* Los análisis químicos automatizados de aminoácidos en muestras de papel de filtros es el procedimiento más sofisticado usado para el pesquiasaje en masa; su uso no ha sido aún generalizado.

b) *Método de diagnóstico en masa (pesquiasaje) en población de retrasados mentales:*

1) *Pruebas metabólicas en orina:*^{16,17}
Reacción al percloruro férrico

Reacción a la 2,4 dinitrofenilhidrazina

Reacción al nitroso beta naftol

Reacción al nitroprusiato-cianuro (Brand)

Reacción a la ninhidrina

2) Cromatografía en orina

3) Cromatografía unidimensional en plasma. Método de Scriver.

Reacción al percloruro férrico: De 3 a 5 gotas de cloruro férrico al 10% en 2N HCL se le agregan a un mililitro de orina sin acidificación previa.

El cambio de color a un verde botella que desaparece antes de los 30 minutos es característico de la idiocia fenilpirúvica, el producido por el p-hidroxifenilpirúvico es más transitorio. El verde carmelitoso de la histidinemia es más persistente. La orina de la leucinosis da un color azul pero no invariablemente.

Reacción a la 2,4 dinitrofenilhidrazina: A un ml de orina se le agrega 0.2 ml de una solución al 0.5% de 2,4 DNPH en 2N HCL.

Una reacción positiva se forma dentro del minuto: precipitado amarillo.

El precipitado representa hidrazonas de compuestos carbonílicos, incluyendo: acetonas, cetoácidos, como ácidos fenilpirúvicos positiva en leucinosis.

Reacción al nitroso betanaftol: A un ml de ácido nítrico 2.63 N se le agrega

una gota de nitrito de sodio (2.5 gm en 100 ml de agua), más 0.1 ml de nitroso naftol (100 mg de nitroso naftol en 100 ml de etanol al 95%).

Después de agitarse y mezclarse, se le agregan inmediatamente 3 gotas de orina y se agita. La prueba positiva se revela por una coloración rojo naranja en dos a cinco minutos. La tirosina y también los ácidos fenilpirúvico, hidroxifenil láctico y acético forman ese color rosado.

Reacción al nitroprusiato-cianuro (Brand): A un ml de orina se le agrega 0.4 ml de la solución de cianuro de sodio al 5%; agitar y mezclar, dejar reposar por 5 minutos a temperatura ambiente, agregar entonces una gota de la solución de nitroprusiato al 5%.

Si se desarrolla inmediatamente una coloración rojo remolacha, la prueba se considera positiva. La experiencia demuestra que en la homocistinuria la reacción coloreada es intensa y estable, mientras que en la cistinuria es intensa pero más fugaz.

Reacción a la ninhidrina: A un ml de ninhidrina un gramo de ninhidrina en 500 de etanol al 95% se le agregan tres gotas de orina. Se agita y se deja a temperatura ambiente por 2 a 5 minutos. La aparición de un color azul púrpura indica la presencia de aminoácidos aumentados en la orina.

RESULTADO E INTERPRETACION DE LAS PRUEBAS EN LA ORINA

Substrato	Clorférrico	2,4 DNPH	Nitrosonaftol	Nitroprusiato	Ninhidrina	Diagnóstico
A. fenilpirúvic.	+	+			±	Fenilcetonuria
a. ph OH fenilpirúvic.	+	+	+		±	Tirosinemia
a. ceto-isocaproic.	+	+			±	Leucinosis
a. imidoazolpirúv.	+	+			±	Histidinemia
Homocistina				+	±	Homocistinuria
Cistina				+		Cistinuria
Aminoácidos					++	A. aciduria generalizada

Cromatografía en orina. Hay un número variado de técnicas, pero las más corrientemente usadas son: la bidimensional en orina y/o una combinación de cromatografía con electroforesis.

Para la cromatografía bidimensional proponemos:

1. Solvente: Piridina - acetona - 5N amoniaco : 45: 30: 25.
2. Solvente Isipropil alcohol 90% - a. fórmico - agua: 80 - 10 - 10.
Colorante: Ninhidrin 0.25%.
Isatin 0.005%.

En acetona conteniendo 1% por volumen de 2,4 lutidina.

El volumen de orina conteniendo 25 microgramos de creatina es la cantidad a correr.

Cromatografía unidimensional en plasma. Método de Seriver¹² (modificado).

Reactivos y material:

- 1) Solvente: N-Butanol - a.acético - agua: 120: 30: 50 V/v/v.
- 2) Colorante: Ninhidrina en acetona al 0.2% conteniendo piridina al 1%. Isatin en butanol al 0.2% conteniendo ácido acético al 5%.
- 3) Reactivos de Ehrlich p- dimetilbenzaldehido al 10% en ácido clorhídrico. Se diluye a 1:4 antes de usarse (en acetona).
- 4) Reactivo de Pauly: a) 9 gramos de a. sulfanílico en 90 ml de ácido clorhídrico y se lleva a un litro de agua.

Un volumen se mezcla con un volumen de sol. de nitrito de sodio al 5% en frío y se deja en reposo por 15 mts.

- b) Carbonato de sodio en agua al 10%.

Equipo para cromatografía ascendente: Percolador y placa de Petri Grande.

Procedimiento: El plasma heparinizado o suero se obtiene en tubos capilares del talón o dedos en el recién nacido o de una vena con jeringuilla en niños mayores. La cromatografía se lleva a efecto en un duplicado de 10 x 10 pulg. papel Whatman 3 MM. Se aplica 0.01 ml de plasma o suero en hileras de 1/2 pulgadas de separación en ángulo derecho a la dirección del flujo del solvente y a 1 1/2 pulgada de la parte inferior del papel.

La sangre hemolizada debe ser desechada.

Los papeles se desarrollan toda la noche en butanol-acético-agua, se secan a temperatura del cuarto en corriente de aire caliente.

El primer papel duplicado se tiñe con ninhidrina. Esta tinción detecta exceso de todos los aminoácidos. Este primer papel se corta a la mitad entre la mancha de glutamina e histidina.

La parte superior del corte se revela o sobretiene con el reactivo de Ehrlich. Las manchas púrpuras de ninhidrina se desvanecen, pero se pone de manifiesto la citrulina, si estuviera en una concentración de más de 10 mg por 100 ml, por una mancha roeada.

La sección inferior del papel seccionado se atomiza con ácido sulfanílico diatolizado y cuando el color de la ninhidrina se haya desvanecido, se agrega carbonato de sodio. La histidina en exceso de 10 mg/100 ml se tiñe en rojo naranja.

El 2o. papel duplicado se tiñe con Isatir que es más sensible para detectar aminoácidos que la ninhidrina. La prolina se tiñe en azul brillante, la hidroxiprolina se tiñe menos, pero cuando se sobretiene con Ehrlich, la hidroxiprolina en exceso de 4 a 6 mg/100 ml, da un color rojo púrpura.

RESULTADO DEL PESQUISAJE EN MASA MATERIAL Y METODO

El pesquisaje en masa de los errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos se realizó en una población seleccionada de pacientes que acudían a la consulta externa en su mayoría y en menor proporción, casos ingresados en el servicio.

El tiempo que duró la investigación fueron cuatro años, o sea, de 1968 a 1971 inclusive.

Los criterios para la selección fueron los siguientes:

1. Retraso mental de etiología desconocida o dudosa.
2. Antecedentes familiares: hermano o familiar allegado con una condición similar o parecida.
3. Consanguinidad.
4. Signos neurológicos variables o progresivos.
5. Signos físicos asociados a un síndrome conocido. Ej. Ectopia lentis-Homocistin.

La selección no conllevaba los cinco criterios, a veces era uno solo y la mayoría una combinación de dos o más de ellos.

El número total de casos seleccionados alcanzó a 654.

Métodos utilizados:^{17,19}

Reacción al cloruro férrico

Reacción a las 2,4 dinitrofenilhidrazina.

Reacción al nitronaftol.

Reacción al nitroprusiato-cianuro (Brand).

Reacción a la ninhidrina.

Además se utilizó la prueba del bromuro de cetiltrimetil amonio para la detección de mucopolisacáridos, así como la prueba del azul de toluidina.

Cromatografía unidimensional en la orina: Método de Efron y Scriver modificada.¹⁸

Cromatografía unidimensional en plasma heparinizado (Scriver modificado).

Otro grupo de niños retrasados mentales pertenecientes a tres instituciones de la ciudad de la Habana fueron estudiados por el Dr. J. Illnait por el método microbiológico de Guthrie, además del método de Scriver, pero este grupo no será motivo de análisis en esta presentación.

Resultado:

Como resultado del pesquisaje en masa realizado de acuerdo a lo descrito se obtuvo el siguiente resultado:

Número total de muestras examinadas:	653		
Fenilcetonurias	6	Fam 3	0.9%
Aminoacidurias generalizadas	7		1 %
Síndrome de Lowe	2		
Hidroxiprolinemia transitoria	1		
Otros errores:			
Mucopolisacáridos	8		

Autor Horst Bicke (1966) ¹⁹	Institucionalizados	Hospital
Número total de casos	1 400	1 000
Fenilcetonuria	19 (1.4%)	97 (9.7%)
Otros errores congénitos		46 (4.6%)
Aminoaciduria generalizada	20 (1.4%)	13 (1.3%)

Autor N. A. J. Carson 1964 Ireland ²⁰	Institución	Hospital
Número total de casos examinados	2 734	186
Fenilcetonuria	52 (1.8%)	17 (9%)
Aminoaciduria generalizada	38 (1 %)	
Otros errores congénitos	16	



Fig. 1.—Método de Scriver. Explicación en el texto. (3 casos de fenilcetonuria indicados en el círculo).

Si comparamos nuestros resultados con otros pesquisajes en masa en retrasados mentales publicados en la literatura mundial veremos que existen algunas diferencias entre los grupos estudiados y los nuestros.

Como se ve, los resultados de *Bickel* y *Carson*, aunque realizados en países diferentes: Alemania Federal e Islandia y con métodos diferentes, se asemejan bastante, ya que el número de fenilcetonúricos detectados en las instituciones es de alrededor de 1% y la detectada en los hospitales es de 9% en ambos trabajos. Sin embargo, el número de fenilcetonúricos detectados por nosotros en los hospitales es de alrededor de 1% y no de 9%.

Otro estudio de pesquisaje en masa realizado por *M. Efron*²¹ da resultados completamente diferentes, ya que en 2 000 niños institucionalizados la proporción de fenilcetonúricos fue de 1%; sin embargo, en 3 000 pacientes seleccionados del Mass. Gen. Hosp. la proporción de fenilcetonúricos fue de 0.10%.

En el estudio hecho por *J. Illnait* en las instituciones de la ciudad de la Habana, de un total de 349 pacientes estudiados se encontró solamente un caso de fenilcetonuria, o sea, el 0.3%.

Nosotros creemos que los porcentajes más bajos, obtenidos por nosotros, tanto en hospitales como en instituciones,

GRAFICO 1
 CIFRAS DE BILIRRUBINA Y Hb EN UN CASO DE ICTERO POR
 INCOMP A PH. TRATADO CON FOTOTERAPIA

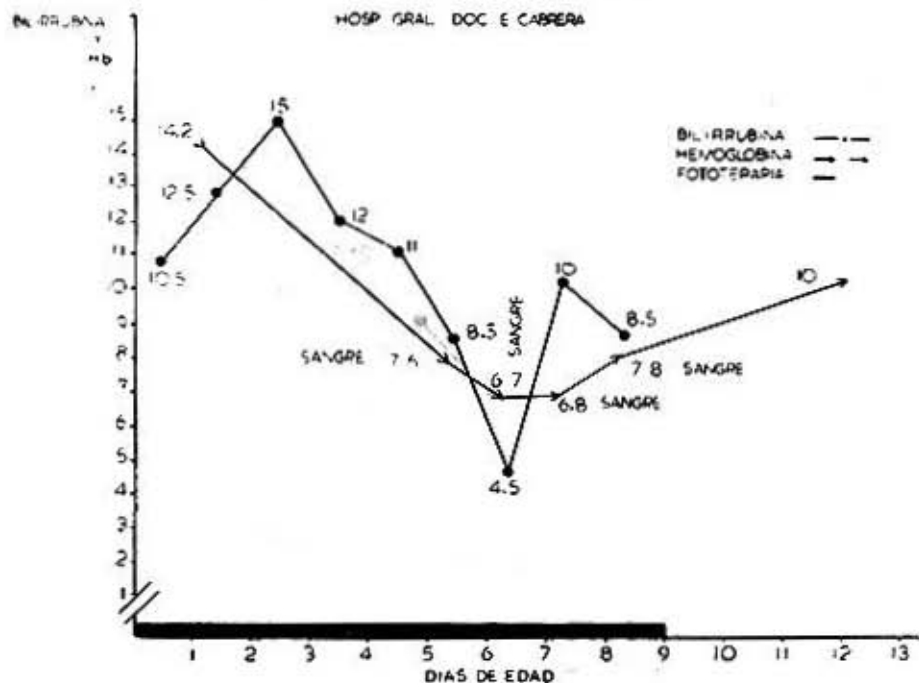


GRAFICO 2
 CIFRAS DE BILIRRUBINA EN UN R.N. CON HIPERBILIRRUBINEMIA
 TRATADO CON FOTOTERAPIA
 HOSP GRAL. DOC E. CABRERA

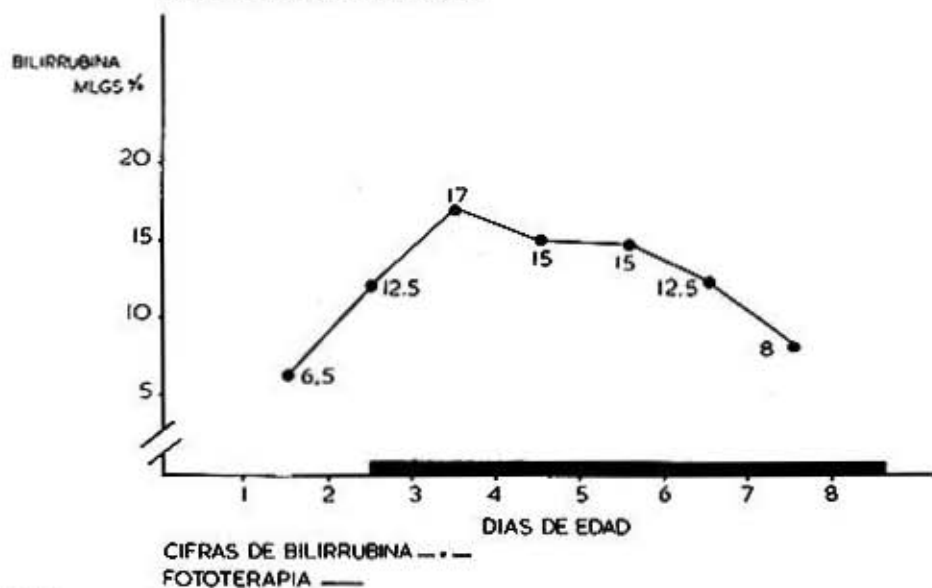


GRAFICO 3

CIFRAS DE BILIRRUBINA EN UN RN CON HIPERBILIRRUBINEMIA TRATADO CON FOTOTERAPIA
HOSP. GRAL. DOCENTE ENRIQUE CABRERA

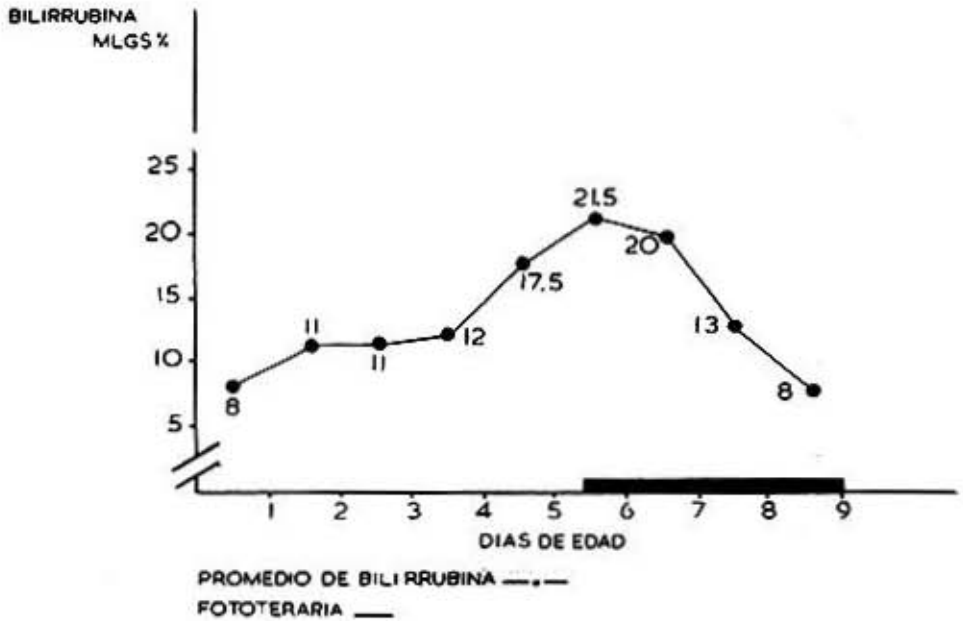


GRAFICO 4

CIFRAS DE BILIRRUBINA EN UN CASO DE ICTERO POR INCOMP. ABO TRATADO CO FOTOTERAPIA
HOSP. GRAL. DOC. E. CABRERA

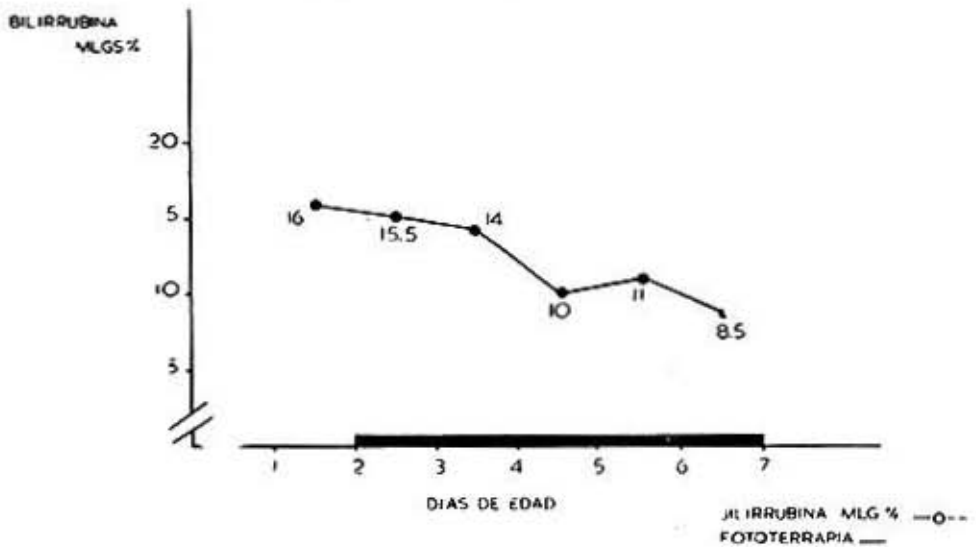
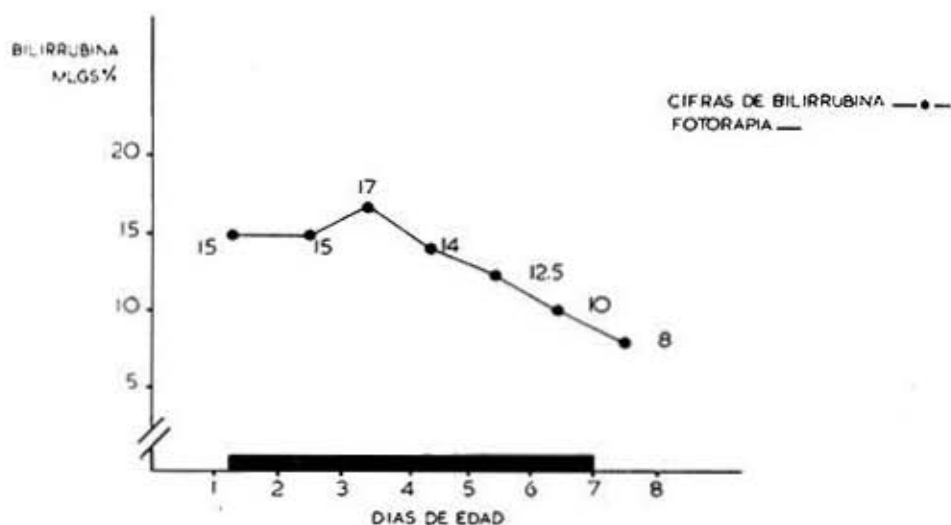


GRAFICO 5
 CIFRAS DE BILIRRUBINA EN 1 CASO DE ICTERO
 POR INCOMP DE GRUPO SANGUINEO A.B.O TRATADO CON FOTOTERAPIA
 HOSP GRAL DOC E. CABRERA



pueden deberse, o bien que el gen mutante está presente, pero no muy frecuente como en otros países; o también a que la muestra en nuestro estudio no haya sido lo suficientemente numerosa o adecuada.

CONCLUSIONES

1. La condición Idiocia fenilpirúvica existe en nuestro medio.
2. A todo niño con retraso mental debe aplicársele las pruebas metabólicas y cromatográficas de rutina, que son inexpensivas y fáciles de aplicar.
3. Que debe emprenderse el pesquaje en masa de todos los recién nacidos para detectar precozmente la fenilcetonuria y evitar el daño cerebral irreversible con el tratamiento dietético adecuado.

GRUPO I A: Defecto en catabolismo
aclaramiento renal bajo

AMINOACIDOPATIAS HEREDITARIAS

CLASIFICACION DE ACUERDO A SU MECANISMO

ENFERMEDAD	AMINOACIDO	ENZIMA	MANIFESTACIONES CLINICAS
Fenilcetonuria	Fenilalanina	Hidroxilasa fenilalanina	Retardo mental, convulsiones disminución de pigmento; responde a tratamiento
Hipertirosinemia a) Hereditaria	Tirosina	pHPP hidroxilasa	Cirrosis, daño hepático generalmente fatal, responde a restricción tirosina
b) Neonatal	Tirosina	p-arahidroxifenilpirúvica hidroxilasa	No síntomas No dañina
Tirosinemia	Tirosina	Isoenzima soluble de la tirosina transamina	Un enfermo con retraso mental
Hiperhistidinemia	Histidina	Histidasa	Retardo mental (a menudo) Defecto del habla (a menudo)
Cetoaciduria de cadena ramificada (jarabe arce)	Leucina, iso leucina, valina	Descarboxilasa	Síntomas severos neonatales apnea, hipoto- nia, ataques, retardo mental
Forma intermitente	Leucina, iso leucina, valina	Descarboxilasa	Síntomas intermitentes de vómitos y aci- dosis. Desarrollo retardado
Hipervalinemia	Valina	Valina transaminasa	Vómito, irritabilidad y retardo mental. Die- ta ayuda
Homocistinuria	Homocistina Metionina	Cistationina sintetasa	Desarrollo lento de un síndrome parecido al Marfan Manif tromboembólicas
Hipermetioninemia	Metionina	Desconocida	a) Forma neonatal benigna trans. b) daño hepático en la forma de tirosine- mia hereditaria

GRUPO I A (Continuación)
AMINOACIDOPATIAS HEREDITARIAS

ENFERMEDAD	AMINOACIDO	ENZIMA	MANIFESTACIONES CLINICAS
Hiperglicinemia			
a) forma cetótica	Glicina más otro aminoácido	Desconocida	Vómitos, cetosis, neutropenia retardo mental, muerte
b) no cetótica	Glicina	Desconocida	Forma media, hipooxaluria
Sarcosinemia	Sarcosina	Sarcosina oxidasa	Retardo mental
Hiperprolinemia			
a) tipo I	Prolina	Prolina oxidasa	Generalmente encontrada con afección renal
b) tipo II	Prolina	Delta Pirroline 5-carboxilate dehidrogenasa	Una familia ? ataques y retraso mental
Hidroxi-prolinemia	Hidroxi-prolina	H. oxidasa	Un paciente: retraso mental
Enfermedades del ciclo de la urea			
a) Hiperamonemia I	Glicina amoníaco glutamina	carbamilfosfato sintetasa	Intoxicación amoniacal: vómitos, intolerancia a proteína, retardo mental más tricorexia nodosa
Hiperamonemia II	Amoníaco y glutamina	ornitina transcarbamilasa	
Hiperornitemia	Ornitina	?	
Citrulinemia	Citrulina	ASA sintetasa	
Amininosuccinic aciduria	ASA	ASA'	
Hiperlisinemia			
a) Tipo I	Lisina y glutamina		Retardo mental hipotonia
b) Tipo II	Lisina y ornitina (arginina)	Lisina dehidrogenasa	Intoxicación intermitente amoniacal

GRUPO I B: Defecto en el catabolismo
Aclaramiento renal alto
Aminoaciduria por saturación

ENFERMEDAD	AMINOACIDO	ENZIMA	MANIFESTACIONES CLINICAS
Cistationinuria	Cistationina	Cistationinasa	Probable afección benigna Piridoxina corrige
Hipofosfatasa	Fosfoetanolamina	Fosfatasa alcalina deficiente	Raquitismo resistente a vit. D craniosinostosis hipocalcemia
Aciduria Beta Aminoisobutírica	Beta AIB	Beta AIB transaminasa	rasgos polimórficos benignos
Hiperbeta alaninemia	B-alanina	B-alanina transaminasa	Ataques somnolencia. Retardo mental
Carnosinemia	Carnosina	Carnosinasa	Ataques y retardo mental

GRUPO II: Defecto en catabolismo y transporte
aminoaciduria de origen doble

Hiperprolinemia I y II
Hiper Beta alaninemia
Hiperlisinemia

por competencia en el sistema iminoglicina
por competencia en el sistema Beta amino
por competencia en el sistema dibásico

GRUPO III: Defecto en el sitio de reacción de transporte
(Aclaramiento renal alto)
(Detección en orina solamente)

Enfermedad o rasgo	Aminoácido	Sistema anormal	Comentarios
Cistinuria	Dibásicos y cistina	Capacidad alta diamino monocarboxílico	
Tipo I		Riñón e intestino	Formación de cálculos
Tipo II		Riñón e intestino	
Tipo III		Riñón e intestino (parcial)	

GRUPO III: Defecto en el sitio de reacción de transporte
 (Aclaramiento renal alto)
 (Detección en orina solamente)
 (Continuación)

ENFERMEDAD	AMINOACIDO	ENZIMA	MANIFESTACIONES CLINICAS
Hipercistinuria	Cistina	Sistema específico del sustrato para cistina	Cálculo renal
Iminoglicinuria	Prolina Hidroxiprolina Glicina	Sistema neutral II con capacidad alta para iminoácido y glicina	Ra go benigno
Tipo I Tipo II		Riñón e intestino Riñón solo	
Enfermedad de Hartnup	ácido aminoneutral ácidos monocarboxílicos excepto iminoácido y glicina	Capacidad alta Sistema neutral II	Síntomas de pelagra
Tipo I Tipo II		Riñón e intestino Riñón solo	
Síndrome del pañal azul Malabsorción de metionina	Triptófano Metionina	Sistema específico en intestino	Hipercalcemia Retardo mental

GRUPO IV: Inhibición de 1 proceso de transporte

Síndrome de Fanconi
 Síndrome de Oculocerebro renal
 (Lowe)
 Síndrome de Busby

SUMMARY

Pascual, J. et al. *Metabolism congenital errors and neurological syndromes. The results of a massive screening in a mental-retarded selected population.* Rev. Cub. Ped. 45: 2, 1973.

The experience obtained from a massive screening on amino-acid metabolic congenital errors in a population of about 600 mental-retarded subjects is presented, and some definitions and concepts on these errors are reviewed. It is concluded that phenylpyruvic idiocy condition exists in our environment, that routine metabolic and chromatographic tests must be applied to all mental-retarded children and that massive screening of all newborns must be undertaken for the early detection of phenylketonuria and to avoid the irreversible cerebral injury by the appropriate dietary treatment.

RESUME

Pascual, J. et al. *Erreurs congénitales du métabolisme et syndromes neurologiques. Résultats d'une recherche massive dans une population choisie avec retard mental.* Rev. Cub. Ped. 45: 2, 1973.

On présente l'expérience obtenue dans une recherche massive sur des erreurs congénitales du métabolisme d'acides aminés dans une population de 600 sujets à peu près avec retard mental, faisant une révision sur quelques définitions et concepts à propos de ces erreurs. La condition Idiocia Fenil piruvica existe dans notre milieu. Les épreuves métaboliques et chromatographiques de routine doivent être appliquées à tout enfant avec retard mental, faisant la recherche massive de tous les nouveau-nés afin de détecter précocement la phénylcétonurie et d'éviter l'atteinte cérébrale irréversible avec le traitement diététique adéquat.

РЕЗЮМЕ.

Паскуаль Х., и др. Врожденные аномалии обмена в связи с неврологическими синдромами. Результаты массового исследования отборного населения умственно отсталых больных. Rev. Cub. Ped. 44: 2, 1973

Представляется опыт, полученный от массового исследования врожденных аномалий обмена аминокислотами у примерно 600 умственно отсталых людей. Делается пересмотр некоторых определений и понятий об этих аномалиях. Заключается, что в нашей среде существует состояние Idiocia Fenil piruvica и что нужно произвести систематические обменные и хроматографические испытания всем детям, показывающим слабое умственное развитие. Указывается на необходимость проведения массового исследования всех детей новорожденных с тем, чтобы добиться раннего опознавания фенилкетонурии и избежать, при помощи подходящего диетического лечения, мозговые поражения ребенку.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Garrod, Archibald, E.: Inborn errors of metabolism. The Croonian Lectures Royal College of Physicians. Lancet 2: 1, 73, 142, 214, 1908.
- 2.—Garrod, Archibald, E.: Inborn errors of metabolism. Oxford University Press 1923.
- 3.—Korn, E. D.: Structure of biological membranes. Science, 153. 1491-1498. 1966.
- 4.—Fox, C. F.; Carter, J. R. and Kennedy, E. P.: Genetic control of the membrane protein component of the lactose transport system of the E. Coli. Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 57: 698-705, 1967.
- 5.—Scrivner, C. R. and Wilson, D. H.: Amino acid transport: Evidence for genetic control of two types on human kidney Science, 155: 1428-1430, 1967.
- 6.—R. Rodney Howell: Inborn errors of metabolism: Some thoughts about their basic mechanism Pediatrics, 45: 901, 1970.
- 7.—Hsia, D. Y. Y.: Inborn Errors of metabolism 2da. Edition Year Book Med. Publisher, 1966.
- 8.—Stambury, J. B.: The metabolic basis of inherited diseases 2da Edition; N. York city: Mc Graw Hill Book Com. Inc. 1966.
- 9.—Menkes, J. H.: Metabolic errors affecting the Nervous System. Clinical Proc. Children's Hospital of the District of Columbia: 22: 227, 1966.
- 10.—Guthrie, R. and Susi, A.: A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large population of newborn Pediatrics, 32: 338-343, 1963.

- 11.—Efron, M. L.; Young, D.; Moser, H. W. and Mac Cready, R. A.: A simple chromatographic screening test for the detection of disorder of amino acid metabolism, *New Engl J. Med.* 270: 1378-1383, 1964.
- 12.—Seriver, C. R.; Davies, E. and Cullen, A. M.: Application of a simple method to the screening of plasma for a variety of aminocidopathies *Lancet*, 2: 230 1964.
- 13.—Levy, H. L.; Shih, V. E. and Coll.: Results of a screening method for free aminoac *Clinic, Biochem.*, 1: 200-207, 1968.
- 14.—Clow, C. L.; Seriver, C. R. and Davies, E.: Results of mass screening for hiperamine acidemias in the new born infants. *American. J. Dis. Child.* 117: 48-53, 1969.
- 15.—Hill, J. B. and Coll.: An automated procedure for bloodphenylalanine. *Clin. Chem.*, 11: 541-546, 1965.
- 16.—Berry, H. K.: Procedures for testing urine specimens dried on filter paper *Clinic. Chem.* 5: 603, 1959.
- 17.—Perry, T. L. and Coll.: Urinary screening test in the prevention of mental deficiency *Cand. Med. Asso. J.* 95: 89, 1966.
- 18.—Crane, L. C. and Stern, J.: Pathology of mental retardation *Ira*, Edition, 1967.
- 19.—Bickel, H.: Some recent avances in inborn errors of metabolism. *Proc. of the fourth Symposium of the Soc for the study of inborn errors of met.* Dublin, julio 1966.
- 20.—Carson, N. A. J.: Symposium of the Soc. for the study of inborn errors of metabolism. *Pag. 4.* Liverpool 1964.
- 21.—Efron, M. L.: Some experiences with screening for inborn errors of metabolism *Proc. of the third international congress of human genetic* Chicago 1966.