

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

Fundados en 1930

Organo de la Sociedad Argentina de Pediatría

Coronel Díaz 1971

Tel. 80-2063

Buenos Aires

DIRECTOR: Prof. Dr. Félix O. Olivieri.

COMISION ASESORA:

Prof. Dr. Felipe de Elizalde.
Prof. Dr. Raúl P. Beranger.
Prof. Dr. Alfredo Larguía.

Dr. José A. Rivarola.
Prof. Dr. José R. Vásquez.
Prof. Dr. Juan J. Murtagh.

SECRETARIOS DE REDACCION:

Dr. Juan Carlos Walther.
Dra. María Luisa Ageitos.
Dr. Alberto T. Alonso.

Dr. Teodoro Puga.
Dr. Miguel S. Casares.
Dr. Carlos Brailiard.

CORRESPONSALES:

Dr. Oscar Caballero (Mendoza). Dr. Nedo Albanesi (Bahía Blanca).
Dr. Rubén Haidar (Santa Fe). Dr. Carlos A. Mansilla (Stgo. del Estero).
Dr. Jorge N. Carné (Rosario). Dra. Iraida S. de Cabrol (Entre Ríos).
Dra. Velia E. de Caino (La Plata). Dr. Alfredo Fort (R. C. Pcia. de Bs. As.)
Dr. Valois Martínez Colombres (h) (San Juan). Dra. Llobal Schujman (Tucumán).
Dr. Alejandro Mines (Tucumán).
Dr. Luis Premoli Costas (Salta). Dr. Leonardo M. Vanello (Río Cuarto).

TRABAJOS CIENTIFICOS

Los trabajos científicos son resorte exclusivo de la Dirección de la Revista —únicos responsables de su contenido intelectual— ante quienes deberán dirigirse todas las gestiones que de ellos deriven. La Editorial no mantiene correspondencia con los autores.

EDICION ADMINISTRACION

Todo lo referente a la publicidad en la revista concierne exclusivamente a los Editores, ante quienes asimismo deben gestionarse las suscripciones, números sueltos, cambios de domicilio, envíos, y todo lo que se relacione con la edición y administración de la Revista. (Impresa en los talleres gráficos de La Prensa Médica Argentina.)

PRECIOS DE SUSCRIPCION:

Rca. Argentina (1 año)	\$	20.—
Exterior (1 año)	U\$S	15.—
Número suelto	\$	2.—

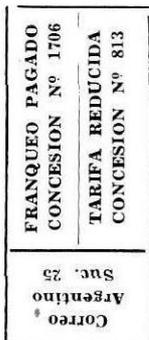
Aparece mensualmente

Se envía a todos los Miembros de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Editores

LA PRENSA MEDICA ARGENTINA

Junín 845/863 Tel.: 83-9796/80-3782 Buenos Aires



SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA

FUNDADA EL 20 DE OCTUBRE DE 1911.

MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN
LATINO AMERICANA DE PEDIATRÍA Y DE LA
ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE PEDIATRÍA.

CORONEL DÍAZ 1971

BUENOS AIRES

TEL. 80-2063

COMISION DIRECTIVA - 1969-1971

Presidente: *Prof. Dr. José María Albores*

Vice-Presidente: *Prof. Dr. Gustavo G. Berri*

Secretario General: *Dr. José A. Vaccaro*

Tesorero: *Dr. Américo F. Arriola*

Director de Publicaciones: *Prof. Dr. Félix O. Olivieri*

Secretario de Actas: *Dr. Mario C. Roccatagliata*

Secretario de Relaciones: *Dr. Tomás M. Banzas*

Bibliotecario: *Dr. Alberto R. Alvarez*

Vocales: *Prof. Dr. Ricardo J. Meroni*
Dr. Horacio N. Toccalino

PRESIDENTES DE LAS FILIALES DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA

Córdoba: *Dr. Miguel Oliver*. Hospital de Niños. Corrientes 643. Córdoba.

Mendoza: *Dr. Alfonso Ruiz López*. Olegario V. Andrade 496. Mendoza.

Tucumán: *Dr. Juan F. Villalonga*. Casilla de Correo 157. Tucumán.

Santa Fe: *Dra. Dora S. de Corts*. Hosp. de Niños de Santa Fe. Blv. Gálvez 1563. Santa Fe.

Salta: *Dr. Luis M. Premoli Costas*. Balcarce 478. Salta.

SUMARIO

Tomo LXVIII - Número 1 - Marzo de 1970

TRABAJOS ORIGINALES

Síndrome de Lowe.
F. de Elizalde y col. 6

Plaguicidemia.
E. Astolfi y col. 20

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.
J. Iros y col. 23

CASUISTICA

Neo de tiroides e hipertiroidismo en una niña.
J. Hamuy y col. 29

COLABORACION ESPECIAL

Aspectos clínicos y humorales de comienzo de la diabetes infantil.
S. de Majo y J. Sires. 32

ACTUALIZACIONES

Farmacogenética.
J. M. Albores y P. Rinaldi de Chieri. 37

PEDIATRIA PRACTICA

Inmunización antitetánica.
F. O. Olivieri. 43

El síndrome de Lowe

*Trabajo presentado en la 4a. Sesión Científica de la S.A.P.,
27-5-69.*

FELIPE DE ELIZALDE
CARLOS CAMBIANO
JUAN C. GRAVANO
MATILDE MUSSO
MARIA V. BERARDI
RAUL RECA

En 1952, Lowe, Terrey y Mc Lachlan,²² describieron en tres niños de sexo masculino, de 18 meses y 3 y 4 años de edad respectivamente, un síndrome compuesto fundamentalmente por retardo mental severo, hipotonía muscular generalizada significativa, arreflexia tendinosa, cataratas de tipo congénito, glaucoma y signos varios de afección renal de tipo tubular: albuminuria, eliminación aumentada de ácidos orgánicos, glucosuria transitoria, hiperaminoaciduria, hiperfosfatúria, amoniogénesis imperfecta con acidosis hiperclorémica concomitante. En dos de ellos existía también un cuadro raquíutico que mejoró solamente después de una terapia combinada, a base de altas dosis de vitamina D y lactato de calcio y citrato de sodio. Estimaron los citados autores que se trataba de una entidad patológica nueva, vinculada con el un tanto heterogéneo grupo de los síndromes oculorrenales, oculocerebrales¹⁷ u oculocerebrorrenales.^{4,5} Con posterioridad las descripciones fueron multiplicándose;

las más recientes actualizaciones casuísticas hechas por Lamy y col. en 1961²⁰ con más de 40 casos, 25 de ellos pertenecientes a 10 familias, Auricchio e Illig y col. en 1963^{2,19} con 44 casos, Bach y col. en 1966³ con 55 casos y Nordio y col. en el mismo año²⁸ con 64 casos, así parecen demostrarlo.

Con motivo de haber tenido ocasión de estudiar un caso, creemos de interés, efectuar algunas consideraciones acerca de los conocimientos actuales en lo referente a ubicación nosológica, cuadro clínico y biológico, mecanismos de transmisión, criterio terapéutico, pronóstico, etc.

Historia clínica

F.L.G. 10 meses. Internado en la 1a. Cátedra de Pediatría y Puericultura de la Facultad de Medicina de Buenos Aires. Hospital de Clínicas. Sala VI, H.C. 49.520. Junio 1964. Motivo de internación: episodio de severa gastroenteritis febril, de cinco días de evolución, con evidentes signos de deshidratación.

Antecedentes personales: Cuarto hijo, naci-

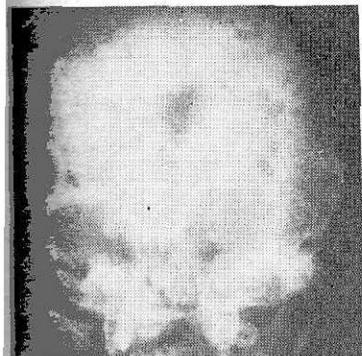


FIGURA 1



FIGURA 2

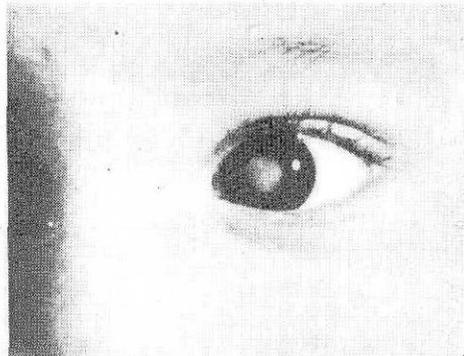


FIGURA 3

do a término de embarazo normal. Parto eutócico. Peso de nacimiento: 3.950 g; no cianosis ni ictericia. Colocado al pecho a las 24 hs., buena succión. Cordón umbilical cayó al 4º día. Alimentación materna exclusiva hasta los 15 días, mixta hasta los 30 y exclusiva con leche de vaca diluida con agua de avena hasta los 6 meses, en que recién comiéndose a administrarle leche sin diluir. A, partir de esa edad se empieza a brindarle, en forma irregular, puré blanco y amarillo, queso de rallar y frutas. No recibió aporte vitamínico alguno. Vacunas: BCG dudosa, Salk 2 dosis. Sabin oral 1 dosis. Enfermedades: varicela a los 3 meses. A los ocho meses y medio, episodio de deshidratación aguda con secuencia de numerosas deposiciones mucolíquidas; estuvo internado durante doce días siendo medicado con terapia rehidratante endovenosa y antibiótica. Reintegrado dos semanas más tarde por episodio similar, el mismo persiste, con remisiones parciales, en el momento de la presente internación.

Antecedentes familiares: Padre 27 años, dice ser sano. Madre 28 años, sana; cuatro embarazos a término. Tres hermanos (7, 6 y 2 años) sanos aparentemente. Un cuarto hermano, varón, nacido posteriormente, falleció a los nueve meses de vida, por episodio de depleción hidroelectrolítica aguda, de 24 horas de evolución. Abuelo materno operado de cataratas a los 18 años.

Antecedentes ambientales: Vivienda de material situada en medio rural; dos habitaciones, baño sin servicios sanitarios, Agua de pozo.

Estudio clínico

Examen físico: Niño febril (38,5°), irritable, decúbito postural indiferente, hipotónico, deshidratado; impresiona como seriamente enfermo. Peso: 9,050 kg. Talla: 0,735 m (75 % percentil). Perímetro cefálico: 0,47 m. Perímetro torácico: 0,485 m.

Piel: morena, trófica, cicatrices de varicela.

Celular subcutáneo: conservado, bien distribuido, signo del pliegue pastoso.

Sistema ganglionar: microadenopatías generalizadas.

Cabeza: Braquicéfala, protuberancias fron-

tales prominentes; fontanela anterior 4 x 3, deprimida, hipotensa; craneotabes. **Ojos:** hundidos, hipotónicos, motilidad intrínseca y extrínseca conservadas; nistagmus horizontal; opacidad bilateral (cataratas); conjuntivas rosadas y poco húmedas. Nariz en silla de montar, narinas permeables. **Boca:** labios y mucosas secas; dientes ausentes; istmo de fauces congestivo.

Cuello: cilíndrico, simétrico.

Tórax: simétrico, excursiona bien con la respiración; rosario costal bilateral. **Aparato respiratorio:** sonoridad pulmonar normal, murmullo vesicular conservado. **Aparato cardiovascular:** tonos cardiacos normales en los cuatro focos, silencios libres; pulso regular, igual, amplio, frecuencia 130 por minuto, se palpan carotídeo, radial, femoral, poplíteo y tibial posterior bilaterales.

Abdomen: globuloso; hígado se palpa 1,5 cm por debajo del reborde costal; no bazo.

Genitales: testículo derecho "en resorte", escoriaciones perianales.

Sistema locomotor: cifoesciosis lumbarr; engrosamiento de tipo raquíutico, de las extremidades distales de cúbito, radio, fémur, tibia y peroné.

Examen neurológico (12 meses): Hipotonía marcada, hiperlaxitud ligamentosa. En posición decúbito ventral no levanta la cabeza, aunque la sostiene en posición erguida; se sienta con ayuda, permaneciendo poco tiempo en esta actitud; no gatea ni se para. Reflejos osteotendinosos presentes y vivos; cutáneoabdominales disminuidos. (Dra. N. Tabany. Consultorio de Neurología. 1a. Cátedra de Pediatría.)

Examen psicomotriz: Cociente intelectual: 80. **Edad cronológica:** 12 meses. **Conducta motora:** 9-10 meses. **Conducta adaptativa:** 10 meses. **Conducta personal-social:** 10 meses. **Lenguaje:** 10 meses. En general su desarrollo psicomotriz corresponde a 10 meses; las pruebas correspondientes a esa edad que no realiza corresponden a motilidad de tronco y miembros inferiores, debido probablemente a un problema orgánico. (Dra. M. Massa. Gabinete de Psicoprofilaxis. 1a. Cátedra de Pediatría.)

Neumoencefalografía: Ventriculos laterales en los límites superiores de la normalidad. Atrofia subaracnoidea localizada en región

frontoparietal (figura 1). (Dr. M. Zamboni. Radiólogo de la Cátedra de Neurocirugía.)

Examen radiológico: Osteoporosis generalizada. Ensanchamiento de las uniones condro-costales. Imágenes raquílicas (epífisis desfle-cadas y en copa de champagne) en muñecas y rodillas (figura 2). *Edad ósea:* núcleos de hueso grande y ganchoso presentes.

Examen oftalmológico: O.D.: Diámetro cor-neal 12 mm. Catarata zonular. Presión ocul-ar: 14 mm/Hg (tonómetro de aplanación); 20 mm/Hg (tonómetro de Schrotz). O. I.: Diá-metro corneal 12 mm. Catarata congénita cor-tical posterior (polar posterior). Presión ocul-ar: 26 mm/Hg (tonómetro de aplanación); 24 mm/Hg (tonómetro de Schiotz) (figura 3). Fondo de ojo normal. Se indica pilocarpina al 1% y la presión ocular descendiendo hasta 14 mm/Hg (O.D.) y 16 mm/Hg (O.I.). (Dr. Raúl Reca. Cátedra de Oftalmología.)

Estudio biológico

1) Equilibrio calcio-fosfórico:

	Al ingreso	Después de 600.000 U. Vit. D.
Ca'cemia ..	7,5 mg %	10 mg %
Fosfatemia	1,6 mg %	3,9 mg %
Fosfatasa alcalinas ..	14,85 UB	9,68 UB
Calciuria ..	2,7 mg/Kg/día	5,08 mg/Kg/día
Fosfatúria.	27,7 mg/Kg/día	

2) Signos urinarios:

Proteinuria: vestigios en algunas mues-tras; negativa en el resto. Sedimento: es-casas células epiteliales, escasos leucocitos, salvo en una muestra obtenida a los vein-te días de internación, en que se los obser-varon en gran cantidad junto a algunos piocitos.

Sustancias reductoras: la búsqueda fue reiteradamente negativa.

3) Equilibrio ácido básico:

Sangre (Ionograma)	Al ingreso	Después de 600.000 U. Vit. D
Sodio	138 mEq/l.	138 mEq/l.
Potasio	4,7 mEq/l.	4,9 mEq/l.
Cloro	105 mEq/l.	
R. Alcalina	26 mEq/l.	22,8 mEq/l.
pH	7,45	7,30

Orina: La determinación del pH al ingreso fue de 4,8 y después de la terapia con vitami-na D, 5,10. Solamente en dos ocasiones, una de ellas coincidiendo con la infección urina-ria, fue alcalina; neutra en otras ocasiones.

4) Funcionalismo renal:

Creatininemia: 0,22 mg %.
Clearance de creatinina endógena: 127 ml/m

5) Cromatografía urinaria de aminoácidos. Efectuada en dos oportunidades, al ingre-so y cuatro meses más tarde, los resulta-dos no acusaron variaciones. (Dr. A. Kra-glievich. Servicio de Endocrinología Infan-til. Hospital Pedro de Elizalde.)

Aminoácidos presentes: 14.

Alanina	++
Acido aspártico	+
Acido glutámico	+
Cistina	+
Glicina	++++
Glutamina	++
Histidina	+++++
Fenilalanina	+
Leucina	+
Isoprolina	+
Ornitina	+++
Serina	++++
Tirosina	+
Treonina	++

6) Otras determinaciones:

Glucemia: 1,04 g %.
Colesterolemia: 205 mg %.

Estudio histopatológico

Efectuado en material obtenido por punción biopsia, según técnica con aguja de Vim-Sil-verman modificada. (Biopsia 2202. 2a. Cáte-dra de Anatomía Patológica.) Informe (Dr. J. M. Monserrat):

Material suficiente; se observa cortical con 58 glomérulos.

Glomérulos: en general con características normales (figura 4), salvo uno que presenta hialinosis total (glomérulo en oblea) (figura 7). En algunos se localiza tumefacción de la hoja parietal de la cápsula de Bowman y en otros escaso depósito de sustancia de tipo proteico en el espacio glomerular.

Túbulos: contorneados proximales y dista-les muy dilatados, por aplanamiento de las células (figura 5).

Se visualiza bien el ribete en cepillo, aun-que en múltiples túbulos se observa desfle-cado y parcialmente destruido (figura 5). En la luz tubular se localiza abundante depósito de una sustancia acidófila, granular, de tipo proteico. Se visualizan también escasos cilin-dros amorfos, homogéneos, intensamente PAS positivos (figura 6). En algunos túbulos se localizan células descamadas en la luz. Las membranas basales están conservadas. Se ob-servan abundantes asas de Henle aparente-mente dilatadas y algunos pocos tubos colec-tores con sustancia proteica en la luz.

Intersticio: normal, sin infiltrados inflama-torios, ni áreas de esclerosis.

No existen alteraciones vasculares.

En los padres se obtuvieron datos positivos en la cromatografía urinaria de aminoácidos:

Madre: 10 (Lisina +, Arginina +, Histidi-na +, Cistina +, Tirosina +, Alanina ++, Glutamina +, Acido glutámico +++, Glicina +++++, Serina +++++).

Padre: 13 (Tirosina +, Treonina +, Lisina +, Fenilalanina +, Arginina +, Ornitina ++, Alanina ++, Cistina ++, Etanolamina +, Acido glutámico +++, Glicina +++++, Se-rina +++++, Histidina +++++).

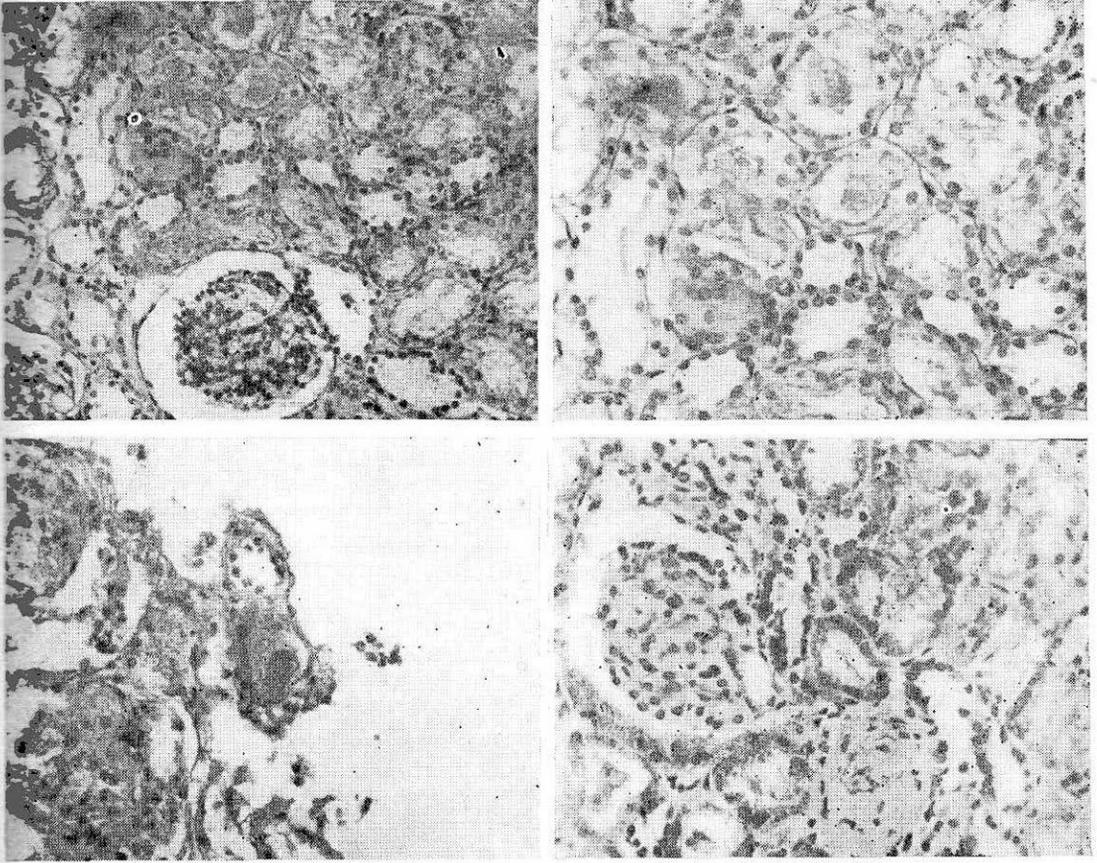


Fig. 4. Dos glomérulos sin alteraciones. Túbulo contorneado dilatado, con contenido proteico granuloso; en algunos se observa el ribete en cepillo. Una arteriola sin alteraciones. — Fig. 5. Coloración PAS. Detalle de la figura anterior. Se observan mejor los túbulo dilatados, el contenido tubular, el ribete en cepillo, que se destruye en algunos casos. Intersticio sin particularidades. — Fig. 6. Coloración PAS. Borde de labiopsia. Se observa túbulo dilatado con células muy bajas y un cilindro hialino, amorfo, intensamente PAS positivo. — Fig. 7. Coloración hematoxilina-eosina. Características semejantes. Un glomérulo normal y al lado otro completamente hialinizado (el único hallado en este estado).

Evolución

Sometido a tratamiento con vitamina D (10.000 U/die. durante 60 días) el raquitismo curó clínica, humoral y radiológicamente. Su estado general también evolucionó favorablemente. Fue sometido a diversas intervenciones quirúrgicas en los ojos (a los 2 años 8/12: extracción lineal en ambos ojos con prescripción de lentes positivos para corrección de la afaquia; a los 4 años 8/12: en ojo izquierdo se eliminan restos capsulares y la catarata regenerativa). Control posterior pupila izquierda libre. Presión ocular normal en ambos ojos sin medicación. Angulo camerular normal. O.D.: estrabismo convergente. Visión: 3/10 aproximadamente. (Dr. Raúl Reca.)

Un control efectuado a los 2 años 8/12 demostró:

Buen estado general. Peso: 16 Kg. Talla: 0,93 m. Tensión arterial: 80/55. Opacidad bilateral de cristalinos. Coeficiente intelectual: 64 (débil mental). Edad cronológica: 30 meses. Conducta motora: 21 meses. Conducta adaptativa: 18;21 meses. Conducta personal social: 24 meses. Lenguaje: 21 meses. Evidente sobreprotección ambiental que frustra en parte sus tentativas de evolución. (Dra. M. Massa). Ausencia de signos raquíticos. Radiología: Edad ósea coincidiendo con la cronológica (núcleos de los huesos grandes y ganchoso, de la epífisis distal del radio y de las epífisis de metacarpianos y falanges). Ausencia de signos raquíticos (figura 8).

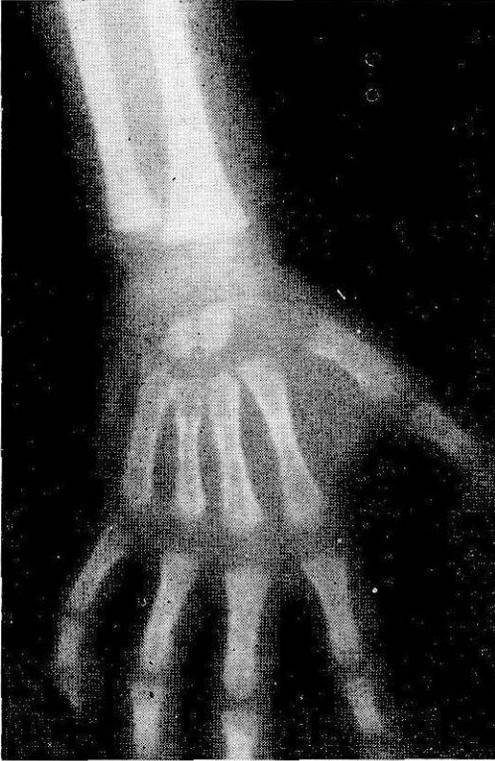


FIGURA 8

Laboratorio: Fosfatemia: 4,82 mg %, Fosfatasa alcalina: 21,6 UKA. Fosfaturia: 18,5 mg/Kg/día. Calciuria: 4,3 mg/Kg/día. Funcionalismo renal selectivo: Creatininemia: 0,16 mg %. Clearance de creatinina endógena: 186 ml/min. Clearance de fósforo: 3,93 ml. por minuto. Reabsorción tubular de fosfatos: 98 %.

Comentario

Se trata de un niño de diez meses de edad que presenta un síndrome neurológico caracterizado por retardo mental e hipotonía generalizada, un síndrome ocular compuesto por glaucoma y cataratas bilaterales de tipo congénito con nistagmus, y un síndrome renal de disfunción tubular, junto a un cuadro de raquitismo evidenciable clínica, humoral y radiológicamente y un estado de deshidratación más o menos crónico, con poussées iterativas, no siempre en clara relación con factores infecciosos.

Reúne esta observación los principales elementos diagnósticos del síndrome descrito por Lowe y col.,²² si bien es necesario evidenciar algunas características clínicas y biológicas particulares, presentes todas ellas también en los diferentes casos que integran la hasta ahora no muy vasta casuística mundial: (la no muy bien precisada noción de familiaridad, la ausencia de un retardo pondoestatural, la presencia de reflejos osteotendinosos vivos, la falta de albuminuria, la conservación aparente de los mecanismos de acidificación urinaria, el equilibrio ácido básico poco alterado, la respuesta pronta y efectiva a la terapia con dosis comunes de vitamina D, etc.).

Entendemos de utilidad el comentar las precitadas particularidades al efectuar las consideraciones correspondientes a cada una de ellas en su relación con la frecuencia que de ellas nos brinda la revisión bibliográfica, que en detalle comentaremos a continuación.

Síndrome morfológico

Presentan estos niños un aspecto morfológico particular, que los hace parecer mucho entre sí. Se trata de varones; las solas excepciones lo constituirían los casos descritos por Adams,¹ y Scholten,³⁴ ambos biológicamente muy incompletos. Su peso de nacimiento es casi siempre normal, observándose posteriormente una curva estaturoponderal variable según los casos; en más de la mitad de los publicados existe una disminución de la talla (10-15 %), que a veces llega a configurar un verdadero enanismo, con un peso también inferior al correspondiente a la altura (hipotrofia pondoestatural armónica). Los perímetros cefálico y torácicos suelen guardar relación con la talla. Guardan en otros casos un aspecto eutrófico, como en los descritos por Lowe;²²⁻²³ en ellos precisamente el citado autor llamó la atención sobre la abundancia de panículo adiposo; esta comprobación es muy poco frecuente, teniendo por el contrario la mayoría de estos niños, una disminución o ausencia de celular subcutáneo, reflejo a veces de la desnutrición motivada por la disminuida ingestión de alimentos condi-

cionada a su vez por los numerosos agudos gastrointestinales que padecen. La mayoría de los casos descritos correspondían a niños de tez blanca y cabellos rubios, característica que algunos autores incluyen entre las más frecuentes;^{3 28 32} entendemos que ello se debe más a coincidencia de orígenes raciales comunes o aproximados (se trataba en su mayoría de observaciones de autores estadounidenses, ingleses, belgas, franceses, alemanes, etc.), que a una razón de orden genético o dismetabólico; en efecto, si bien no se han dado aún casos en niños de raza negra o amarilla,³⁰ se han referido descripciones en sujetos mestizos de tez morena y cabellos oscuros, como en nuestro caso.^{30 31} La red venosa superficial es muy visible, especialmente en la cabeza, en coincidencia con una piel fina y a veces seca, con o sin manifestaciones de tipo eczematoso.³²

Presentan inestabilidad térmica marcada, con frecuentes crisis de hiperpirexia poco claras en su origen, vinculadas a veces a procesos gastrointestinales agudos con frecuente depleción hidrosalina asociada.

La facies es particular: se trata generalmente de escafocefálicos con prominencias frontales, parietales y occipitales salientes, que hacen parecer a los ojos más hundidos en las órbitas, con nariz de dorso en silla de montar y cejas grandes y de baja implantación. Estas características, si bien frecuentes, pueden faltar aún desde el nacimiento, o aparecer en los primeros meses;⁷ suelen atenuarse con la edad.

Casi constantemente presentan criptorquidia o testículo palpable en el canal y trasladable al escroto, como en el caso que referimos.

Completan el cuadro de manifestaciones generales, con grados de frecuencia variables: raquitismo, hidrocefalia, hernias, sordera, hipoplasia relativa del maxilar inferior, macrognatia, hematomas peridentarios, etc.^{18 19 28 29 32 37}

Signos oculares

Las cataratas son el hallazgo más frecuente, casi constante; hacen excepción los casos de Streif,³⁶ Monnet²⁶ y Baha-

monde⁹ con glaucoma solamente. Son bilaterales y de sede variable, interesando el núcleo embrionario o fetal o la región cortical solamente (en 24 observaciones en las que se pudo precisar ubicación, ella fue zonular en 2, cortical en 4, nuclear en 8 y total en 10. En aproximadamente la mitad de los casos, incluyendo el presente, coexiste glaucoma, bien de tipo congénito con buftalmos, bien de tipo simple. Cataratas y glaucoma pueden coexistir en un mismo enfermo o presentarse en forma independiente; han sido descritos en el recién nacido, lo que permite sugerir la existencia del proceso ya en la vida intrauterina. Estrabismo y nistagmus, horizontal, vertical o rotatorio, posiblemente en relación con grado serio de compromisión de la visual, a veces pérdida total, se observan frecuentemente. Con menor asiduidad se han descrito otras manifestaciones oculares a nivel de la retina³¹ o de la pupila (miosis, abolición del reflejo fotomotor, sínequias posteriores, atrofia del iris, etc.).³

Síndrome neurológico

Las manifestaciones de tipo neurológico son: retardo mental, hipotonía muscular generalizada y frecuentemente arreflexia tendinosa.

El retardo mental es el elemento más constante y responsable en gran parte de la severidad del pronóstico de la enfermedad. Es difícil de evidenciar en el primer año por las alteraciones del tono muscular y los trastornos visuales, pero es frecuente que se halle ya presente desde el nacimiento (se trata de niños que permanecen largo tiempo en decúbito dorsal, sosteniendo la cabeza, sentándose o incorporándose con mucho retraso con respecto a los normales). En nuestro caso, y ateniéndonos al interrogatorio, habría sostenido la cabeza e incorporado a edades normales; lo cierto es que al internarse apenas la sostenía y por muy poco tiempo, no gateando ni manteniéndose erguido a pesar de sus doce meses. En los casos de evolución prolongada es también manifiesto.¹⁴

Incide en el retraso del desarrollo motor, en especial en lo que a adquisiciones

posturales se refiere, la hipotonía marcada que presentan asociada a hiperlaxitud ligamentosa. Su origen no es suficientemente claro, habiéndosela relacionado con el raquitismo, con alteraciones de las astas anteriores de la médula o con lesiones miopáticas; ninguna de estas hipótesis tuvo confirmación, como lo demuestran la persistencia de las manifestaciones después de curación del raquitismo, del hallazgo de registros electromiográficos normales,^{8, 33} y de biopsias musculares también normales.⁸ En los niños mayores puede no hallarse presente³ o permanecer discreta;¹⁴ en el control de nuestro caso, a los 2 a 8/12, faltaba.

La arreflexia es uno de los signos menos constantes (falta en el 40 %), si bien debe considerarse que en varios de los casos descriptos, no se hace mención del estado de los reflejos y en otros se refiere sólo una hiporreflexia. En nuestro caso eran normales y vivos en ambos controles; Illig refiere un caso de abolición tardía de los reflejos, después de un primer control normal.³⁹

El cociente intelectual se halla frecuentemente por debajo del 50 %, superándolo solamente en pocos casos; se evidencia por lo general por un deterioro en los controles posteriores (nuestro enfermito). Son frecuentes los trastornos de comportamiento: crisis de agitación motriz incesantes, agresividad, cólera, emisión de gritos estridentes, accesos de frotamiento incesante de los ojos, hallazgo común éste con otras afecciones que cursan con ceguera.

No han sido descriptas parálisis, alteraciones piramidales ni extrapiramidales ni fenómenos de tipo sensitivo; convulsiones solamente en determinados casos (¿hipocalcemia?)¹⁸

El electroencefalograma es variable, desde normal hasta francamente patológico, con alteraciones difusas sin trazado específico que las caracterice; Illig³⁹ ha referido ciertas alteraciones que consideraría significativas. Electroencefalogramas normales en los primeros meses de vida, evidenciaron después, en el curso del segundo año, alteraciones en el trazado; elio unido a la también tardía aparición de los fenómenos reflejos, abogarían en favor

de la hipótesis acerca de la evolutividad de las anomalías neurológicas.

La neumoencefalografía arroja resultados también dispares: Ventriculos laterales superiores a lo normal y presencia de aire subdural (Debré), ligera hidrocefalia interna,³⁵ dilatación moderada del sistema ventricular,³³ o bien agrandamiento de las cisternas basales y atrofia de los lóbulos frontales.⁷ En nuestro caso, recordémoslo, existían ventriculos en los límites superiores de la normalidad unido a atrofia subaracnoidea localizada en región frontoparietal.

El líquido cefalorraquídeo no brinda elementos particulares de diagnóstico.

Raquitismo

Variable es el grado de presencia de manifestaciones raquílicas, según los diferentes AA; en los casos que falta es casi constante el hallazgo de osteoporosis generalizada. Sacres sostiene que en ausencia de la terapéutica precoz y bien conducida el raquitismo no falta jamás;³³ Richards relata su ausencia en 14 de los 15 casos analizados;³⁰ Bach lo halla 24 veces en una revisión de 55 casos;³ Royer en 14 de los 33 analizados³². Aparece en el curso del primer año con sus signos habituales; craneotabes, rosario costal, engrosamientos epifisarios y aun fracturas espontáneas;¹¹ en algunas ocasiones ha aparecido en el decurso del segundo año³³ Se acompaña de calcemia normal, hipofosfatemia y aumento de la fosfatasa alcalina sérica; la fosfaturia y el clearance de fósforo se hallan muy aumentados y la reabsorción de fosfatos, a nivel tubular, disminuida; la calciuria es normal o moderadamente aumentada (nunca descendida como en el raquitismo común), ello probablemente en relación con la acidosis, debiéndose tener presente la instauración, con el tiempo, de una nefrocalcinosis. Con la mejoría clínica y radiológica suelen desaparecer las modificaciones humorales.

Caben en cuanto a patogenia, efectuar las consideraciones que se aceptan en la actualidad (trastorno de la absorción intestinal del calcio. Déficit primitivo de reabsorción tubular de fósforo. Influencia de la acidosis plasmática)^{3, 27}

Variable en grado sumo es la respuesta a la terapéutica con vitamina D. Se ha constatado falta de respuesta a dosis comúnmente empleadas en el raquitismo carencial, obteniéndose solamente la curación con dosis mayores; estos autores insisten, basados en ello, en el carácter vitamino-sensible de este raquitismo, aunque aclarando que pueden ser necesarias dosis muy elevadas.²⁰ Otros relatan resistencia sólo superada por el agregado de alcalinizantes del tipo del bicarbonato, lactato o citrato de sodio o calcio, sosteniendo la ineficacia de la sola terapia vitamínica, aun a grandes dosis. Raquitismos resistentes a la asociación vitamina D-alcalinos han sido referidos en otros casos.^{3 6 8 16 33} Por último existen observaciones de curación con dosis habituales (hasta 600.000 U);^{3 9 19} a estas últimas sumamos nuestra experiencia.

Síndrome renal y metabólico

La nefropatía se ha encontrado en casi todos los casos descriptos. Es de tipo prevalentemente tubular con compromiso preponderante del funcionalismo proximal. No se han evidenciado signos de importante compromiso de la función glomerular. No se registra hematuria, aunque sí, a veces, leucocituria aumentada. La azoemia es normal o en los límites superiores de la normalidad. La medición de la filtración glomerular evidencia valores normales en la mayoría de los casos, aun en aquéllos de años de evolución, incluyendo el presente. La tensión arterial es normal. La urografía, fuera de mostrar en 4 casos, litiasis o nefrocalcinosis, no ha mostrado anomalías de la secreción ni de la morfología de las vías excretoras.

Como ya se expresara, predomina la disfunción tubular proximal. La proteinuria es uno de los elementos más constantes, aunque de importancia moderada; oscila frecuentemente entre 0.2 y 1 g%, habiéndose alcanzado valores de 5 y más gramos/litro. Puede también evidenciarse solamente por trazas o en forma esporádica^{3 35} o aun faltar^{9 3 35}; en nuestro caso así sucedió. El estudio electroforético muestra su origen de tipo tubular, con

predominio de alfa 2 y gamma globulinas^{18 30}. Frecuentemente se asocia cilinduria. Los valores de proteínas plasmáticas son normales, existiendo a veces, un aumento de alfa 2 y beta globulinas. La colesterolemia arroja valores superiores a los medio normales, alcanzando en numerosos casos tasas superiores a los 250 mg % (en nuestra observación 205 mg %).

El compromiso del túbulo proximal se traduce en una diabetes fosfoamínica o glucosuria normoglucémica, relatada por Lowe en sus primeros tres casos, es muy inconstante y ha sido registrada en pocos casos; es discreta, intermitente y de indudable origen tubular; ha sido caracterizada como glucosa y, en una oportunidad, como glucosa y galactosa⁶.

La fosfaturia es elevada en los casos cursantes con raquitismo, en los cuales, como ya se expresara, coexisten hipofosfatemia, clearance de fósforo elevado y disminuida reabsorción tubular de fosfatos. Difícil de explicar es la hipofosfatemia, solamente en función de la pérdida de fosfatos por la orina; se la ha relacionado, en base a hechos experimentales, a un marcado grado de hiperfunción paratiroidea.

La calciuria es normal o aumentada, en este último caso probablemente en relación con la acidosis.

La hiperaminoaciduria es constante, generalizada y muy variable de un examen a otro; puede manifestarse muy precozmente y desaparecer luego. No se diferencia de la encontrada en el raquitismo común³²; sigue un curso paralelo a las lesiones óseas, aunque persiste con menor intensidad después de la curación clínica y radiológica de las mismas. El nitrógeno alfa-aminado urinario elevado, frente a valores sanguíneos normales prueba el origen renal de la hiperaminoaciduria; solamente algunos autores^{3 6 35}, han señalado una elevación en sangre, y en forma transitoria, de glutamina, ácido glutámico, asparagina y prolina. Los aminoácidos más frecuentemente hallados son: ácido glutámico, glutamina, glicocola, alanina, histidina, serina, valina, treonina, ácido aspártico, lisina, arginina, tirosina, fenilalanina, leucina y prolina. Denys¹¹ y Richards³⁰, documentaron un marcado au-

mento de la glutamina, en tanto que otros autores²⁵, creen poder distinguir dos tipos de aminoaciduria: uno con predominio de los aminoácidos de bajo peso molecular y otro con prevalencia de aminoácidos básicos, habiéndose logrado un aumento de la excreción aminoácida al someter a los pacientes a sobrecarga con ornitina^{25, 35}. La hiperorgánicoaciduria, señalada como característica del síndrome en la descripción original de Lowe, es aún hoy, motivo de discusión, pues numerosos autores la atribuyen, cuando existe, a la sola excreción de aminoácidos. En realidad, no solamente es inconstante, sino también poco definida en cuanto a sus características. Así se ha documentado hipereliminación de metabolitos del ciclo de Krebs de piruvato y de lactato^{7, 28}; otros autores consignan la presencia de cetoácidos en orina²⁵, en tanto que en algunos casos se evidenció una hiperorganicoacidemia, con valores elevados de ácido cítrico, láctico y pirúvico^{9, 18}. Nordio²⁸ sostiene que estos hallazgos carecen de valor específico; hallándoseles en otras nefropatías serían solamente expresión de tubulopatía proximal.

La tubulopatía distal se manifiesta por un déficit de la acidificación, produciéndose orinas alcalinas, neutras o débilmente ácidas. El pH urinario varía generalmente entre 6 y 7, no descendiendo significativamente ni aún después de sobrecarga con cloruro de amonio. La bicarbonaturia es elevada, aun coincidiendo con reserva alcalina y pH muy bajos en sangre. La eliminación de amoníaco y la acidez y la acidez titulable urinaria no se incrementan más allá de los límites normales, aun en presencia de acidosis motivada por la sobrecarga con sustancia acidificante. Precisamente con la determinación de clearance de hidrógeno se ha pretendido objetivar el mecanismo deficitario de los diferentes que componen el control renal de la eliminación de hidrogeniones; tanto la A.T. como el NH_4 sufren un aumento a todas luces insuficientes, en tanto que la diuresis bicarbonatada es prácticamente constante. Si nos atenemos a los valores propuestos tanto

en el adulto (Elkinton) como en el niño (Gatti y Cambiano), resulta evidente que tanto el CH_4 , como los de NH_4 y AT, están disminuidos, manteniéndose el coeficiente amoniacal dentro de los límites normales^{2, 7, 20, 28, 30}. Un clearance de NH_4 bajo y una relación NH_4/AT también muy inferior a la media normal, pareciendo indicar un déficit primitivo de la amoniogénesis, ha sido comprobado en dos hermanos por McCance y col.²⁴. Como en los restantes tipos de acidosis renal, la fisiopatología íntima es poco precisa, habiéndose invocado como causales: un déficit de la amoniogénesis²³; un déficit primitivo de la reabsorción de bicarbonato, vinculado a una disminución de secreción tubular de hidrogeniones^{11, 31}; una incapacidad de crear un gradiente hidrogeniónico efectivo entre plasma y orina².

En relación con el citado estado de acidosis es frecuentemente hallada una hipercloremia, por encima de 108 mEq/l junto a un descenso de la RA por debajo de los 20 mEq/l y un pH inferior a 7.35. En una reciente revisión sobre 43 enfermos fue hallada en 29, siendo de grado moderado en 3 y faltando en los 11 restantes³; a este último incorporamos nuestro caso con valores variables entre 7.30 y 7.45 para el pH, de 22.8 y 26 mEq/l para la RA y de 105 mEq/l para la cloremia. Es de destacar la relación entre trastornos del equilibrio ácido básico y la edad de los pacientes: la falta de acidosis hiperclorémica ya mencionada no ha sido observada nunca en niños de edades entre los 18 meses y los 5 años, correspondiendo los hallazgos arriba referidos a enfermitos cuyas edades eran inferiores o superiores a las especificadas. Existen observaciones que pondrían en evidencia una agravación progresiva de la acidosis en edades variables entre los 2 meses y los 3 años o su disminución entre los 4 y 8 años³; en general es siempre pasible de terapia con alcalinos.

En relación también con túbulo distal, el poder de concentración de la orina, no siempre estudiado, ha demostrado valores variables; deben ser ellos considerados no obstante, en relación con la acidosis y la eventual hipercalciuria coexistentes³².

Patología

No es muy extensa la bibliografía al respecto, consistiendo fundamentalmente en datos aportados por material obtenido por punción biopsia^{18 31 32} o bien necropsia^{16 18 31 32 37}. Pueden así sintetizarse:

Sistema nervioso: Alteraciones difusas de la mielina de naturaleza degenerativa, de extensión difusa y simétrica, interesando la sustancia blanca cerebral y cerebelosa. Dilatación de los espacios perivasculares con acumulación moderada de sustancias grasas. Ausencia de fenómenos inflamatorios. Evocan, según Habib, a las lesiones de las leucodistrofias familiares sudanófilas¹⁶.

Ojos: Cataratas, interesando núcleos y/o corteza, con calcificaciones lamelares. Alteraciones vinculadas con glaucoma en los casos existentes. Anormalidades retinianas, específicamente de las células ganglionares, han sido referidas últimamente^{13 31}.

Riñones: Se evidencian lesiones concordantes con la sintomatología clínica, es decir evidente compromiso tubular (dilatación, atrofia, presencia de cilindros hialinos y material proteináceo en la luz tubular) con frecuente fibrosis intersticial, configurando un cuadro de nefropatía túbulo-intersticial de dos tipos: difusa con predominio de túbulos dilatados y segmentario con túbulos atróficos y fibrosis intersticial. Los glomérulos son generalmente normales, con evidencias de mínimo compromiso; sin embargo, en casos de evolución prolongada se los han encontrado hialinizados³¹. Lesiones vasculares a u s e n t e s. Todas las precitadas características se evidenciaron en el material bióptico por nosotros obtenido. Schoen, mencionado por Royer³², demostró en microscopía electrónica, hinchazón de las mitocondrias tubulares, hecho éste que Nordie²⁸ relaciona con la hipereliminación de ácidos orgánicos.

Fisiopatología

Los mecanismos patogénicos del síndrome, así como su correcta ubicación nosológica, son aún objeto de discusión. Basadas en los disímiles e insuficientes da-

tos clínicos y biológicos hallados, se han sugerido diferentes hipótesis.

Una primera considera su origen genético basado en su carácter congénito, en la afectación exclusiva del sexo masculino, la similitud de la facies de estos niños, la existencia de formas familiares, el hallazgo de algunas anomalías biológicas en padre y parientes, etc. El hallazgo del síndrome solamente en varones es un hecho actualmente bien establecido. Igualmente comprobado es el carácter familiar del mismo, evidenciado ciertamente en más de la mitad de los casos descriptos hasta la fecha. Estos hechos, junto a la falta de manifestaciones clínicas en los progenitores y a la referencia de parientes afectados, solamente del lado materno, sugieren la transmisión genética de tipo recesivo ligado al sexo. Los casos descriptos hasta el presente no concordantes con el esquema de transmisión recesiva vinculada al sexo^{1 10 34}, probablemente correspondan a variedades de los síndromes oculocerebrorenales³². Los estudios citogenéticos efectuados^{22 32} no revelan alteración cromosómica alguna.

Interesantes comprobaciones se efectuaron en ascendentes y colaterales del lado materno y del sexo femenino; así se evidenciaron opacidades del cristalino, de grado variable, entre lesiones puntiformes o en copos de nieve hasta numerosas opacidades densas posteriores, en madres, abuelas, tías abuelas y primas hermanas. Las observaciones hechas en varones, también de las familias maternas no excedieron la proporción observada en la población general. Estas anomalías del cristalino serían, según Wilson³⁰, expresión del heterocigotismo de las portadoras. También se ha demostrado hiperaminoaciduria en el padre²⁰, en la madre, en ambos (citado en²⁸) y también en un hermano. En nuestro caso ambos progenitores eliminaban un exceso de aminoácidos. Sería quizá prematuro, en base a estos hallazgos, extraer conclusiones al respecto; sin embargo, puede resultar aclaratoria la experiencia de Schwartz³⁵ y McCarthy²⁵ quienes provocan, mediante sobrecarga con ornitina en la madre de tres niños afectados, una hiperaminoaciduria similar a la de éstos (prueba para detección de heterocigotismo).

Debré, citado en ³³, piensa que se trataría de una constelación de estados malformativos asociados, pero sin relación directa entre ellos. Sin embargo, la fecha de aparición de las cataratas, frecuentemente en el estadio fetal y aun después del nacimiento, permitirían descartar la hipótesis de un trastorno de la embriogénesis.

Se ha expresado también la posibilidad de que se trate de una serie de trastornos metabólicos severos originados en una nefropatía congénita primitiva, y causantes, a su vez, de hipotrofia, raquitismo, trastornos encefálicos y oftálmicos, etc. Para otros la nefropatía sería secundaria al depósito de material proteináceo en los túbulos ³¹.

La teoría dismetabólica fue sostenida desde un principio por Lowe quien, basándose en la hipereliminación de ácidos orgánicos, postuló la hipótesis de un error congénito del metabolismo de naturaleza no bien determinada. Las comprobaciones referentes a las relaciones en terreno experimental entre bloqueo de la actividad glucolítica, por acción tóxica, y cataratogénesis por un lado e hiperaminoaciduria por otro, constituyen un elemento importante en su favor ^{4 5}. En igual sentido abogarían las experiencias de Nordam, citado en ³, de producción de opacificación del cristalino a través de perturbaciones metabólicas.

Diagnóstico

Establecer un diagnóstico cierto no es aparentemente simple, por el hecho de la dificultad de certificarlo cuando faltan elementos sintomáticos importantes, o bien por la posibilidad de incluir en él a ciertos tipos de síndromes oculocerebrorenales que guardan con él analogías no muy cercanas.

Al considerar la posibilidad diagnóstica, es preciso tener en cuenta el hecho de la mutabilidad de la sintomatología en el curso de la evolución. Así en numerosos casos la sintomatología falta o es poco precisa en los primeros meses de la vida, completándose progresivamente en el curso del primer año. Entre los dos y cinco años, el síndrome se presenta en la ma-

yoría de los casos en forma completa, debiéndose exigir entonces la presencia de los síntomas principales para conformar el diagnóstico preciso; éste podrá hacerse, pasados los diez años, aun en ausencia de signos tales como la aminoaciduria, la albuminuria, la acidosis, etc. En cualquier edad, la presencia de signos no habituales deberá hacer dudar del diagnóstico de síndrome de Lowe; sugerirán más bien su ubicación dentro de los numerosos síndromes vecinos.

Diagnóstico diferencial

Considerando algunos de sus componentes, tales como el déficit pondoestatural, signos de insuficiencia tubular, al raquitismo resistente, etc., cabe la posibilidad diagnóstica diferencial con entidades tales como la acidosis tubular idiopática, la cistinosis, la hipofosfatemia familiar o el síndrome de Toni-Debré-Fanconi. Es con los restantes síndromes oculocerebrorenales que se plantea el problema en su verdadera magnitud; ellos integran un grupo en el que se han referido las siguientes observaciones:

a) Con retardo mental y/o anomalías oculares y manifestaciones de insuficiencia tubular parcial ^{12 13 18 21 26 38}.

b) Con retardo mental y pondoestatural, anomalías oculares, glucosuria e hiperaminoaciduria ¹⁵.

c) Retardo mental y pondoestatural, opacidad corneal, acidosis grave e insuficiencia renal ²⁴.

d) Cerebropatía, cataratas y necrosis tubular ¹⁰.

¿Existen entre todas ellas relaciones patogénicas? Es este un interrogante sin respuesta precisa aún.

Evolución, pronóstico

El pronóstico quod vitam parece no ser demasiado severo, aunque la brevedad de los períodos de observación no permiten más que un conocimiento algo imperfecto del citado carácter evolutivo. Solamente cinco casos en la literatura, incluyendo este nuevo, han sido seguidos por períodos variables entre cuatro y dieciocho años.

Hace su insurgencia por lo general precozmente; la totalidad de los casos de una revisión que incluyó 35 comenzó sus problemas antes de los 12 meses (también sucedió en el nuestro), y de ellos 27 lo hizo antes de los tres meses. En el primer bienio de vida se da también el mayor índice de letalidad (11 muertos sobre 15). En los años subsiguientes el pronóstico vital parecería estar menos amenazado, asistiéndose aún, como ya expresáramos a una atenuación de la sintomatología. El retardo de crecimiento, la existencia de acidosis severa o bien de un raquitismo grave, constituyen elementos de mal pronóstico; serán sin embargo el grado de deterioro psíquico y la pérdida casi completa de la visión lo que darán al decurso evolutivo sus características más sombrías.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento etiológico eficaz para esta afección genética, pudiéndose solamente intentar corregir el raquitismo, el glaucoma y las cataratas.

Las alteraciones del metabolismo calciofosfórico son pasibles de terapia con vitamina D a dosis muy variables, según ya se expresara, sola o asociada, en caso de coexistir acidosis, a alcalinos (bicarbonato de sodio, lactato sódico o cálcico, solución citratada, etc.). Con la mejoría de los signos clínicos y humorales del raquitismo, que a veces reaparecen al cesar la medicación, la acidosis también retrograda coincidentemente con una disminución o aún desaparición de la aminoaciduria. Subsiste sin embargo la duda de si ello es producto de la terapéutica o del natural decurso de la enfermedad (menor incidencia, ya comentada, de los precitados síntomas en niños con varios años de evolución).

Desde el punto de vista oftalmológico se intentarán intervenciones correctoras del glaucoma (goniotomía, intervención estimulante), a veces en repetidas ocasiones, o bien de las cataratas³⁹. En caso de

coexistir ambas lesiones se dificultan los problemas tecnicoquirúrgicos, agravándose así el pronóstico desde ya nada satisfactorio. El tono ocular no siempre se normaliza, no siendo infrecuente la evolución hacia la pérdida total de la visión; por ello creemos interesante consignar el hecho de que en nuestro enfermito la presión ocular, a cuatro años de la primera intervención (extracción lineal de cataratas), continúa siendo normal, habiéndose logrado esta normalización a pesar de no haberse intentado ninguna corrección quirúrgica del glaucoma. Ello no obstante, la visión es solamente de 3/10.

El retardo mental no ha sido tratado con éxito en ningún caso.

Resumen

1) Se describe el caso de un niño de diez meses de edad con un síndrome oculocerebrorenal caracterizado por facies particular, retardo psicomotriz, raquitismo vitamina D sensible, cataratas bilaterales con glaucoma y eliminación urinaria aumentada de aminoácidos, anomalía esta última que detectamos también en ambos progenitores.

2) Se efectúan consideraciones acerca de ciertas características clínicas, biológicas e histopatológicas del caso, comentándose las posteriormente a la luz de una revisión bibliográfica.

3) Se precisa la sintomatología, en especial modo la relación existente, entre frecuencia de signos clínico-biológicos y la edad y/o tiempo de evolución.

4) Al discutir la fisiopatología, se evidencia el carácter genético de esta afección ligada probablemente a un origen dismetabólico.

5) Se consigna la falta de terapéutica eficaz, hecho que asociado al grado de evolutividad de ciertas lesiones, en especial modo las nerviosas y oculares, condicionan el poco favorable pronóstico.

REFERENCIAS

- 1 ADAMS S., GRANT W., SMITH T.: Congenital glaucoma (Possibly Lowe's syndrome). A clinical and pathological report. *Arch. Ophthalmol.* 26: 191, 1962.
- 2 AURICCHIO S.: La sindrome oculo-cerebro-renale di Lowe. Atti Congresso Italiano di pediatria. Napoli, 1963.
- 3 BACH CH., THIRIEZ H., JOLLY J., JARLIER H., JOANNIDEZ Z.: Una observation de syndrome de Lowe (Etude clinique et biologique). *La Sem. des Hôp. (Ann. de Pédiat.)* 42: 43, 1966.
- 4 BAUZA C., ISOLA W., FERRER J., TEMESIO N., DRETS M.: Síndromes oculorrenales. *Arch. Pediat. Urug.* 31: 144, 1960.
- 5 BAUZA C., ISOLA W., FERRER J., TEMESIO N., DRETS M.: Síndromes oculorrenales. *Arch. Pediat. Urug.* 31: 228, 1960.
- 6 BICKEL H., THUSBY D.: Hyperaminoaciduria in Lignae Fanconi disease in galactosemia and in an obscure syndrome. *Arch. Dis. Childr.* 29: 224, 1954.
- 7 BRETON A., GAUDIER B., PONTE C., WALBAUM R.: Syndrome de Lowe. Etude d'une observation. *Pédiatrie* 14: 908, 1959.
- 8 BRETON A., FRANCOIS P., GAUDIER B., PONTE C., POINGT O., WALBAUM R., LE PEN S., GUYON P.: Syndrome de Lowe. Etude clinique, biologique et génétique d'une nouvelle observation. *Pédiatrie* 18: 627, 1963.
- 9 CONTRERAS BAHAMONDE C.: Síndrome de Lowe. *Pediatría (Santiago)* 3: 283, 1960.
- 10 CROME L., DUCKETT S., FRANKLIN A.: Congenital cataracts, renal tubular necrosis and encephalopathy in two sisters. *Arch. Dis. Childr.* 38: 505, 1963.
- 11 DENYS P., CORBEEL L., EGGERMONT E., MALBRAIN H.: Le syndrome de Lowe. Etude de la fonction tubulaire. *Pédiatrie* 13: 639, 1958.
- 12 FRANCESCHETTI A.: Amino-acidurie dans la cataracte et le glauome d'origine congénitale. Analogies avec le syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe, Terrey et Mc Lachlan. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* 17: 414, 1961.
- 13 FRANCOIS J., HANSENS H.: Syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe. Examen histopathologique oculaire. *Bull. Soc. Belge. Ophthal.* 135: 412, 1963.
- 14 GERARD LEFEBVRE G., BIZERTE G., WEILLET M., TRAISNEL M., GOSSELIN J., COMBAUD A.: Etude clinique, biologique et génétique du syndrome de Lowe. *Pédiatrie*. 12: 527, 1957.
- 15 GRISLAIN J.: Réflexions sur quatre cas de cystinose et un cas de syndrome de Lowe. *Rev. Port. Pediat.* 21: 359, 1958.
- 16 HABIB R., BARGETON E., BRISAUD H., RAYNAUD J., LE BALL J.: Constataciones anatómicas chez un enfant atteint de syndrome de Lowe. *Arch. Franc. Pédiat.* 19: 945, 1962.
- 17 HELWIG H.: Das oculo-cerebro-renal (Lowe) Syndrome. *Z. Kinderheilk.* 87: 147, 1962.
- 18 HOOFT C., VALEKE R., HERPEL J.: Etude clinique du syndrome de Lowe. *Acta paediat. belg.* 18: 197, 1964.
- 19 ILLIG R., DUMERMUTH G., PRADER A.: Das oculo-cerebro-renal syndrome (Lowe). *Helv. Paediat. Acta* 81: 173, 1963.
- 20 LAMY M., FREZAL J., REY J., LARSEN C.: Etude métabolique du syndrome de Lowe. *Rev. franc. Etud. clin. biol.* 7: 271, 1962.
- 21 LOKEN A., HANSEN O., HALVERSEN S., JOLSTER N.: Hereditary renal dysplasia and blindness. *Acta Paediat. (Upsala)*. 50: 177, 1961.
- 22 LOWE C., TERREY M., MAC LACHLAN E.: Organic aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos and mental retardation. *Amer. J. Dis. Child.* 83: 164, 1952.
- 23 LOWE C.: Oculo-cerebral-renal syndrome. *Maandschr. Kindergenesk.* 28: 77, 1960.
- 24 McCANCE R., MATHESON W., GRESHAM G., ELKINTON J.: The cerebro-ocular-renal distrophy: a new variant. *Arch. Dis. Childr.* 35: 240, 1960.
- 25 MC CARTHY K., SIDBURY J.: Cerebro-ocular renal syndrome. *J. Pediat.* 63: 730, 1963.
- 26 MONNET P., MATRAY E.: Glauome congenital et néphropathie. *Pédiatrie*. 10: 617, 1955.
- 27 NORDIO S., ANTENOR I.: Il rachitismo. Problemi metabolici, nosologici e profittice-terapeutici. *Min. Ped.* 15: 787, 1963.
- 28 NORDIO S., BERTOLOTTI E.: I nanismi renali. Atti del Congresso del Pediatra Latini. Genova, 1966.
- 29 OBERITER V., NAJMAN E.: Das oculo-cerebro-renale Syndrome mit Hornhauttrübung. Eine neue variante des Lowe Syndrome. *Ann. Paed. (Basel)*. 203: 413, 1964.
- 30 RICHARDS W., DONNEL G., WILSON W.: The Lowe's syndrome. *A.M.A.J. Dis. Childr.* 100: 707, 1960.
- 31 RICHARDS W., DONNEL G., WILSON W., STOWENS D., PERRY T.: Oculo-cerebral-renal syndrome of Lowe. *A.M.A. J. Dis. Childr.* 109: 185, 1965.
- 32 ROYER P., MATHIEU H., HABIB R.: *Problèmes actuelles de néphrologie infantile. Les diabetes rénaux primitifs complexes. Le syndrome oculo-cerebral-renal et les maladies apparentées.* Ed. Méd. Flammarion. Paris, 1963.
- 33 SACROZ R., JUIF J., KUETGENS J., INDEKEU P., MANDRY J.: Le syndrome de Lowe. Observation d'un cas. Etude d'ensemble. *Arch. Franc. Pédiat.* 17: 837, 1960.

- 34 SCHOLTEN H.: Een meisje met het syndroom van Lowe. *Maandschr. Kinder-geneesk.* 28: 251, 1960.
- 35 SCHWARTZ R., HALL P., GABUZDA J.: Metabolism of ornithine and other amino-acides in the cerebro-oculo-renal syndrome. *Amer. J. Dis. Child.* 104: 484, 1962.
- 36 STREIFF E., STRAUB W., GOLAY L.: Les manifestations oculaires du syndrome de Lowe. *Ophtalmologica (Basel)*. 135: 632, 1968.
- 37 TERSLEV E.: Two cases of aminoaciduria, ocular changes and retarded mental and somatic developmet (Lowe's syndrome). *Acta Paed. (Upsala)*. 49: 635, 1960.
- 38 THELANDER H., IMAGAWA R.: Aminoaciduria, congenital defects and mental retardation. *J. Pediat.* 49: 123, 1956.
- 39 WILSON W., RICHARDS W., DONNEL G.: Oculo-renal-cerebral syndrome of Lowe. A review of eight cases noting the genetic inheritance. *Arch. Ophtal.* 70: 5, 1963.

Plaguicidemia en la República Argentina

Trabajo presentado en la 10a. Sesión Científica de la S.A.P. 26-8-69.

EMILIO ASTOLFI
JULIO BLAKSLEY
ALFREDO RABINOVICH
DAVID BECKER
EMILIO PINEDA

El problema de los plaguicidas y su contaminación ambiental y humana plantea importantes aspectos a la opinión médica en general. Se debaten sus presuntas acciones tóxicas y su repercusión sobre la salud con derivaciones económicas, sociales o internacionales que complican el panorama de las discusiones y lo alejan de su punto de partida.

Para tener una visión biológica sobre la actual contaminación con plaguicidas clorados, la Cátedra de Toxicología de la Universidad Nacional de Buenos Aires junto con la similar de la Universidad del Salvador, la División de Zoonosis de la Secretaría de Salud Pública y el IRAM emprendieron el estudio del universo estadístico, con muestras de sangre de niños entre uno y diez años de edad que sometieron al análisis de laboratorios especializados de la Universidad de Miami.

Los índices encontrados se consignan en el cuadro 1 y son del nivel de partes por billón.

Para la Argentina y los Estados Unidos los resultados fueron análogos en relación a la cantidad encontrada de Dieldrin; ligeramente inferiores los argentinos en el caso del DDT, pp-DDT y p'o-DDT y superiores los de Lindane, Heptacloro Epóxido y β -benceno Oxiclورو, aunque cabe aclarar que estos dos últimos productos prácticamente no se utilizan en el país del norte.

Panorama médico

Los hallazgos correspondientes a niños se agregan al trabajo realizado en 1967 por el Profesor Toxicólogo Juan Carlos García Fernández, quien investigó la cantidad de plaguicidas clorados en la grasa de personas adultas con muestras obtenidas de actos quirúrgicos o del cadáver, arribando a cifras idénticas al término medio de las estadísticas internacionales e inferiores a la de los países técnicamente avanzados en agricultura como Hungría e Israel.

Los médicos deben deslindar el problema suscitado por las intoxicaciones agudas debidas a plaguicidas, originadas durante su elaboración, transporte, manipulación y aplicación, o por el simple hecho de tenerlos en el hogar al alcance de los niños, o del aspecto polemiado originado por los residuos de estos productos en alimentos, o de la contaminación humana con los mismos y sus implicancias biológicas.

Con las cifras halladas se está por debajo del nivel mínimo aceptado como no-tóxico para el adulto y su descendencia.

Un criterio toxicológico amplio admite que se ingieren directamente otras muchas sustancias tóxicas conservadoras de alimentos, colorantes artificiales, hidrocarburos, drogas, plomo, anilinas, etc. como un riesgo inherente al adelanto moderno y el confort.

Muestra Nº	Edad	Sexo	Nombre	B-BHC	Lindano	Heptacloro epóxido	Dieldrin	p,p'-DDE	o,p'-DDT	p,p'-DDT
1	1	F	A. la V.	1,35	0,31	0,42		1,67		
15Y	1	F	M. G.	1,84			tr.	2,92		1,00
6	2	F	S. R.	20,72	0,62	0,48	1,06	3,69	0,73	2,56
7	2	M	A. O.	3,44	0,50	0,42	0,65	2,01	0,53	1,40
9	2	M	S. C.	1,97	0,17	0,17	0,47	3,27	0,40	2,00
12	3	F	S. J.	6,97	0,22	0,17	0,56	2,98	tr.	1,00
13	3	F	G. P.	1,37	0,99	0,17	0,38	3,27	0,40	1,80
14	3	F	S. R.	1,61	tr.	0,33	0,38	1,94	tr.	tr.
15X	3	F	G. M.	3,40	0,53	0,48	0,56	2,57		tr.
16X	4	F	C. P.	18,53	0,14		0,65	20,00	0,80	6,00
17	4	F	M. E.	8,17	0,24	tr.	0,74	13,06	0,67	8,20
16Y	4	M	H. C.	5,32	0,17	tr.	0,38	5,00		1,40
18	4	M	S. M.	5,00	0,67	0,54	0,47	3,96	0,40	5,00
21	5	F	R. S.	10,00	0,27	0,37	0,74	8,68	tr.	2,00
22	5	F	L. B.	22,02	0,22		1,23	6,88	tr.	3,60
23	5	F	C. A.	3,26	0,19	0,33	0,38	3,19	tr.	1,20
25	5	F	C. V.	3,20	0,17		0,47	3,19	tr.	0,60
24	5	M	C. D.	2,98	0,17		tr.	4,58	tr.	2,60
28	6	F	A. R.	15,35	0,50	0,60	1,03	9,70	0,43	4,40
26	6	M	J. R.	5,83	0,31		0,56	10,42	0,40	5,20
27	6	M	J. S.	4,91	0,17	tr.	0,85	7,64	0,40	3,60
8	7	F	M. G.	6,60	0,41	0,37	0,74	12,75	0,80	5,96
31	7	F	A. B.	11,19	0,46	0,33	0,74	7,29	0,80	4,00
32	7	F	G.	3,73	0,29	tr.	0,47	6,39	0,40	3,80
34Y	7	F	G. T.	8,30	0,19	tr.	0,74	6,88	0,43	3,20
34X	7	M	R. V.	4,54	0,22	tr.	1,23	5,83	0,80	5,60
33	7	M	Desconoc.	4,45	0,27	tr.	tr.	6,67	tr.	2,00
38	8	F	V. G.	15,23	0,72	0,33	1,23	11,11	1,20	6,20
37	8	F	A. B.	7,02	1,66	0,48	4,43	6,60	0,93	1,80
36	8	M	H. R.	4,95	0,58	tr.	0,74	10,69	0,93	6,00
41	9	F	V. R.	8,49	0,60	0,17	0,56	4,86	0,40	2,40
42	9	M	R. D. S.	7,16	0,43	tr.	0,94	9,31	tr.	5,60
46	10	F	L. H.	2,53	0,24		0,38	4,51	0,40	4,40
47	10	F	A. G.	2,48	0,24	0,17	0,94	2,92	0,47	3,00
49	10	F	C. P.	1,51	0,29		0,38	5,63	0,40	3,40
50	10	F	C. N.	5,64	0,29		0,85	8,19	0,80	5,80
48	11	M	C. B.	5,69	0,31	0,17	0,56	21,66	0,93	5,40
							0,80	6,80	0,62	3,59

El uso de plaguicidas

No se discute ahora la utilidad de estos productos considerados "venenos útiles" al nombre, lo que importa es no imputar al plaguicida la responsabilidad de las consecuencias médico-toxicológicas de tipo toxicológico sino aprender a manejarlos con las precauciones propias al empleo de los tóxicos en general. Esta tarea educativa compete en primer término a los médicos rurales, pues deben ilustrar a los agricultores sobre el riesgo potencial que encierran los plaguicidas; necesitan conocer los síntomas larvados o agudos de las intoxicaciones y el diagnóstico diferencial entre ellas o con otras enferme-

dades clínicas o quirúrgicas, los tratamientos adecuados y por último contar con un botiquín provisto de las drogas antitéticas y antitéticas.

En el supuesto de enfrentar intoxicaciones colectivas o de difícil filiación o bien de carecer de medios adecuados para su tratamiento, debe recurrirse a la nueva Sección de Plaguicidas de la Facultad de Medicina de Buenos Aires, Paraguay 2151, 8º piso, o por carta o teléfono al número 83-8447.

La Sección Plaguicidas colabora también en el estudio e investigación del problema. Si la urgencia lo justifica hay medio de conectarse con la sección a través del servicio de emergencias de la Secretaría de Salud

Pública, teléfonos: 30-0220 y 33-3311 durante las 24 horas del día o sino por la red de radioaficionados y el canal de emergencias que tiene Salud Pública al efecto.

Esta Secretaría trabaja de consumo con la Sección Plaguicidas en este problema.

Patología tóxica de los plaguicidas

Como estos productos aparecieron en las últimas décadas y todavía se está pagando la experiencia humana de su toxicidad, es lógico aceptar que no se haya difundido convenientemente su conocimiento en la cátedra médica con anterioridad a los recientes egresados de la Facultad en posesión ya de este nuevo capítulo en su curriculum. Lo observado explica también que sea ahora cuando comienzan a conocerse las cifras de plaguicidemia en el adulto y en los niños.

Se ha establecido una relación constante entre los niveles hallados en sangre y en la grasa u otros tejidos, y esto vuelve más sencillo y operativo e igualmente ilustrativo el investigar los niveles en ese medio. Si se emplea la grasa, deberá guardarse congelada hasta el momento de su estudio sin aditivos ni fijadores de ninguna especie.

Conclusiones

Los primeros estudios sobre contaminación por plaguicidas clorados en sangre en nuestro medio, arrojan resultados similares a los de la mayoría de otros países, por lo que alejan cualquier suposición sobre una mayor trascendencia de este tópico en nuestro medio y estimulan la prosecución de los estudios con el fin de obtener un real panorama médico y biológico de nuestra responsabilidad.

Síndrome de Smith, Lemli y Opitz

Presentado en la reunión científica de la Filial Córdoba de la Soc. Arg. de Pediatría de fecha 8-VIII-69.

JORGE E. IROS *

GREGORIO H. SANCHEZ

Recientemente, en 1964, Smith, Lemli y Opitz describieron un nuevo síndrome caracterizado por déficit mental acompañado de malformaciones múltiples y retardo del crecimiento.

Según la descripción de estos autores, son niños cuyo crecimiento intrauterino es lento y en los cuales las manifestaciones de actividad fetal aparecen tardíamente, son débiles y a veces transcurren períodos de duración variable en los cuales hay una falta total de movimientos fetales.

Al nacer tienen talla y peso inferior al normal; a pesar de una alimentación correcta, su crecimiento y desarrollo se hace a un ritmo muy inferior al de los niños sanos. Presentan una hipertonia generalizada, con rigidez inclusive de columna que los lleva a una posición de opistótono, la cual se mantiene durante varios meses.

Una característica notable es la crisis de llanto intenso, en forma de chillidos y los episodios de vómitos, sin explicación.

En todos la circunferencia craneana está disminuida en grado variable y la facies es característica: orejas de constitución normal, pero grandes y de implantación baja, nariz corta, de punta ancha y con los orificios dirigidos hacia arriba, suele observarse pliegues epicánticos,

ptosis palpebral y estrabismo uni o bilateral. Tienen una micrognatia bien franca, el labio superior suele ser largo, el borde alveolar del maxilar superior se presenta ancho prominente y rugoso, lo que determina un paladar ojival que, a veces, puede estar hendido, en algunos casos la úvula es bífida.

En los varones es frecuente el hipospadias y criptorquidia, en cambio en las mujercitas el aparato genital es aparentemente normal.

Un surco profundo suele verse delante del ano, o un hoyuelo sacro marcado.

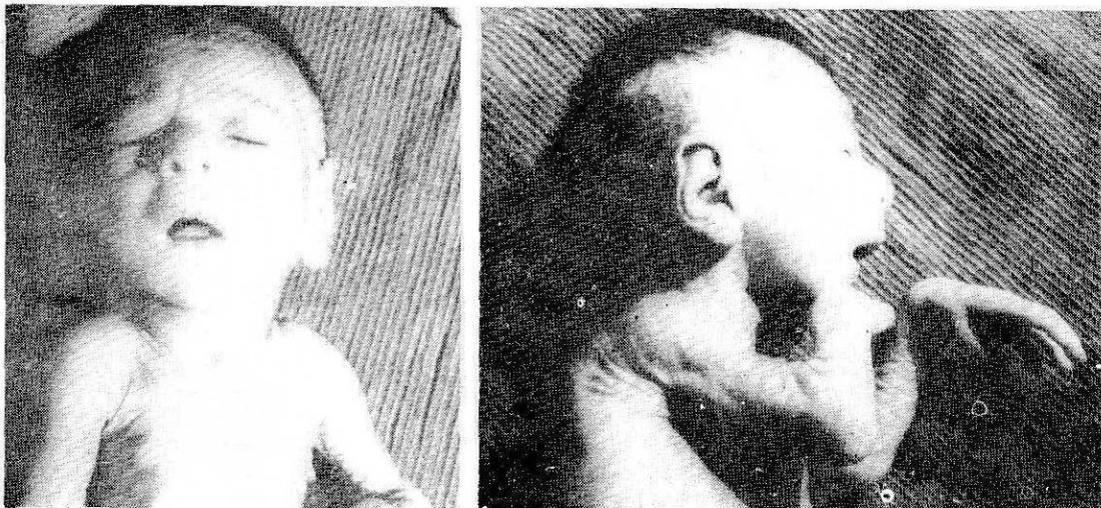
En las extremidades se destaca un surco palmar horizontal, el pulgar corto y/o el dedo gordo del pie grande; sindactilias cutáneas entre el 2º y 3º dedo del pie. Puede haber también braquidactilia o metatarsus adductus.

Los autores observaron tres casos con esas características y piensan que un hermano de uno de los pacientes presentaba un cuadro semejante pero falleció a los pocos días de vida y no fue examinado por ellos.

En 1965, Pinsky y Di George relatan dos casos similares y Gibson por su parte, comunica otro que sería el séptimo conocido en la literatura, si incluimos como real el cuarto enfermo mencionado por Smith, Lemli y Opitz.

En 1966, Blair y Martín publican dos nuevos pacientes con características se-

* Hospital de Niños de Córdoba. Servicio de Lactantes.



Figs. 1 y 2: Puede observarse la hipotrofia somática, microcefalia, micrognathia, prominencia occipital, orejas grandes y bajas, nariz típica, labio superior largo, manos grandes.

mejantes. Dallaire y Fraser, el mismo año añaden dos nuevas observaciones. Fine, posteriormente describe otro y en diciembre de 1968, Park comunica el caso número 13 registrado en la bibliografía a nuestro alcance.

Por tratarse de un cuadro clínico identificado hace poco tiempo, del cual se conoce un número reducido de pacientes y creemos no se encuentra relatado ninguno en la bibliografía argentina, nos ha parecido de interés hacer conocer el enfermo que comunicamos a continuación, quien pensamos, encuadra perfectamente dentro del síndrome descrito por Smith, Lemli y Opitz.

Se trata de un niño R. B., varón de dos meses y medio de edad cuando ingresó a nuestro servicio de Lactantes 1º, el día 24 de agosto de 1968.

Es el cuarto hijo del matrimonio; la madre de 24 años de edad es físicamente sana pero de un nivel intelectual bajo; el padre 32 años sano, son primos hermanos entre ellos.

El segundo hijo, cuya fisonomía, según el padre, era muy parecido al de nuestro paciente, falleció a los tres meses de edad a consecuencia de una cardiopatía.

El embarazo fue normal, no hubo reposición a radiaciones ni aplicación de droga de ningún tipo, tampoco la madre padeció enfermedad alguna.

Por la poca capacidad mental de la madre nos fue imposible averiguar en qué mes se iniciaron los movimientos fetales y cuáles fueron sus características e intensidad. El parto fue normal y a término; atendido en su domicilio, el niño no fue pesado al nacer, pero la madre dice que era pequeño, que no lloró al nacer y que se puso cianótico.

Alimentado a pecho materno hasta los 18 días, en esa fecha presenta un episodio de vómitos que lo llevaron a la deshidratación, por lo cual fue internado en un servicio de puericultura, donde se lo trató; permaneciendo internado hasta los 2 meses y 24 días. En este momento ingresa a nuestro servicio. Además de los antecedentes mencionados más arriba, la madre nos manifiesta que este chico era distinto de los otros e insistía que lloraba mucho.

Al examen nos encontramos con un niño gravemente desnutrido que sólo pesaba 2000 g, afebril, hipertónico, con una actitud en flexión, en estado soporoso, con una talla de 43 cm y un perímetro cefálico de 32 cm, el cráneo era angosto (diámetro transversal escaso) con aspecto alargado y occipital prominente; las hendiduras palpebrales tenían una inclinación antimongoloide, estrabismo unilateral derecho convergente, movimientos oculares anormales de tipo indetermina-



Figs. 3 y 4: Paladar ojival, borde alveolar del maxilar superior ancho u rugoso. — Pie grande, posición y forma de dedos anormales, metatarsus adductus.

do, ptosis palpebral; nariz corta con punta ancha y narinas dirigidas hacia arriba, labio superior largo (figs. 1 y 2).

El maxilar superior era francamente micrognático; los bordes alveolares del maxilar superior anchos y rugosos, encerraban un paladar ojival profundo (figura 3).

Las orejas eran grandes y de implantación baja. Las manos y pies grandes, destacándose además un surco palmar transversal franco y un metatarsus adductus (fig. 4).

En el aparato urogenital se observó una criptorquidia bilateral, el resto del examen no presentaba particularidades.

Los exámenes de laboratorio de rutina: citológico de sangre, orina, etc., fueron normales, Wasserman y Khan negativa, Mantoux 1/1000 y 1/100 negativa. En la radiografía lateral de cabeza se destaca el micrognatismo (fig. 5).

La evolución del niño durante su permanencia en el servicio se caracterizó por dificultad para ingerir el alimento, retardo en el progreso de peso a pesar de una dieta bien equilibrada y con suficiente aporte calórico (160 Cal. Kg/día).

Durante su estadía en el servicio presentó una otitis supurada a pseudomonas y últimamente una neumonía varicelosa que lo llevó al óbito.

El diagnóstico anatomopatológico fue: Bronconeumonía aguda confluyente, bila-



Fig. 5: Radiografía de cráneo. Prominencia de occiput, micrognatia.

CUADRO 1

Hallazgos clínicos y de laboratorio en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz.*

	Smith, L. y O.				Pinsky y col.	Gibson y col.	Blair y col.	Dallaire y col.	Fine y col.	Park y col.	Autores		
	I	II	III	IV	V	VI	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Edad gestacional	41	40	42		39	41	43	40	38		40	40	40
Peso de nacimiento g ...	2600	2600	2600	2500	1800	2500	2900	3100	2800	2250	1500	3300	2000**
Talla al nacer cm	45	52,5	46	46	42,5	46	48,5	52,5	2100	43	1500	3300	2000**
Crecimiento retardado ..	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	43**
Falta de progreso	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vómitos frecuentes	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Retardo mental	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tono muscular					+	+	+	+	+	+	+	+	+
Microcefalia	+	+	+	+	+	+	nl.	nl.		+	+	+	+
Nariz típica	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Orejas bajas	-	-	+		-	(+)	+	+	+	+	+	+	+
Epicanto	+	-	+			+			+	+	+	+	+
Ptosia	+	-	+		+	+	-			+	+	+	+
Estrabismo	-	-	+		+	+	+	(+)		+	+	+	-
Micrognatia	+	+	+		+	+	+	(+)		+	+	+	+
Maxilar sup. típico	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Paladar hendido	±	+	+		+	+	o		+	-	+	+	+
Hipospadias	+	+	+	+	+	+			-	+	+	+	+
Criptorquidia	±	(+)	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+
Pliegues palmares anormales	+	+	+		+	+	+	-	(+)	(+)	-	+	-
Sindactilias entre 2º y 3º dedo del pie	+	+	-		+	+	(+)			+	-	+	+
Pulgar corto y/o dedo gordo grande	-	-	-		+	-	(+)	+	+	+	+	+	+
Hoyo profundo anterior al ano	±	-	-					+			-	+	-
Cromosomas	nl.	nl.	nl.		nl.	+	nl.	nl.	nl.	nl.	nl.	nl.	-

* Modificado de Park y colaboradores.

** Talla y peso a los 3 meses. úvula bifida. (+) unilateral, + positivo, - negativo, ± intermedio.

teral, necrotizante; hepatitis séptica; celulitis de rodilla izquierda; lesiones dérmicas de varicela; pencefalía; desnutrición grave, malformaciones congénitas múltiples idénticas a las encontradas clínicamente a lo cual debemos agregar un paladar hendido submucoso.

Si dejamos de lado las complicaciones infecciosas que llevaron al óbito a nuestro paciente y que no discutiremos en esta comunicación, las características anatómicas y funcionales de este niño son prácticamente idénticas a las encontradas en sus pacientes, por los autores que han publicado casos de síndrome de Smith, Lemli y Opitz.

En el cuadro 1 resumimos las características de los pacientes publicados hasta la fecha; incluyendo el nuestro vemos que la coincidencia sintomática es casi absoluta.

El diagnóstico diferencial lo debemos hacer en primer lugar con la trisomía 18; éstos son niños de bajo peso de nacimiento, con dificultad para progresar, retardo mental, micrognatia, microcefalia, etc.; pero, no encontramos anomalías genitales y sí, otras alteraciones como ser; en el 100 por ciento de los casos las orejas son malformadas y los dedos de las manos están en posición característica, flexión del 2º dedo sobre el 3º y del 5º sobre el 4º; en el 90 por ciento de los casos hay un esternón corto y un tórax en coraza; hiperextensión y acortamiento del dedo gordo del pie en el 75 por ciento de los enfermos. Pelvis estrecha con o sin luxación de cadera, hernias inguinales o umbilicales en el 60 por ciento. También existen malformaciones internas como: cardiopatía congénita en el 90 por ciento, malformaciones renales en el 60 por ciento, divertículo de Meckel, eventración de diafragma 50 por ciento. En los dermatoglifos hay preponderancia de los arcos de los dedos.

Con el síndrome del grito del gato: éstos son niños también de bajo peso al nacer, con retardo mental severo y microcefalia, pero tienen cara redonda, hiperte-

lorismo en el 100 por ciento de los casos y llanto característico (como maullido de gato).

Debemos recordar también la trisomía 13-15; estos niños también tienen bajo peso de nacimiento, retardo de crecimiento, retardo psicomotor, micrognatia, criptorquidia, pero además presentan orejas malformadas en el 100 por ciento de los casos, frente en tobogán, microftalmía y coloboma, polidactilias en el 80 por ciento, labio leporino 75 por ciento, angiomas capilares cutáneos 70 por ciento, uñas hiperconvexas 60 por ciento. Dentro de las malformaciones internas se encuentran: cardiopatía congénita en el 80 por ciento, bazo supernumerario en el 75 por ciento, rotación incompleta de colon 60 por ciento, arrinencefalia y malformaciones renales en el 50 por ciento, útero bicorne 40 por ciento.

El síndrome de Cornelia de Lange: éstos niños también presentan retardo mental y de crecimiento, hipertonia, microbraquicefalia, micrognatia, nariz pequeña con anteversión de fosas, sindactilias, etc. pero, se diferencian porque tienen un llanto grave, hirsutismo generalizado, cejas que se juntan en la línea media, cutis marmorata, labios y boca característica, pestañas rizadas en el 100 por ciento de los casos, contracturas en flexión de los codos y anomalías oculares en el 85 por ciento. Focomelia en la mayoría de los casos.

Con respecto a la etiología de este síndrome no está aclarada aún; alteraciones cromosómicas no han sido encontradas.

Smith y colaboradores sostienen tres hipótesis: a) un gen o un par de genes mutantes, b) una mutación dominante autosómica, c) herencia recesiva autosómica, esta última sería la más probable.

En cuanto al tratamiento lo único que podemos hacer es corregir las anomalías genitourinarias, si lo requieren, protegerlos de las infecciones, suministrar una dieta adecuada y ofrecer ayuda psicopedagógica en caso que lleguen a la edad escolar.

REFERENCIAS

- 1 SMITH, D. W., LEMLI, L., and OPITZ, M. M.: A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J. Pediat.*, 64: 210, 1964.
- 2 PINSKY, L., and DI GEORGE, A. M.: A Familial syndrome of facial and skeletal anomalies associated with genital abnormality in the male and normal genitals in the female. *J. Pediat.*, 66: 1049, 1965.
- 3 GIBSON, R.: A case of Smith-Lemli-Opitz Syndrome of multiple congenital anomalies in association with dysplasia epiphysialis punctata. *Canad. M. A. J.*, 92: 574, 1965.
- 4 BLAIR, H. R., and MARTIN, J. K.: A syndrome characterized by mental retardation, Short Stature, craniofacial dysplasia, and genital anomalies occuring in siblings. *J. Pediat.*, 69: 457, 1966.
- 5 DALLAIRE, L. and FRASER, F. C.: The syndrome of retardation with urogenital and skeletal anomalies in siblings. *J. Pediat.*, 69: 459, 1966.
- 6 FINE, R. N., GUVINN, J. L., and YOUNG, E. F.: Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am. J. Dis. Child.*, 115: 483, 1968.
- 7 LOWVY, R. B., MILLER, J. R., and MAC LEAN, J. R.: Micrognathia, polydactyly, and cleft palate. *J. Pediat.* 72: 859, 1968.
- 8 GELLIS, S. S., FEINGOLD, M.: Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Amer. J. Dis. Child.*, 115: 603, 1968.
- 9 PARK, S. L., NEEDLER, C. F., DIMICH, I., SUSSMAN, L.: Congenital heart disease in an infant with the Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *J. Pediat.*, 73: 896, 1968.

Neo de tiroides e hipertiroidismo en una niña

*Ateneo Científico auspiciado por la Sociedad Paraguaya de
Pediatría, Cátedra de Pediatría y Academia de Pediatría,
24 de junio de 1968.*

JORGE HAMUY D.¹
CALIXTO VERA GONZALEZ²
CARMEN ACHUCARRO³
JUAN CARLOS FRANCO⁴
JUAN MAX BOETTNER⁵
BADI TEME L.⁶
GRACIELA DE RIBEIRO⁷

Historia Clínica: 19.633, M. T. S. *Sexo:* Femenino. *Edad:* 12 años. *Nacionalidad:* Paraguaya. *Procedencia:* Asunción.

Ingresa: 18-XII-67 por tumoración de cuello.

A. E. A.: 4 años antes inicia su afección con una tumoración pequeña del tamaño de una bolita (1 x 1 cm) en la región anterior de cuello que fue creciendo lentamente hasta alcanzar el tamaño de un huevo de paloma (2 1/2 x 2 cm). Se acompaña de cambio de voz, palpitations y llanto fácil. No refiere diarrea ni disminución llamativa de peso.

A. P.: Nació de embarazo de noveno mes, parto normal en domicilio, con obstetra diplomada; respiró y lloró al nacer. Desarrollo psicomotor: S. P. Alimentación: S. P.

Vacunas: Recibió antitetánica, antipolio, antivariólica y antitífica.

A. F.: Padres sanos, resto S. P.

E. Físico: Peso: 35.500. Talla: 1,61 m. T. rectal: 36° 7. Pulso: 120 por minuto. Resp.: 18'. P. R.: 12/6.

E. General: Niña, escolar, lúcida, apirética, delgada; ingresa al Servicio por sus propios medios, colabora con el interrogatorio.

Cabeza: S. P.

Ojos: No hay exoftalmía, mirada fija.

Oídos: S. P.

Nariz: S. P.

Boca: Labios rosados, lengua húmeda, caries dentarias, amígdalas hipertróficas.

Cuello: Inspección: en región infrahioides se ve tumoración multinodular; siendo más visible 2 nódulos superiores de 2 x 2 cm que asciende con la deglución, sin latido a la auscultación y sin circulación colateral.

Palpación: Se palpan 2 nódulos en lóbulo derecho; uno superior de 2 x 2 cm y otro inferior de 1 1/2 x 1 1/2 cm de límites netos, superficie lisa, consistencia elástica, adherente a planos profundos no a la piel. Lóbulo izquierdo: se palpa igualmente 2 nódulos, uno superior de 2 x 2 cm y otro inferior de 2 1/2 x 2 cm, bien limitado, de consistencia irregular; la inferior presenta una

1 Profesor Titular.
2 Jefe de Sala de Cirugía.
3 Jefe de Sala.
4 Anatomopatólogo.
5 Jefe de Sala.
6 Jefe de Sala.
7 Médico Residente.

zona de consistencia mayor. No hay soplos, no se palpan ganglios regionales, no hay dolor. Piel: S. P.

Cardiovascular: I. C. en 4 E. I. I. sobre L. M. C. ruidos cardiacos de intensidad algo aumentada, no hay soplo. Frecuencia: 120' P. A. 120/60. Pulso periférico: 120'.

Aparato respiratorio: S. P.

Abdomen: S. P.

O. Genitales: Femeninos S. P.

Extremidades: S. P.

Piel: Turgencia y elasticidad normal.

S. Nervioso: Lúcida, reflejos: S. P. Sensibilidad superficial y profunda: S. P.

Diagnóstico clínico del ingreso: Neo de tiroides.

Datos de Laboratorio:

Hemograma:	19-XII-67	12-I-68	4-III-68
G.R.:	4.100.000	3.820.000	3.800.000
G.B.:	7.400	9.400	6.000
Hb.:	12,5 g %	11 g %	10,8 g %
L.:	18 %	28 %	24 %
M.:	1 %	1 %	2 %
N.:	80 %	65 %	67 %
B.:	0	0	0
E.:	1 %	6 %	7 %
Hto.:	42 %	36 %	39 %

Coolesterol:

2-XII-67	139 mg %
6-II-68	152 mg %
26-II-68	228 mg %
4-III-68	165 mg %

Metabolismo basal:

29-XII-67	más 162 %
21-II-68	más 56 %
7-III-68	más 23 %

Captación de yodo radioactivo: 16-XII-67

2 hs.	59 %
24 hs.	64 %
48 hs.	60 %

Mapeo: Tiroides agrandada con varios nódulos, uno de los cuales es el único captante. Los demás limpios. La captación compatible con hipotiroidismo. Sugerimos test de depresión.

Glicemia: 21-XII-67 120 mg %

E. R. S.: 21-XII-67
1a. hora: 12 mm 2a. hora: 28 mm

Orina: 19-XII-67

R. ácida. Alb.: no contiene
Glucosa: no contiene
Urobilina: no contiene
Sedimento: C.E., leucocitos 3-4 por campo.

Hecas: 20-XII-67 Huevos de uncinarias

Los diagnósticos clínicos de sala son:

- 1) Neo de tiroides
- 2) Hipertiroidismo con bocio multinodular (taquicardia hipermetilidad, disfonía, delgadez).

Evolución: 1-I-68

Se indica tratamiento con droga antitiroidea 29-I-68

Se indica tratamiento con tiouracilo. Dosis: 100 mg diario $\frac{1}{2}$ comp. a las 7 hs. $\frac{1}{2}$ comp. a las 19 hs. hasta el 14-III-68 1 mes 15 días.

9-II-68

Pulso: 98' Peso: 36.500 g

12-II-68

Pulso: 92' Peso: 37.100 Sin diarrea

22-III-68

Se indica Lugol fuerte 10 gotas diarias y sedantes (Librium 1 comp. 2 veces por día)

26-III-68

Pulso: 96' Indic. preoperatoria: Librium a las 20 hs, más Nembutal 1 caps.

27-III-68

En ayunas a las 5 y 30 hs. 1 Librium y 0 % de Nembutal.

Atropina $\frac{1}{2}$ ampolla. Demerol $\frac{1}{2}$ amp. Fernigan $\frac{1}{2}$ amp.

27-III-68

Intervención quirúrgica.

Postoperatorio: P.A.: 130/90 Pulso: 128

Resp.: 16'

Diagnóstico preoperatorio: Bocio nodular con hipertiroidismo.

Diagnóstico postoperatorio: Bocio nodular con hipertiroidismo.

Nota: Durante el acto operatorio desencadena crisis caracterizada por taquicardia, hipotensión que se domina paulatinamente con una ampolla de Celestone.

Informe anatomopatológico: Registro número B/926/68. Diagnóstico: Los hallazgos referentes a la macroscopia como multinodularidad, las características de los mismos y los aspectos referidos en el resumen histológico Iscorets en una paciente joven de la edad señalada en la hoja clínica, conduce al diagnóstico de *carcinoma diferenciado tipo folicular, con angiainvasión de la glándula tiroides*.

Comentario: Del análisis cuidadoso de este cuadro clínico y laboratorial, tenemos:

Diagnóstico clínico y laboratorial: 1) bocio nodular con hipertiroidismo y/o 2) neo de tiroides El estudio anatomopatológico, nos da el resultado de un carcinoma de tiroides tipo folicular. Por lo tanto, las interrogantes que nos plantean son: a) ¿Es un carcinoma de tiroides con signos de hipertiroidismo o sea un carcinoma hi-

	<i>Neo de Tiroides</i>	<i>Bocio nodular con hipertiroidismo</i>
Sexo	Femenino	Femenino
Edad	Cualquiera (40-60 años)	Puber-adolescente-adultos-jóv.
Antecedentes	Latente p/muchos años	Variable
Tumoración infrahiodea	Nódulos único o múltiple	Idem
Taquicardia	(—)	(+) más de 100
Adelgazamiento	(+) (—)	(+)
Difonía	(+)	(+)
Disfagia	(+)	(—)
Dolor a la palpación	(+)	(—)
Disnea	(+)	(+) (—)
Nerviosismo	(—)	(+)
Hipermotilidad	(—)	(+)
Exoftalmos	(—)	(+)
Alteraciones en piel	(+)	(—)
Circulación colateral	(+)	(—)
Soplo Thrill	(—)	(+)
Metabolismo basal	N	↑
Colesterol	N	↓
Captación I ¹³¹	—O	↑
Iodoproteico	N	↑
Respuesta positiva al trat. con anti-tiroides	(—)	(+)

¿funcionante? Entidad ésta rara pero no excepcional, pues algunos autores la dan en sus estadísticas.¹ b) ¿Es un carcinoma de tiroides con falsos signos de hipertiroidismo? ¿Pero cómo nos explicaríamos la respuesta positiva al tratamiento con tiouracilo en nuestra niña enferma? c) ¿O es un hipertiroidismo paraneoplásico²?

Hemos creído así interesante la presentación de esta enferma por las interrogantes que plantea su diagnóstico clínico y anatomopatológico. Creemos que investigaciones futuras podrán aclarar mejor los elementos necesarios para un diagnóstico más

sencillo y certero, ya que la Cirugía y la Anatomía Patológica han tenido mayor mérito.

REFERENCIAS

1. Cáncer. Problemas clínicos terapéuticos. Tumores malignos del cuerpo tiroideos. Dr. Marcel Dargent, pág. 223. Revista Chilena de Pediatría.
2. Revue du praticien, tomo IV Número 15-21-V-65, pág. 20-21.
3. Carcinoma of the Thyroid in Childhood-Pediatrics-Volumen 18. Setiembre 1956 N° 3, pág. 459.
4. Hipertiroidismo en el niño. Pediatría (Chile). Volumen 2 N° 1. Enero, febrero y marzo 1959, pág. 39.

Aspectos clínicos y humorales de comienzo en la diabetes infantil

SALVADOR F. DE MAJO

JORGE M. SIREs

Se ha dicho y es generalmente aceptado que la diabetes en el niño es de comienzo agudo y que el coma diabético es la manifestación que comúnmente señala su aparición.

Así divulgado el concepto, sin aclaración del alcance que se asigna al término agudo con que se califica el comienzo, se ha generalizado la idea de que la primera manifestación de la diabetes en el niño es el coma. Este concepto no se ajusta a la realidad por lo menos en los casos que motivan esta publicación.

El análisis de estos hechos contribuyen al mejor conocimiento de la enfermedad y es de gran importancia práctica desde que su consideración en la clínica permite poder hacer el diagnóstico temprano de la diabetes en el niño y consecuentemente evitar la aparición del coma, manifestación más tardía en la evolución de la diabetes infantil desconocida o incontrolada.

CASO 1: Varón de 9 años 6 meses en el momento de la consulta. Su estatura es de 1,38 m correspondiente a los 10 a. 6 m. Su peso es de 26,200 correspondiéndole por su talla 30,200 kg.

Hace 9 meses (a los 8 a. 9 m.) padeció escarlatina siendo tratado con antibióticos y régimen dietético.

Por aquejar dolores en miembros inferiores durante la convalecencia se lo medica con corticoides que anteriormente había tomado como tratamiento de una púrpura trombocitopénica padecida a los 6 años.

La dieta prescrita era excesivamente rica en hidratos de carbono y se realizaron análisis

periódicos de orina para control del proceso escarlatinoso (fig. 1).

Los tres primeros análisis fueron normales; el cuarto realizado a los 8 a. 10 m. reveló una glucosuria de 85,4 g ‰. La diuresis durante ese mes osciló entre 1.000 y 1.200 ml.

Cinco meses después (a los 9 a. 3 m.) por primera vez presenta enuresis que coincide con una glucosuria de 22,45 g ‰ sin acetonuria y una glucemia en ayunas de 0,98 g ‰. Siete días más tarde se encuentra una glucosuria de 60 g ‰ y una glucemia en ayunas de 1,15 g ‰.

Recién un mes después llama la atención la polidipsia, poliuria y polifagia con pérdida de peso.

Transcurrido otro mes la determinación de la glucosuria está en 50,2 g ‰ sin acetonuria y la glucemia en ayunas en 1,12 g ‰.

Luego de tres semanas se realiza una prueba de sobrecarga con glucosa con el siguiente resultado: glucemia en ayunas: 2,15 g ‰; a los 30 minutos: 3,16 g ‰; a los 60 minutos: 3,52 g ‰; a los 90 minutos: 5,80 g ‰; a los 120 minutos: 5,4 g ‰.

El tratamiento posterior cursó con una evolución muy favorable.

Antecedentes hereditarios: Un tío paterno diabético.

CASO 2: Varón de 14 años en el momento de la consulta. Talla: 1,72 m. Peso: 58,500 kg.

Ha padecido episodios de pielonefritis a los 4 años 8 meses; a los 5 años 6 meses y a los 12 años 9 meses.

Como consecuencia de este último episodio, el paciente exagerando la prescripción médica se ha sometido a una dieta excesivamente rica en hidratos de carbono. Esta puede calcularse en 600 a 900 g diarios durante 7 meses al cabo de los cuales (a los 13 a. 4 m.) un análisis de orina para control de su nefropatía revela una glucosuria de 90 g ‰; cinco días

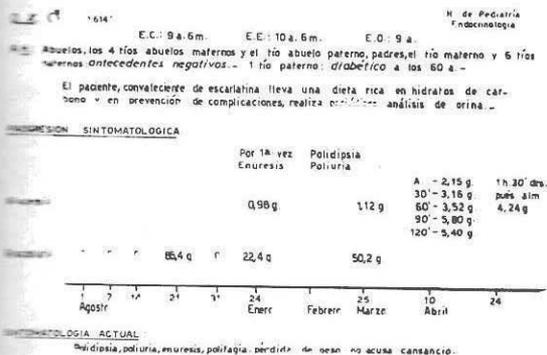


FIGURA 1

después la glucemia en ayunas es de 1,50 g % (fig. 2).

No llamó la atención la existencia de poliuria ni de polidipsia; no hubo enuresis; había como siempre gran apetito y aumentaba de peso.

Dos semanas después, ya normalizado el régimen dietético, la glucemia era de 1,18 g % y negativa la glucosuria a los 20 días.

Durante los 6 meses siguientes la glucemia en ayunas osciló en sucesivas determinaciones: 1,33 g %; 1 g %; 1,15 g %; 1,26 g %. En este mismo lapso de tiempo la glucosuria varió entre 0 y 4 g %.

A los 14 años de edad, 8 meses después de la primera aparición de glucosa en la orina, se realiza una prueba de sobrecarga con glucosa, encontrándose las siguientes cifras: Glucemia en ayunas: 2,56 g %; a los 30 minutos: 3,80 g %; a los 60 minutos: 5,05 g %; a los 90 minutos: 5,45 g %; a los 120 minutos: 5,25 g %; a los 180 minutos: 3,80 g % las respectivas glucosurias fueron: 12 g %; 46, 66, 70, 50 y 90 g %.

Antecedentes hereditarios: Una tía abuela paterna diabética.

Caso 3: Mujer de 8 años en el momento de la consulta. Su estatura de: 1,23 m corresponde a los 7 años 7 m. Peso: 17,400 kg correspondiéndole 23 kg por su estatura.

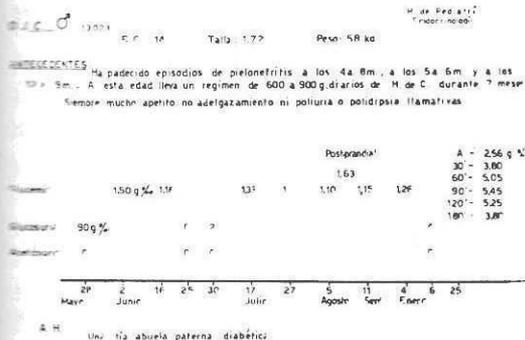


FIGURA 2

Hace 6 meses, debiendo practicársele una amigdalectomía, se descubre en un análisis de rutina ua glucosuria de 11 g % y una glucemia en ayunas normal. Repetida la investigación de glucosa al día siguiente resulta negativa (fig. 3).

Cuatro meses después se observa polidipsia y poliuria, aumento del apetito y disminución del peso.

Dos meses mas tarde, debido al adelgazamiento, se repite la glucemia en ayunas que arroja 1,35 g %; la glucosuria es entonces de 50 g % y hay acetonuria. A los 2 días concurre a la consulta aquejando inapetencia, sed intensa, somnolencia y cansancio.

Tratada de inmediato, evolucionó favorablemente.

Antecedentes hereditarios: Ningún diabético en la familia.

Caso 4: Mujer de 10 años 10 meses en el momento de la consulta.

Su talla de: 1,425 corresponde a los 11 años 4 meses. Peso: 28,600 kg correspondiéndole a su estatura 34 kg.

Hace 1 año y medio (a los 9 a. 4 m.) la madre consulta por enuresis de reciente aparición, la cual continúa presentándose desde entonces en forma esporádica hasta el momento de la consulta.

Se la había interpretado ser de naturaleza psicógena.

Seis meses más tarde, observa apetito exagerado y adelgazamiento con una pérdida ponderal comprobada de 4 kg en 4 meses.

No puede precisar la época en que nota poliuria y polidipsia que fue de grado moderado.

A los 10 años 8 meses de edad fue realizado un análisis de orina de rutina con resultados normales (fig. 4).

Dos meses más tarde, como continuara adelgazando y apareciera un discreto edema en miembros inferiores, el médico tratante orienta la investigación hacia una probable nefropatía. El análisis de orina revela entonces una glucosuria de 50 g %. Dos días después la glucemia en ayunas indicaba valores de 2,05 g %.

La evolución posterior fue muy favorable aumentando la niña 12 kg en 3 meses de tratamiento.

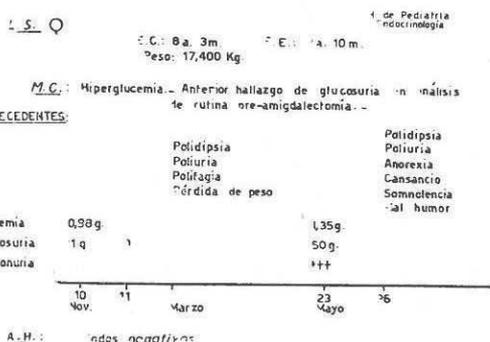


FIGURA 3

A.B.F. O (4.138)

H. de Pediatría
EndocrinologíaE.C.: 10a 10m. E.E.: 11a. 4m. E.O.: 12 a
Peso: 28,600 KgM.C.: Acentuada y continúa pérdida de peso con conservación del apetito que ha motivado consultas desde hace algún tiempo.ANTECEDENTES:

Hace año y medio:
Enuresis de vez en cuando.

Desde hace más de 8 meses:
Pérdida de peso v *Polifagia*.

Sin poder precisar tiempo:
Polidipsia v *Poliuria* moderadas.

Hace 2 meses:
Glucosuria: 0

BIOQUIMICA ACTUAL:

Glucosuria 50g% C.Cetónicos: 0
Glucemia 2.05 g.%.

A.H.

Abuelos, 3 tíos abuelos, maternos, padres, los 7 tíos maternos y los 2 paternos *ant negativos*.
1 tío abuelo materno y 2 tíos abuelos y tíos segundos paternos *Diabéticos*

FIGURA 4

Antecedentes hereditarios: Un tío abuelo materno, 2 tíos abuelos y tías segundas paternas, diabéticas.

Caso 5: Varón de 8 años 2 meses en el momento de la consulta.

Su talla de: 1,28 corresponde a los 8 años 7 meses. Peso: 19 kg correspondiéndole 26 kg para su estatura.

Desde hace 8 meses (a los 7 a. 5 m.) notan que el niño adelgaza a pesar de tener un apetito normal. Su peso era de 26 kg dos meses después (fig. 5).

Desde hace 1 mes les llama la atención la polidipsia, la poliuria y la enuresis; el apetito se ha exagerado y continúa la pérdida de peso; han notado progresiva pérdida de fuerzas y decaimiento.

Recién hace 10 días que por primera vez consultan a un facultativo por el adelgazamiento, solicitándose eritrosedimentación y hemograma con prescripción de calcio y vitaminas.

Como en este período se registrara un kg. más de pérdida es internado en el Hospital de Pediatría en grado avanzado de desnutrición.

Se trata de un niño lúcido con severa desnutrición (7 kg menos que el correspondiente

a su estatura) asténico y sediento, muy discretamente deshidratado. La glucemia es de 7 g %; la determinación de la glucosuria señala 38 g % con abundante acetoneuria.

Se inicia tratamiento, recuperando el niño 4,300 g en un mes.

Antecedentes hereditarios: No hay antecedentes de diabetes en los otros 4 hermanos, padres, 7 tíos maternos, 9 paternos ni en los 4 abuelos.

Discusión

En los casos 1, 2 y 3 los análisis de orina realizados como control de evolución o como examen de rutina fueron la primera manifestación en sugerir la existencia de diabetes.

Las especiales circunstancias de los 2 primeros casos han proporcionado una valiosa documentación que permite conocer la forma de instalación del síndrome diabético en estos niños. Los exámenes

J.M.O. (4.294)

H. de Pediatría
EndocrinologíaE.C.: 8 a. 2m. E.E.: 8a. 7m
Peso: 19 kg.M.C.: Severa desnutrición.-
Lúcido, asténico, sediento, muy discretamente deshidratado.-ANTECEDENTES:

Hace 9 meses:
Adelgazamiento con apetito normal.

Hace 7 meses:
Peso: 26 kg.

Hace 1 mes:
Polidipsia, poliuria, enuresis, polifagia continuando la pérdida de peso.

Hace 10 días:
Consulta por el adelgazamiento.
Se investiga Eritro y Hemograma.

BIOQUIMICA ACTUAL:

Glucosuria: 38 g. C.Cetónicos: ++++
Glucemia: 7 g %.

A.H.:

Los 4 hermanos, padres, abuelos, los 7 tíos maternos y los 9 paternos *ant negativos*.

FIGURA 5

bioquímicos demuestran claramente la disminución de la capacidad de reserva del páncreas la cual se va acentuando en forma gradual. Ello se expresa primero en la presencia de glucosa en muestras de orina de 24 horas con glucemias normales en ayunas hasta que finalmente aparece la hiperglucemia al no poder mantenerse la homeostasis en estas condiciones.

Las pruebas de sobrecarga provocada con glucosa o naturalmente con la ingesta normal, muestran elocuentemente en este período la capacidad de reserva disminuida.

Después de producida la alteración bioquímica es cuando comienzan las manifestaciones clínicas que a medida que se acentúan se hacen aparentes reconociéndose recién entonces la polidipsia, la poliuria, la polifagia y la pérdida de peso. Estas manifestaciones no siguen al principio necesariamente un curso sostenido sino que pueden ser de aparición esporádica coincidiendo con sobrecargas a la función endocrina pancreática.

El proceso descrito se ha desarrollado en estos casos en un período que oscila entre los 6 y los 8 meses antes de que recibieran tratamiento insulínico.

Mientras en los casos 1 y 2 se inicia tratamiento con las manifestaciones clínicas de comienzo, en el caso 3 se lo hace ya con signos de acidosis.

En el caso 4, la enuresis que aparece sin motivo aparente y posteriormente la polifagia y pérdida de peso con poliuria y polidipsia son las manifestaciones clínicas que permiten sospechar la instalación gradual de la diabetes en un lapso de tiempo aproximado de 1 año y medio. La ausencia de la glucosuria registrada 2 meses antes de que los exámenes bioquímicos demostraran francamente la presencia de la diabetes, es concordante con el cuadro clínico del establecimiento gra-

dual y por lo tanto similar a los casos anteriores.

En el caso 5 también la sintomatología clínica es manifiesta 8 meses antes de que surja la sospecha diagnóstica y de que los exámenes bioquímicos demuestren fehacientemente el diagnóstico. En este paciente el signo guión fue la pérdida de peso con polifagia. Es bastante después que se reconoce la polidipsia y la poliuria y en el momento del examen aparecen ya cuerpos cetónicos en la orina.

En los casos que se comentan es evidente que la insuficiencia insulínica no fue brusca en su instalación, como lo demuestran los exámenes bioquímicos; la alteración metabólica que se origina, al alcanzar un determinado volumen, tiene su expresión clínica en la poliuria, polidipsia, enuresis, pérdida de peso, polifagia con particularidades variables en cada paciente. El reconocimiento de esta sintomatología depende indudablemente de su intensidad como también de la agudeza del observador. En muchos casos el interrogatorio permite establecer su presencia meses antes de que sean lo suficientemente llamativas como para inducir a consultar o para que se hagan presentes las manifestaciones de la acidosis o del coma.

No es del caso aquí discutir los factores que pueden precipitar estas complicaciones y aunque no pueda generalizarse para todos los casos de diabetes infantil la forma de instalación gradual que se ha documentado, es útil llamar la atención sobre su existencia para que se investigue cuidadosamente esta sintomatología de iniciación de la diabetes y para que en estos casos se preste especial atención en pesquisarla mediante pruebas de sobrecarga que, como la glucemia postprandial, sencilla y práctica, establezcan la capacidad de reserva del páncreas.

Resumen

Se comentan 5 casos cuyo estudio demuestra la forma gradual de instalación de la diabetes en estos niños.

Los exámenes bioquímicos señalan una disminución progresiva de la capacidad de reserva del páncreas.

Cuando la alteración metabólica a que da origen alcanza una determinada significación, se reconocen las manifestaciones clínicas: poliuria, polidipsia, enuresis,

pérdida de peso, polifagia que tienen particular expresión en cada caso. Hasta el momento en que estas fueron lo suficientemente llamativas o hasta que se sospechara el diagnóstico, transcurrieron entre 6 meses y un año y medio.

Se señala la utilidad de reconocer y de investigar esta sintomatología de iniciación de la diabetes y de realizar en esos casos pruebas de sobrecarga (glucemia postprandial) para determinar la capacidad de reserva del páncreas.

Farmacogenética

Su importancia en pediatría

JOSE M. ALBORES *

PRIMAROSA R. DE CHIERI **

Concepto y definición

En 1959 Vogel introdujo el término farmacogenética, que en la actualidad puede definirse como una nueva disciplina que estudia e investiga en el campo experimental y humano la respuesta a las drogas resultante de diferencias genéticas entre los individuos.

Según P. Naranjo los mecanismos de producción serían los siguientes:

1) Por alteraciones de la estructura química:

a) Hemoglobina de distinta estructura química. Anemia grave (sulfonamidas).

b) Seudocolinesterasa atípica. Fenómenos tóxicos por falta de inactivación metabólica (succinilcolina y otros ésteres de la colina).

2) Por deficiencia enzimática:

a) Por deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Anemia hemolítica (varias drogas).

b) Por deficiencia de una acetil-transferasa (a partir de la coenzima A). Poli-neuritis (isoniazida).

c) Por deficiencia de catalasa, en varios tejidos. Necrosis (peróxido de hidrógeno).

3) Por superproducción enzimática:

a) Por exceso de sintetasa del ácido delta-aminolevulínico.

Porfiria hepática (pentobarbital y otros barbitúricos). Como se podrá observar la mayoría se deberían a alteraciones enzimáticas.

Mecanismos

El DNA (ácido desoxirribonucleico) es el material hereditario por excelencia, capaz de dictar a través de otros mediadores, la estructura molecular de proteínas específicas.

Ciertos genes "estructurales" determinan la secuencia exacta de los aminoácidos en las proteínas. Otro grupo de genes llamados "regulares" controlan la cantidad de síntesis proteica.

La hipótesis de Jacob y Monod explicaría en cierta manera como es controlada la síntesis de proteínas.

El represor se encuentra combinado con el gen operador que se encuentra próximo al gen estructural y controlaría la cantidad de síntesis proteica a través de los genes supresores.

El mecanismo genético por el cual se tendría como resultado una deficiencia enzimática sería la mutación de un gen estructural. Esto podría resultar en una sustitución de un solo aminoácido en la cadena polipeptídica. Hasta ahora no ha sido posible identificar reemplazos en las variaciones enzimáticas como en el caso de las hemoglobinas.

* Profesor Titular. 3a. Cátedra de Pediatría y Puericultura. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

** Jefe de Clínica. 3a. Cátedra de Pediatría y Puericultura.

Otro mecanismo por el cual una mutación genética puede relacionarse con una deficiencia enzimática sería una mutación de un gen controlador; en este caso la enzima formada sería cualitativamente normal, pero cuantitativamente distinta.

Clasificación de las enzimopatías

(Yi-Yung-Hsia y O'Flynn, modificada por J. M. Albores).

Las principales enzimopatías, según sus posibilidades terapéuticas, se agrupan así:

1º Aquellas en las cuales es factible un tratamiento de reemplazo:

a) Agammaglobulinemia, afibrinogemia y defectos de coagulación.

b) Enfermedades por defectos hormonales: hiperplasia suprarrenal virilizante, hipotiroidismo congénito, diabetes insípida y diabetes sacarina.

2º Aquellas cuyas manifestaciones patológicas pueden evitarse o disminuirse mediante la supresión de drogas o alimentos específicos:

a) Supresión de drogas (que al perturbar el funcionamiento de algunos sistemas enzimáticos provocan enfermedad): deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; de colinesterasa.

b) Eliminación de la dieta de alimentos específicos: fenilcetonuria; galactosemia; hiperlipemia idiopática; hipercolesterolemia primaria, deficiencia de enzimas intestinales desdobladoras de hidratos de carbono.

3º Procesos en los que la alteración metabólica puede superarse proporcionando una vía distinta al metabolismo: metahemoglobinemia congénita.

4º Afecciones en las cuales puede efectuarse un tratamiento compensador con resultados satisfactorios: enfermedad de Wilson, síndrome de De Toni-Debré-Fanconi, cistinuria.

5º Afecciones en las que sólo puede hacerse tratamiento sintomático: albinismo, acatalasia.

6º Perturbaciones que cursan sin manifestaciones clínicas y no requieren tratamiento: glucosuria renal.

Las afecciones incluidas dentro de la farmacogenética estarían agrupadas en el grupo 2 de esta clasificación.

El empleo de drogas potentes al propio tiempo que ofrece la maravillosa perspectiva de la rápida curación, ofrece también el riesgo de serias reacciones indeseables que a veces pueden ocasionar tanto o más daño que la enfermedad por sí misma.

El médico está obligado a conocer no sólo las propiedades terapéuticas de una droga sino también y quizás en primer lugar, los peligros que encierra el uso de cada una de ellas.

Con ciertas drogas ha sucedido que, por mucho tiempo dieron la impresión de estar libres de efectos indeseables, hasta que se administraron a millones de pacientes y sólo entonces se descubrió que parte de la población era portadora de una anomalía genética y en ésta, la droga era capaz de provocar graves efectos tóxicos.

La administración de un fármaco a un ser humano constituye un aspecto particular de una situación general que se presenta al introducir una sustancia química extraña a un organismo; ejemplo, al añadir un agente antibacteriano a un cultivo de bacterias; en este caso se producen dos tipos de cambios: el primero de ellos es adaptativo y es casi inmediato, por la activación de vías metabólicas que en este momento se utilizan en mayor grado que en circunstancias normales.

El segundo cambio tiene lugar mucho más lentamente debido a la selección de aquellas cepas mutantes que poseen enzimas capaces de neutralizar la sustancia extraña.

De esta forma, se presenta una selección natural en las bacterias, surgiendo una flora bacteriana dotada de sistemas enzimáticos resistentes, muy distintos a los del tipo ancestral.

En los animales superiores, incluyendo al hombre, ocurre una situación semejante. El estudio del polimorfismo nos permitirá entender este problema:

En primer lugar diremos que en todo complejo genético de un organismo perfectamente ajustado a su ambiente cualquier mutación genética será en general desventajosa y tenderá a ser eliminada.

Sin embargo, en ciertos casos una mutante puede ser muy beneficiosa, cuando

coincide al mismo tiempo con un cambio ambiental. En estas circunstancias la mutante se extenderá, y en ciertos casos llegará a suplantarse por completo al tipo de alele anterior. Por otra parte, esta mutante puede ser beneficiosa hasta un cierto punto, y entonces su frecuencia y la del alele normal permanecen en un estado de equilibrio. Cuando tiene lugar este fenómeno, nos encontramos ante un sistema polimórfico que puede definirse como: la existencia simultánea en la misma región de dos o más formas discontinuas de una especie en proporciones tales, que la menos frecuente de ellas no puede mantenerse por mutación recurrente, por lo tanto estas dos gozarán de una supervivencia distinta, en condiciones diferentes según las especies.

A partir de las observaciones realizadas en los sistemas polimórficos podemos conocer las razones en que se basa la selección natural. En el caso de unas mariposas sudafricanas (*Papilio dardanus*) llamadas miméticas, la selección natural actúa eliminando aquellos insectos cuya forma mimética es menos perfecta; existiría una selección contra las formas intermedias y a favor de aquellas perfectamente definidas. Esto ocurre solo hasta cierto punto; si la forma mimética se hace demasiado frecuente, dejará automáticamente de constituir una ventaja ya que los pájaros llegarían a reconocer que las formas miméticas son también apetecibles. Por el contrario la menor frecuencia de las formas miméticas son también apetecibles y favorecerá su diversidad y por consiguiente la formación de nuevos polimorfismos ya que podrán producirse distintas mutantes semejantes y el proceso se reproducirá.

El ejemplo más conocido de polimorfismo humano es el de los grupos sanguíneos A B O. Por razones desconocidas coexisten en la población humana los grupos O, A, y B y AB. De un padre AB y una madre O, por ejemplo, sólo son posibles dos clases de hijos, AO y BO, y ambos poseen genes distintos de los que poseían sus padres. El estudio de esta familia ilustra otra faceta de las investigaciones genéticas: el laboratorio no habría encontrado en la sangre de los niños sino los grupos A y B. La presencia de O ha-

bría pasado inadvertida. Esta formación por consiguiente, sólo se logra mediante el estudio del árbol genealógico, es decir, del genotipo.

Fox en el año 1932, inició sus trabajos sobre el sabor de feniltioureia (F.T.C.) que no se emplea con fines terapéuticos, con una estructura química similar a las drogas antitiroideas y a la etoxifenilurea, edulcorante utilizado en prescripciones dietéticas. Si se colocan cristales de F.T.C. sobre la lengua, alrededor de las $\frac{3}{4}$ partes de las personas, acusan un sabor amargo, mientras que en las restantes es apenas perceptible. Estudios familiares demostraron que este polimorfismo tiene origen genético, y que es transmitido con carácter dominante autosómico. Se ha llegado a establecer una relación compleja entre la percepción del sabor de la F.T.C. y la patología tiroidea.

En el cretinismo y en el bocio adeno-matoso son frecuentes los no gustadores. Ocurre lo contrario en el bocio difuso tóxico. La explicación estaría dada por el hecho que la glándula tiroidea y las papilas gustativas de la lengua derivan de la misma región embrionaria.

También los estudios realizados a partir de grandes fumadores demostró que se hallan incluidos en el grupo de los gustadores.

Estudios en animales

El primer estudio importante que demostró en forma clara una deficiencia genética en la respuesta a la acción de las drogas fue el de la actividad de la atropinesterasa del suero del conejo, enzima capaz de inactivar el sulfato de atropina *in vitro*. Sawin y Glick (1943) observaron que ciertas cepas de conejos poseían atropinesterasa y que su capacidad para formarla se hallaba genéticamente controlada; llegaron a esta conclusión apareando conejos que no poseían atropinesterasa, observaron que ninguno de los hijos poseían dicha enzima. Apareando conejos que poseían atropinesterasa con otros que no la poseían observaron camadas que la poseían, camadas en las que la mitad de los conejos la poseían y la otra mitad no.

De lo dicho se deduce que la enzima está controlada por un gen autosómico dominante. Posteriormente estudiaron la concentración de la enzima en los heterocigotos y homocigotos; en los heterocigotos los valores eran la mitad de los homocigotas.

Desconocemos la utilidad que esta enzima puede tener para el conejo; quizás actuaría inhibiendo los alcaloides solanáceos ingeridos en los alimentos.

Estudios en humanos

Acatalasia

Enfermedad descripta originariamente en familias japonesas y que cursa con lesiones ulcerosas en la boca.

En una persona normal al dejar caer agua oxigenada (H_2O_2) sobre una erosión cutánea se produce espuma, y la sangre no cambia de color. Ello se debe a que el peróxido de hidrógeno es degradado por una enzima de los tejidos, la catalasa, evitando de esta forma la oxidación de la hemoglobina por el peróxido.

En los pacientes con acatalasia el H_2O_2 no burbujea y los tejidos toman un color pardo.

Sólo la mitad de los casos con acatalasia cursan con sintomatología clínica. En general la enfermedad se manifiesta antes de los dos años, con necrosis del maxilar y caída de los dientes. Probablemente se trata de un rasgo autosómico recesivo. La consanguinidad en los progenitores es frecuente aunque en éstos no aparecen rasgos de la enfermedad.

Estudios familiares realizados por Takahara mostraron que estas características se heredaban de la siguiente forma:

Padres		Hijos
Normal	Hipocatalásico	Hipocatalásicos y normales
Normal	Acatalásico	Todos hipocatalásicos
Hipocatalásico	Hipocatalásico	Acatalásico, hipocatalásico y normal
Hipocatalásico	Acatalásico	Acatalásico, hipocatalásico

En ausencia de catalasa la hemoglobina de la sangre que llega al lugar afectado se oxida irreversiblemente y no puede así cumplir su normal función de transportar oxígeno, por lo que se necrosa la zona.

Sensibilidad al suxametonium

Se ha observado en estos últimos años que al administrar suxametonium para obtener una perfecta relajación muscular durante la anestesia, algunos pacientes reaccionaban con una gran sensibilidad para la droga, por lo que presentaban apnea prolongada, siendo a veces la situación alarmante.

Normalmente la droga es rápidamente metabolizada por la colinesterasa sérica, pero en ciertos individuos sensibles, se ha observado que el valor de la actividad de esta enzima es bajo, siéndolo también en algunos de sus parientes.

Se estudió entonces esta enzima en aquellos pacientes que no toleraban la droga y se observó que se trataba de un tipo de enzima distinta a la que existía en los individuos normales.

Kadow y Staron, estudiaron cuantitativamente la actividad del tipo usual de colinesterasa mediante la dibucaina (droga anticolinesterasa). En individuos normales se inhibe hasta un 80 % de la enzima. En los que presentan apnea prolongada (sensibles al suxametonium) el valor era solo de un 16 %, siendo de un 62 % en los heterocigotos.

Se ha podido comprobar que algunas plantas solanáceas como la papa son capaces de inhibir la pseudocolinesterasa normal y anormal. Esta acción se debería a la presencia de glucoalcaloides entre los que se encuentran la solamina y soladinina, habiéndose descrito casos de intoxicación con dolor abdominal, vómito y diarrea y un caso de muerte por ingestión de papas con un contenido elevado de solamina.

La apnea prolongada, se combate mediante el suministro inmediato de plasma fresco o conservado, ya que la enzima es muy estable. Los sujetos se hallan en una proporción del 1/1000 a 1/5000 habitantes.

El problema de las pseudocolinesterasas es muy semejante al de las hemoglobinas

anormales. Debe siempre tenerse en cuenta la posibilidad de que ciertas enfermedades o su tratamiento influyen en la concentración de las pseudocolinesterasas, ya que las hepatopatías, la mala nutrición y la anemia producen un descenso de la enzima.

Sensibilidad a la primaquina

Al introducirse la primaquina como terapéutica del *Plasmodium vivax*, se observó algunas veces la aparición de una anemia hemolítica, no pudiéndose encontrar la causa que la explicara; fue durante la segunda guerra mundial, época en la que se dió esta droga a miles de personas que se comenzaron a ver muchos casos con este tipo de anemia.

Clínicamente al administrarse a una persona sensible 30 mg/día de primaquina, al segundo o tercer día comienza a aparecer la anemia hemolítica, la orina se oscurece, aparecen dolores musculares y se instala la ictericia. Si se detiene la administración de la droga el sujeto vuelve a la normalidad en unas semanas. Sin embargo, si los síntomas no son muy graves y se sigue administrando la primaquina se verá de forma sorprendente que el sujeto mejora de todos modos gradualmente. Este es uno de los datos clínicos más importantes. El dato hematológico importante es la frecuencia de cuerpos de Heinz en los hematíes y una elevación de los reticulocitos.

El hecho de que los sujetos sensibles mejoren a pesar de seguir administrando la droga ha sido estudiado marcando selectivamente hematíes de determinada edad con Fe^{59} y se observó que la primaquina solo lisaba los hematíes viejos de 60 a 70 días; no sucedía lo mismo con los de 8 a 21 días.

El hematíe normal posee sistemas enzimáticos que intervienen en el metabolismo de la glucosa. Una de estas enzimas es la glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G-6-F-D) que se halla disminuida en los individuos sensibles a la primaquina. Se halló también un descenso del glutathion reducido de estos hematíes por fallo en el metabolismo de la glucosa debido a la falta de la oxidación de la glucosa-6-fosfato.

Estudios genéticos demostraron que en los varones mediante el estudio del glutathion (coenzima reductora) y de la G-6-F-D, se puede establecer si pertenecen al grupo sensible. En las mujeres se observan valores intermedios.

El análisis de los árboles genealógicos llevó a la conclusión de que el gen controlador de la presencia o ausencia de G-6-F-D se halla localizado en el cromosoma X. Se trataría de un rasgo dominante, ligado al sexo, de penetrancia incompleta.

Otras condiciones patológicas relacionadas con el déficit de G-6-F-D

Existen otras drogas que también tienen un efecto semejante al de la primaquina sobre los hematíes deficientes en G-6-F-D, como ser: sulfonamidas, fenacetina, furadantina, probenecid, ácido acetilsalicílico, para-amino-salicilato, acetanilid.

Favismo

Enfermedad conocida desde muy antiguo en Grecia e Italia meridional, que cursa con una anemia hemolítica grave tras la ingestión de habas (*Vicia fava*). En los sujetos sensibles se ha demostrado un déficit de G-6-F-D y una escasa estabilidad del glutathion reducido. Por otra parte si se administra a estas mismas personas primaquina hacen una anemia hemolítica que no es tan severa como al ingerir habas, lo cual sugiere la intervención de algún otro factor en el favismo.

Es probable que existan diferencias raciales ya que los caucásicos deficientes en G-6-F-D son más sensibles a la habas que los negros con el mismo déficit. Estudios posteriores demostraron que en los caucásicos también puede haber un déficit de otra enzima del hematíe la fosfomonoesterasa ácida. Los individuos negros con escasa G-6-F-D en su hematíes parece ser que no son deficientes en esta enzima y por lo tanto tienen menos tendencia a padecer favismo.

Bolas de naftalina

Puede aparecer este tipo de anemia hemolítica asociada con estabilidad anormal

del glutatión, tras la ingestión accidental de bolas de naftalina.

Hemoglobina Zurich y sulfonamidas

Se trata de pacientes que al ingerir sulfonamidas reaccionan con crisis hemolíticas muy graves. Esta afección fue descrita en una familia suiza. Mediante técnicas especiales se demostró que existe una alteración de la cadena B y que la histidina está sustituida por la arginina en la posición 63 de la cadena.

La hemoglobina Zurich se hereda como rasgo autosómico dominante. La anomalía es asintomática mientras no se ingieren sulfonamidas. No se ha encontrado ningún déficit enzimático.

Metabolismo de la isoniácida

La isoniácida suministrada por boca se absorbe por el intestino y se elimina a través del riñón encontrándose en la orina en dos formas principales: libre o acetilada.

Se ha comprobado que el grado de acetilación varía en diferentes personas designándose como "inactivadores rápidos"

a aquellos que presentan en la orina poca sustancia activa pura, e "inactivadores lentos" los que eliminan una buena cantidad de isoniazida libre (polimorfismo). Se estudió la excreción de la misma en diversas familias demostrándose que este polimorfismo estaba genéticamente determinado. Se ha comprobado que los inactivadores lentos desarrollaban rápidamente polineuritis, reacciones psicotóxicas y convulsiones. Este efecto se debería a una interferencia en el sistema nervioso del metabolismo de la piridoxina (vitamina B₆), cuya administración es capaz de prevenirlos, sin necesidad de interrumpir el suministro de la isoniazida.

Desde el punto de vista genético, la inactivación lenta es un carácter autosómico recesivo, en tanto que el inactivador rápido corresponde a dos genotipos distintos: de uno o dos genes anormales (homo o heterocigotas).

Con esta actualización intentamos alertar al pediatra sobre la posibilidad de la aparición sorpresiva de reacciones desagradables al suministrar un medicamento, que no se deben a la droga por sí misma, sino a una anomalía genética.

REFERENCIAS

- ALBORES J. M., MARTINEZ MEYER CESAR A.: *Farmacogenética*. Albores J. M. y col. *Terapéutica Infantil*. Ediciones Macchi. Bs. As. Vol. I, 35, 1969.
- BIEHL J. P.: Emergence of drug resistance as related to the dosage and metabolism of isoniazid. *Trans. Conf. Chemster. Tuberc.* 16: 108, 1957.
- Brit. Med. J.: Inheritance of enzymes. *Brit. Med. J.* 1: 1105-6, 1963.
- CHILDS B. y ZINKHAM W. H.: The genetics of primaquine sensitivity of the erythrocytes. *Ciba Foundation Symposium on Biochemistry of Human Genetics*, 76, 1959.
- DAVIES R. O., MARTON A. V. y KALOW W.: The action of normal and atypical cholinesterase of human serum upon a series of esters of choline. *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 38: 646, 1960.
- DEVADATTA S., GANGADHARAM P. R. J., ANDREWS R. H., FOX W., RAMAKRISHMAN C.U., SELKON J. B. y VELU S.: Peripheral neuritis due to isoniazid. *Bull. WHO*, 23: 587, 1960.
- DOXIADIS A., FRÉSSAS Ph., VALAES T. y MASTROKALOS N.: Glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency. *Lancet*, 1: 297, 1961.
- EVANS D. A. P. y CLARKE C. A.: Pharmacogenetics. *Brit. Med. Bull.*, 17, 3: 234, 1961.
- FRICK P. G., HITZIG W. H. y BETKE K.: Hemoglobin Zurich, 1. A. new hemoglobin anomaly associated with acute episodes with inclusion bodies after sulfonamide therapy. *Blood*, 20: 261, 1962.
- Genetics and drug response. *The Glaxo Volume* 29: 321, 1966.
- KALOW W.: *Pharmacogenetics; Heredity and the response to drugs*. W. B. Saunders and Co. Filadelfia, 1962.
- NARANJO PLUTARCO: Reacciones indeseables por drogas. *Farmacología, La Prensa Médica Mexicana*, México, 22, 1968.
- SAVIN P. B. y GLICK D.: Atropinesterase, a genetically determined enzyme in the rabbit. *Proc. nat. Acad. Sci.*, 29: 55, 1943.
- TAKAHARA S.: Progressive oral gangrene probably due to lack of catalase in the blood (acatalasemia). Report of nine cases. *Lancet*, 2: 1101, 1960.
- VOGEL F.: Moderne probleme der human genetik. *Ergebn. inn. Med. Kinderh.* 12: 52, 1959.

Inmunización antitetánica

FELIX O. OLIVIERI *

La finalidad de toda inmunización activa es provocar de manera inocua en los susceptibles un estado de resistencia igual o mayor que el determinado por la infección natural. Esto adquiere particular significación en el caso del tétanos en que la enfermedad es grave y donde la única inmunidad posible es la que se consigue con la vacunación, ya que sólo con ella, en el curso de la infección el organismo es capaz de reaccionar activamente produciendo una antitoxina específica.

La eficacia de la vacuna antitetánica quedó rotundamente demostrada a través de lo observado en la última guerra mundial. Durante ella el ejército de Estados Unidos informó que sobre 700.000 ingresos al hospital de soldados previamente vacunados, lesionados o heridos, sólo ocurrieron 12 casos de tétanos, es decir una morbilidad de 0.44 por 100.000.^{1,2} Durante ese mismo período, el número de casos notificados de muerte por tétanos, en la población civil, superó los 2.500, lo que muestra una incidencia muy superior.¹

El agente inmunizante que se utiliza es el toxoide o anatoxina, que se obtiene partiendo de cepas de bacilos tetánicos, cultivados en el medio semisintético de Mueller y Miller, carente de peptonas. Este hecho unido a las técnicas actuales de purificación (ultrafiltración precipitación salina y diálisis) a que se somete el antígeno así obtenido, evita los fenómenos de hipersensibilidad y disminuye notoriamente las reacciones locales consecutivas a su aplicación. Por otra parte la adsorción con hidróxido o fosfato de aluminio produce un aumento específico y sostenido de su acción, que es muy simi-

lar a la del toxoide fluido en cuanto al lapso que transcurre entre el momento de la inyección y la iniciación de formación de anticuerpos, motivo por el cual conviene utilizar en todos los casos toxoide adsorbido.

El potencial antigénico se dosifica en unidades floculantes (Lf) o unidades internacionales (UI), al respecto debemos hacer notar que en nuestro medio existe una amplia variabilidad en las vacunas que se expenden, que tienen concentraciones distintas a veces expresadas en Lf y otras en UI; de cualquier modo las recomendables son aquellas que tienen no menos de 10 Lf o 0.5 UI por dosis.

La vacuna conserva su capacidad mantenida a temperaturas de 2 a 10 grados C, durante 24 meses.

Es aconsejable comenzar con la inmunización tempranamente a los dos meses de edad.^{3,4} Peterson y Christie¹ y Cook y colaboradores⁵ comprobaron que lactantes de muy corta edad tuvieron respuestas excelentes a la inyección del antígeno, comparable a la obtenida en niños mayores. En esta ocasión el toxoide se utiliza asociado a los antígenos anticoqueluchoso y antidiftérico (vacuna DPT), en niños mayores de 5 años se suprime la fracción anticoqueluchosa, es decir se utiliza la vacuna doble (DT), en adultos se utiliza el toxoide solo (T) o bien asociado con el toxoide diftérico reducido en su potencial antigénico (dT).

La inmunización básica o primaria se cumple al aplicar 4 dosis, las 3 primeras con intervalo de cuatro semanas y la 4ª a los doce meses de aplicada la 3ª. Los intervalos para las 3 primeras dosis pueden ser mayores —hasta 6 meses— sin que se pierda la acción inmunizante de las dosis anteriores. Con este esquema se alcanza un nivel de protección de 0.1

* Profesor Adjunto de Higiene. Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Hosp. Policial "D. Churrucua".

Unidad Antitóxica Internacional (UIA) por ml, es decir aquella cantidad de antitoxina capaz de neutralizar la toxina contenida en 0,1547 mg de la preparación tipo que se guarda en el Instituto Sérico de Copenhague.⁵

Se recomienda realizar la inyección —utilizando en lo posible jeringas y agujas esterilizadas a seco— por vía intramuscular en las regiones glútea o deltoidea, ya que la inoculación en la región dorsal implica muchas veces un verdadero traumatismo psíquico para el niño.

De acuerdo a los conocimientos inmunológicos actuales, los niños que recibieron correctamente la inmunización básica preconizada, adquiere resistencia contra el tétanos por un lapso no menor de 10 años.

La vacunación habitualmente no provoca complicaciones y sus contraindicaciones son semejantes a las de otras inmunizaciones, esto es evitar o diferir su aplicación en los estados febriles, infecciones agudas, antecedentes de labilidad neurológica, grave compromiso del estado general.

La vacunación antitetánica debe realizarse en las embarazadas, ya que protege tanto a la madre de cualquier eventualidad durante el embarazo y el parto, como al recién nacido del tétanos neonatal, pues los anticuerpos maternos superan la barrera placentaria y llegan al hijo en concentración protectora.⁶ Tres inyecciones realizadas al 5º, 6º y 7º mes de embarazo como esquema básico o una dosis de refuerzo al 6º mes en las madres ya inmunizadas, son recomendaciones elementales a cumplir en el control prenatal.

Para la profilaxis del tétanos en casos de heridas se dan actualmente normas claras y precisas.⁴ Debe aceptarse como premisa fundamental que toda herida, aun aquellas consideradas no importan-

tes, son presuntivamente tetanígenas. En efecto la observación en la práctica diaria muestra que el 50 % de los casos de tétanos resultan de heridas que no obligaron al tratamiento médico.

Se considera inmunizado o protegido a todo niño que haya recibido la serie completa de vacuna triple (DPT) o doble (DT) o antitetánica (T) dentro del lapso de los 10 últimos años. En este caso, en ocasión de heridas penetrantes o punzantes, heridas profundas, quemaduras, mordeduras o fracturas expuestas, debería inyectarse solamente una dosis de toxoide tetánico adsorbido y por supuesto realizar el tratamiento local de la herida.

En los niños no protegidos, es decir aquellos que nunca recibieron toxoide tetánico solo o combinado, o que no completaron la inmunización primaria, o que la fecha de la última vacunación datara de más de 10 años y finalmente cuando hubiera dudas respecto a fechas y dosis deberá realizarse inmunización activa y pasiva concurrentes. Se puede usar antitoxina de origen equino, previa investigación de sensibilización y anamnesis prolija de antecedentes alérgicos, repetida a la semana pues la destrucción de la antitoxina heteróloga se produce en este lapso; la dosis es de 3000 a 5000 UI. (La antitoxina se valora en Unidades Internacionales —UI— equivalentes a la mitad de Unidades Americanas —UA—, es decir 2 UI = 1 UA). Pero evidentemente es preferible a la seroterapia heteróloga la aplicación de gammaglobulina humana hiperinmune a la dosis de 250 a 500 UT, por vía subcutánea o intramuscular. Deberá completarse la inmunización en forma activa con 3 dosis de toxoide aplicadas con intervalo de 1 mes, la primera de ellas en el mismo momento de la inyección de antitoxina, pero en sitio distinto del cuerpo.

REFERENCIAS

- 1 HARRIS D. RILEY: *Conceptos actuales sobre inmunización. Clínicas Pediátricas de Norteamérica*. Pág. 75, Vol. febrero 1966. Edit. Interamericana, México.
- 2 ANDREW M. MARGILETH, JOHN F. SHAUL, JULIAN LOVE: *Estado de las inmunizaciones en 1963. Clínicas Médicas de Norteamérica*. Pág. 1393, Vol. sept. 1963. Edit. Interamericana, México.
- 3 Standards of Child Health Care. Council on Pediatric Practice. American Academy of Pediatrics. Evanston. USA. 1967.
- 4 Conclusiones del 1er. Seminario Nacional de Vacunaciones. Normas Técnicas. Secretaría de Estado de Salud Pública. Santa Fe. Bs. As., 1969.
- 5 F. COROMINAS BERET: *Tétanos. Tratado de las Enfermedades Infecciosas de la Infancia*. Tomo II, pág. 909. Edit. Científico Médica. Barcelona, 1962.
- 6 *Gestación y Vacunación*. Synopsis Hoechst. 1969.