

Patrones de excreción de aminoácidos urinarios en niños excepcionales y pacientes con trastornos mentales en Costa Rica

Carlos de Céspedes, Inés Santisteban, Daniel Ortiz y Emilse Rojas

Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA), Tres Ríos, Costa Rica

Jorge Rodríguez y Clara Nanne

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica

Jessie Orlich

Laboratorio Clínico, Hospital Nacional Psiquiátrico Chapuí, San José, Costa Rica

(Recibido para su publicación el 28 de junio de 1982)

Abstract: The amino acid profile was studied in individual random samples of urine from 1147 normal schoolchildren and 1074 exceptional children: 628 with mental retardation, 332 with hearing and speech defects and 114 with visual defects as well as in 673 patients with mental disorders. Laboratory procedures included chemical tests and one-dimension paper-electro- and column-chromatography. Phenylketonuria was found in a mentally retarded girl and in one of her brothers; iminoglycinuria in a mentally retarded boy and heterozygote cystinuria in a man with manic-depressive psychosis. The percentage of high excretors of beta-aminoisobutyric acid (B-AIB) in the controls (4.88%) was similar to previous findings in the Caucasian race. The children with hearing and speech defects showed a number of high excretors of B-AIB significantly lower ($X^2 = 5.32$; $p < 0.025$) and the children with visual defects a number of hyperglycinurias significantly higher ($X^2 = 9.19$; $p < 0.05$). Previous non-consistent findings on the excess of high excretors of B-AIB in Down's syndrome were not confirmed in this study. These results suggest a relationship between transport defects in the plasma membrane and pathological disorders in some of the cases screened.

Es de interés desde el punto de vista de la Salud Pública conocer la prevalencia de trastornos metabólicos hereditarios o errores congénitos del metabolismo (ECM) en grupos de "alto riesgo", no sólo para evaluar su contribución relativa a la etiología de algunos problemas, sino también para brindar consejo genético a las familias afectadas. Por otro lado, el estudio de los ECM, ya sea asociados con patología o benignos, nos permite profundizar en cuanto al grado de variación en las características metabólicas individuales, lo cual tiene un interés creciente tanto desde el punto de vista biológico como médico (Childs, 1970; Scriver, 1980). De acuerdo con lo anterior se hizo un estudio de tamizaje ("screening") de aminoacidurias en dos grupos de "alto riesgo" en Costa Rica, comparándose con un grupo representativo de escolares normales. La frecuencia de fenilcetonuria en niños educables con retardo mental corresponde a lo esperado. Es notable la ausencia de otros errores congénitos del meta-

bolismo en ambos grupos. Sin embargo, la presencia de trastornos, sobre todo de transporte, en los grupos con problemas, y su ausencia o frecuencia menor en el grupo control, sugiere alguna relación de estos defectos con las manifestaciones patológicas. Por otro lado, asociaciones reportadas previamente parecen poder descartarse con este estudio.

MATERIAL Y METODOS

Sujetos

Grupo I (Niños normales): La muestra comprendió 1147 niños de ambos sexos, aparentemente normales, que asisten a escuelas regulares de Costa Rica, objeto de un estudio sobre prevalencia de bocio endémico a nivel nacional.

Grupo II (Niños excepcionales): La muestra comprendió 1074 niños de ambos sexos, la mayoría de edad escolar, que asisten prácticamente a todos los Centros de Educación Espe-

cial de Costa Rica: Centro de Enseñanza Especial "Fernando Centeno Güell" de Guadalupe, de Cartago, Heredia, Ciudad Quesada, Pérez Zeledón, Puntarenas, Alajuela, Liberia, San Ramón, así como las Escuelas de Niños Sordos de Cartago y Turrialba y las Aulas Diferenciadas de la Escuela "Mariano Cortés" de Turrialba. Esta muestra se divide en tres grandes categorías de problemas: retardo mental, problemas de audición y lenguaje y visuales.

En ambos casos (niños normales y excepcionales) la muestra puede considerarse representativa de los principales núcleos de población, distribuidos en todo el país (Fig. 1).



Fig. 1. Localización geográfica de las comunidades estudiadas. Grupos I y II.

Grupo III (Pacientes con trastornos mentales): Se estudiaron 673 pacientes de ambos sexos y diferentes edades, internados en el Hospital Nacional Psiquiátrico Chapuí.

Obtención y manejo de las muestras

Grupo I: La orina se recogió originalmente para la determinación de yoduria en una encuesta nacional de bocio endémico. Las muestras se recolectaron en recipientes plásticos sin preservante, transfiriéndose a probetas que contenían 1 ml de HCl al 50%, y luego a tubos de ensayo que se mantuvieron en una hielera hasta su traslado al laboratorio, donde permanecieron a -30 C hasta su análisis.

Grupo II: La orina se recogió y conservó en forma similar al grupo I, sólo que en este caso no se usó ácido clorhídrico.

Grupo III: A cada paciente se le tomó una muestra aislada de orina, sin preservante, la cual se mantuvo en congelación a 4 C hasta su análisis.

Pruebas de laboratorio

Grupos I y II: A cada una de las muestras se le determinó el nivel de creatinina con un analizador automático (Beckman-Creatinin Analyzer-2), y se le practicó cromatografía unidimensional en papel (Efron *et al.*, 1964). El disco de papel filtro se impregnó con un volumen de orina suficiente para obtener una cantidad de creatinina de $5\text{ }\mu\text{g}$ en todas las muestras. En cada cromatograma se incluyeron mezclas estándar de aminoácidos y una orina control normal. Se consideró a un individuo como hiperexcretor para B-AIB, cuando la mancha correspondiente a este aminoácido era evidentemente más intensa que la correspondiente a la alanina, de acuerdo con Harris (Scriver y Rosenberg, 1973).

El criterio para hiperglicinuria, propuesto por nosotros, fue una mancha sobresaliente en el lugar de la glicina, evidentemente más intensa que la correspondiente a la histidina (Figs. 2,3).

Grupo III: En cada una de las muestras se calculó la concentración de creatinina por comparación visual, agregando el reactivo de Jaffé simultáneamente a la muestra y a soluciones estándar, ambas impregnadas en papel filtro (Efron *et al.*, 1964).

Las muestras de orina aplicadas en una cantidad suficiente para obtener $15\text{ }\mu\text{g}$ de creatinina, se corrieron en electroforesis de alto voltaje (EAV) en papel Schleicher-Schuell 2043-13 en un equipo CAMAG, a 4500 v , durante 15 min., utilizando una mezcla de ácido acético glacial y ácido fórmico concentrado al 13 y 5%, respectivamente, dando un pH de 2, aproximadamente (Shih, 1973).

Los casos sospechosos se corrieron por cromatografía en segunda dimensión, utilizando una mezcla butanol: acético: agua, en proporción 12:3:5.

Se consideró que existía hiperglicinuria cuando la mancha de la glicina en segunda dimensión era evidentemente más intensa que el resto del patrón (Fig. 3).

La interpretación de los cromatogramas y de los electroferogramas fue hecha por tres observadores en prácticamente todos los casos.

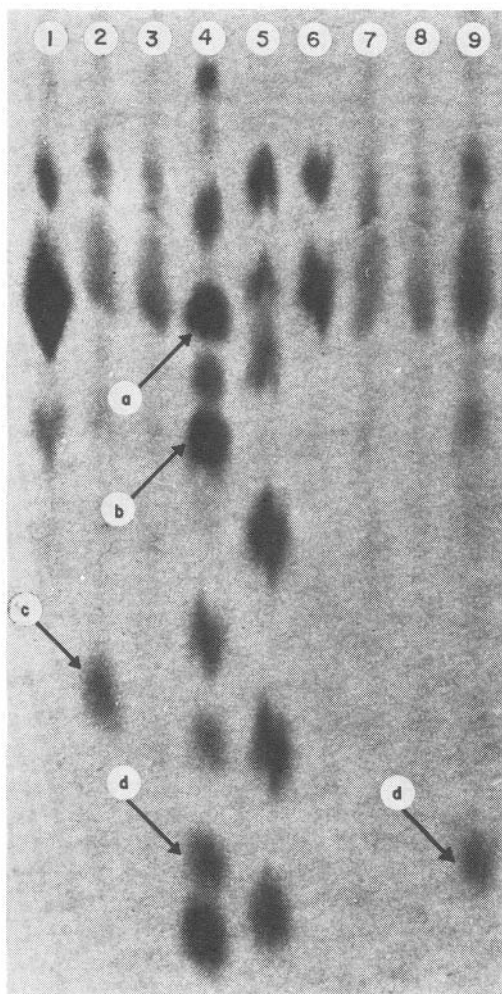


Fig. 2. Cromatografía unidimensional en papel de aminoácidos urinarios: 1. Iminoglicinuria; 2. Hiperexcretor de ácido B-aminoisobutírico; 3. Hiperglicinuria; 4, 5 y 6. Mezclas estándar; 7 y 8 Orinas normales; 9. Fenilcetonuria, a) Glicina b) Alanina c) Ácido B-aminoisobutírico d) Fenilalanina.

A todos los sujetos, con excepción del grupo control, se les practicó las siguientes pruebas químicas: Benedict para azúcares reductores, 2,4 dinitrofenilhidrazina para cetoácidos y cianuro nitroprusiato para aminoácidos azufrados (Thomas y Howell, 1973).

RESULTADOS

Grupo I: (Niños escolares normales): En este grupo control, se encontró el estado de hiperexcretor para B-AIB en 56 casos y el de hiperglicinuria en 9, no encontrándose ninguna otra alteración (Cuadro 1).

Grupo II: (Niños excepcionales de Centros de Educación Especial): Las pruebas químicas fueron negativas en todos los casos, con excepción de una niña y su hermano, que presentaron la prueba de la 2,4 dinitrofenilhidrazina positiva y de un niño con problemas de audición y de lenguaje que presentó la prueba del cianuro nitroprusiato positiva. Estos casos confirman la fenilcetonuria en los dos primeros y no pudiéndose encontrar ninguna otra alteración en el último (de Céspedes *et al.*, 1982).

En la cromatografía, los hallazgos más frecuentes fueron la hiperexcreción de ácido B-AIB y la hiperglicinuria.

Se encontró un total de 40 hiperexcretores para B-AIB, cuya distribución en las tres grandes categorías de niños excepcionales se muestra en el Cuadro 1.

De los 722 pacientes con retardo mental, 50 tenían la apariencia característica y el diagnóstico clínico de Síndrome de Down, aunque únicamente a dos se les había hecho cariotipo. Sólo dos de estos niños, diagnosticados clínicamente, presentaron hiperexcreción de ácido B-AIB.

Al comparar la frecuencia de hiperexcretores para ácido B-AIB en el grupo control, con las tres categorías de acuerdo con el tipo de problema presentado, encontramos que la frecuencia es significativamente menor ($X^2 = 5,32$ $p < 0,025$) en los niños con defectos de audición y de lenguaje, no existiendo diferencia significativa con los grupos con retardo mental o defectos visuales (Cuadro 1). En este grupo se encontró hiperglicinuria en 19 casos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la frecuencia total de hiperglicinuria en este grupo con el grupo control, ni con éste con el subgrupo de retardo mental. La baja frecuencia de casos positivos en el subgrupo de niños con problemas de audición y de lenguaje invalida la aplicación del X^2 . Sin embargo, la proporción de casos de hiperglicinuria en este subgrupo es muy similar a la del control. Por otro lado, de los 19 casos de hiperglicinuria en estudio, 5 correspondieron a los niños con defectos visuales, siendo en este grupo, la diferencia significativamente mayor con respecto al grupo control ($X^2 = 9,19$; $p < 0,05$; Cuadro 1). En un niño con retardo mental y en dos con defectos de audición y de lenguaje, así como en otros del grupo control, se presentó la doble condición de hiperexcretor de B-AIB y de hiperglicinuria.

CUADRO 1

Número de casos con aminoácidos aumentados en orina por cromatografía unidimensional en papel en 1074 niños excepcionales y 1147 escolares normales

Aminoácido Aumentado	Control	Retardo mental	Problemas de audición y lenguaje	Defectos visuales	Trastorno
N	1147	628	332	114	
Fenilalanina		1*(0,16)			Fenilcetonuria
Glicina, prolina e hidroxiprolina	0	1(0,14)	0	0	Iminoglicinuria
Beta-aminoisobutírico p	56(4,88)	28(4,46) >0,5	6(1,81) <0,025	6(5,26) >0,95	Hiperexcretor
Glicina p	9(0,78) ⁺	11(1,52) >0,1	3(0,90) #	6(4,39) <0,05	Hiperglicinuria

* No se incluye un hermano que también presentó fenilcetonuria.

+ La frecuencia de hiperglicinuria observada no es significativamente diferente de lo esperado para el estado de heterocigoto "no silencioso" de la iminoglicinuria ($X^2 = 0.0025$; $p > 0,9$).

El número bajo de casos positivos, no permite la aplicación del χ^2

Grupo III (Pacientes con trastornos mentales del Hospital Nacional Psiquiátrico Chapuí): Las pruebas químicas fueron negativas, con excepción de dos casos con Benedict positivo, que eran diabéticos diagnosticados y un caso de cianuro nitroprusiato positivo que presentó eliminación exagerada de cistina y lisina en la electrocromatografía, lo cual fue también observado con el analizador de aminoácidos (Fig. 4). Este patrón corresponde a una cistinuria heterocigota o "recesiva incompleta". El paciente con este trastorno tenía los diagnósticos de enfermedad maníaco-depresiva, diabetes mellitus y úlcera péptica.

En el Cuadro 2, se presentan los hallazgos positivos en EAV combinada con cromatografía. No se buscó ácido beta-aminoisobutírico en este grupo. Se encontraron 5 casos de hiperglicinuria; fue posible estudiar cuatro de ellos en el analizador de aminoácidos, confirmando la cantidad exagerada de glicina con respecto a la histidina y al resto del patrón (Fig. 5). La frecuencia de hiperglicinuria en este grupo fue similar a la encontrada en el grupo control ($X^2 = 0,1684$; $p > 0,50$).

DISCUSION

La asociación de patrones anormales de aminoácidos urinarios y plasmáticos con mani-

festaciones clínicas, ha sido objeto de controversias por mucho tiempo. De hecho, aún en aquellos ECM que presentan manifestaciones clínicas evidentes y en los cuales se ha identificado un defecto enzimático o de transporte, la patogenia de esas manifestaciones, originándose en ese defecto, no ha podido establecerse inequívocamente, con la excepción quizás, de la fenilcetonuria. La observación frecuente del estado de hiperexcretor para ácido beta-aminoisobutírico y de iminoglicinuria en individuos normales ha llevado a que se acepte que en general, se trata de manifestaciones benignas, detectadas en individuos con problemas, debido simplemente a que los estudios selectivos de tamizaje se han dirigido, lógicamente a estos grupos (Scriver, 1978). Estudios más detallados de neonatos con iminoglicinuria persistente, han dado información valiosa que de hecho inclina a considerar como benigna esta alteración (Procopis y Turner, 1971). Por otro lado, se ha propuesto que existen dos formas de iminoglicinuria, una benigna y otra asociada con patología (Scriver, 1968). No existen estudios exhaustivos en los casos con hiperglicinuria aislada a partir de tamizajes masivos de orina. A este respecto, la "lógica" indica que si el homocigoto no presenta manifestaciones clínicas, con más razón el heterocigoto estaría libre de problemas.

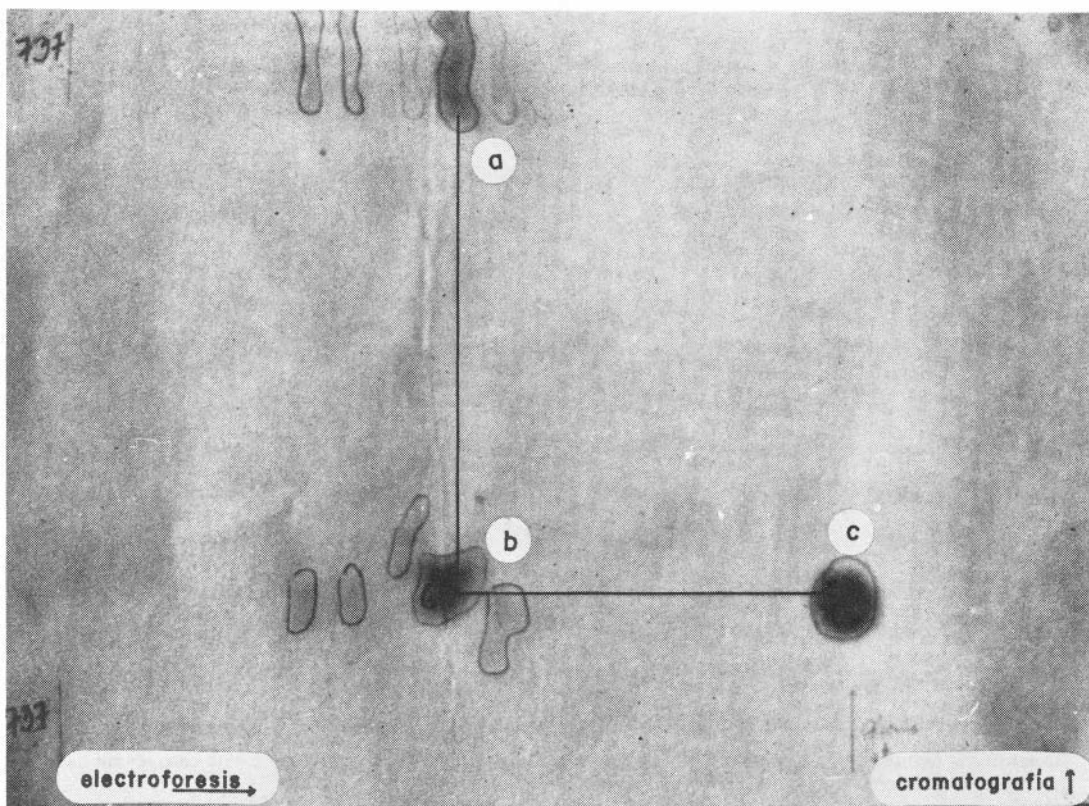


Fig. 3. Electro cromatografía de aminoácidos en la orina de un paciente con "Síndrome Cerebral Orgánico" y Epilepsia. a) Glicina por electroforesis de alto voltaje; b) Glicina por cromatografía en segunda dimensión; c) Estándar de glicina por cromatografía.

A. A. U. CISTINURIA HETEROZIGOTA
ORINA

J. A. M. HIPERGLICINURIA
ORINA

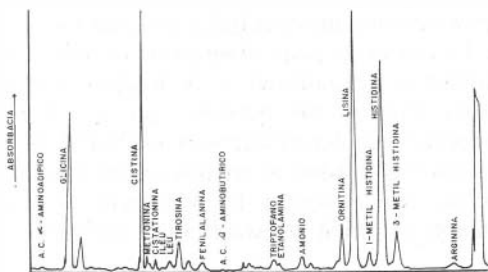


Fig. 4. Cromatografía en columna de aminoácidos mostrando excreción exagerada de cistina, lisina e histidina en la orina de un paciente con psicosis maníaco-depresiva, patrón que corresponde a la cistinuria heterocigota o incompletamente recesiva.

Otra forma de enfocar el estudio de estas alteraciones, supuestamente benignas, es considerar su posible asociación positiva o negativa, no necesariamente patológica, con otras enfer-

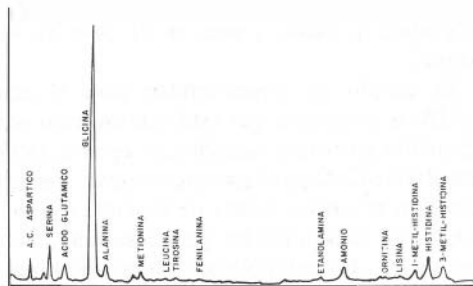


Fig. 5. Cromatografía en columna de aminoácidos, mostrando excreción urinaria exagerada de glicina. Obsérvese la desproporción con el pico de la histidina, hacia el extremo derecho del cromatograma.

medades más comunes. Para poder establecer esas posibles asociaciones, son necesarios estudios comparativos entre individuos con problemas y sujetos normales. No es frecuente en

CUADRO 2

Número de casos con aminoácidos aumentados en orina de 673 pacientes con trastornos mentales y 1147 escolares normales

Aminoácidos				
Electrocromatografía	Analizador de aminoácidos	Control		Trastorno
	N	1147	673	
Cistina	Cistina	0	1(0,15)	Cistinuria heterocigota*
Lisina	Lisina			o "recesiva incompleta"
Histidina	Histidina			
Glicina		9(0,78) [†]	5(0,74)	Hiper-glicinuria
p			>0,5	
	Glicina		4 ‡	

* La cistinuria completa comprende a la cistina y a los aminoácidos básicos, lisina, arginina y ornitina.

La cistinuria heterocigota, comprende a la cistina y la lisina. La histidina, presente en este caso, es un hallazgo frecuente pero no constante, en la forma heterocigota.

† Detectados por cromatografía unidimensional en papel.

‡ El total de casos es 5, uno no se estudió en el analizador de aminoácidos.

estudios transversales de tamizaje de ECM en grupos de "alto riesgo", el poder contar con un grupo control normal que sea comparable en términos de número, origen étnico, distribución geográfica y edad, como es el caso en este estudio.

El estado de hiperexcretor para el ácido B-AIB, se considera que está determinado genéticamente en forma autosómica recesiva, siendo una alteración supuestamente benigna. También han sido señaladas causas de hiperexcreción de B-AIB no determinadas genéticamente, como son los estados catabólicos o de ayuno (Scriver y Rosenberg, 1973).

Nuestras cifras de la proporción de hiperexcretor para el ácido B-AIB en el grupo control (Cuadro 1), son similares a las reportadas para la raza caucásica de 5-10%; en la raza mongoloide la frecuencia de hiperexcretores puede llegar hasta un 95% (Scriver y Rosenberg, 1973). En poblaciones mestizas, se ha encontrado una frecuencia de hiperexcretores de 14-41%, considerándose que la hiperexcreción de B-AIB es un indicador sensible del grado de

mezcla indígena-blanco en comunidades americanas (Lasker *et al.*, 1976). Estos resultados nos muestran la ausencia de mestizaje en Costa Rica, a través de un indicador bioquímico aparentemente muy confiable para este fin.

La diferencia entre el subgrupo de niños con problemas de audición y de lenguaje con el grupo control, en relación con un menor porcentaje de hiperexcretores de B-AIB entre los niños afectados, es estadísticamente significativa. Sin embargo, la relevancia de este hallazgo es difícil de establecer en este momento.

Existen reportes contradictorios acerca de una mayor frecuencia de hiperexcretores de B-AIB en el Síndrome de Down (Goodman *et al.*, 1964). Nosotros no encontramos diferencias comparando la frecuencia del estado de hiperexcretor para ese aminoácido en 50 niños con este síndrome y en el grupo control. Aunque sólo a dos de los niños en este estudio, que no presentaron hiperexcreción de B-AIB, se les había hecho cariotipo, las manifestaciones clínicas son tan características, que difícilmente

podría existir un error significativo al considerarlos a todos como portadores del Síndrome. Creemos que este simple hallazgo es fuerte evidencia contra la supuesta mayor frecuencia de hiperexcretores de B-AIB entre pacientes con Síndrome de Down.

La forma de definir el estado de hiperexcretor para B-AIB en términos de comparación con la alanina es aparentemente aceptada. En el caso de la hiperglicinuria, somos conscientes de que no estamos siguiendo ninguno de los criterios propuestos para definir el estado hiperexcretor para glicina, en términos cuantitativos y de aclaramiento endógeno (Scriver y Davies, 1965; Scriver, 1978). Más bien, estamos proponiendo que el método visual, comparando la glicina con el otro aminoácido presente en cantidades importantes en orina, la histidina, puede ser válido para estudiar este rasgo en poblaciones. De hecho, al comparar la frecuencia de hiperglicinurias en el grupo control con la frecuencia calculada por Hardy-Weinberg, para los heterocigotos de la iminoglicinuria, no existe diferencia significativa ($X^2 = 0,0025$ $p > 0,9$) en cuanto al porcentaje de heterocigotos "no silenciosos" esperado, de aproximadamente 1%, suponiendo una frecuencia de iminoglicinuria de 1:15.000 y una población homogénea (Scriver, 1978). En todo caso, los métodos cuantitativos para definir hiperglicinuria son más importantes para demostrar una hiperglicinuria no aparente, que para descartar un falso positivo (Scriver, 1968).

Aunque en ninguno de los casos con hiperglicinuria en el grupo II se determinó la glicina en plasma, es muy poco probable que a las edades estudiadas, y siendo niños educables, pueda tratarse de alguno de los casos conocidos de hiperglicinemia (Nyhan, 1978). Sin embargo, 3 de los 5 casos con hiperglicinuria en el grupo III tenían en común el diagnóstico de "Síndrome Cerebral Orgánico" y Epilepsia y otro el de Retardo Severo. Estos cuatro casos corresponden a los estudiados en el analizador de aminoácidos. Aunque un diagnóstico más preciso debe incluir la determinación de glicina en sangre, llama la atención que la frecuencia de hiperglicinurias en este grupo es igual a la del grupo control, lo que estaría en favor de una asociación casual (Cuadro 2).

Asimismo, suponemos que el caso de iminoglicinuria encontrado en este estudio corresponde al defecto tubular de transporte, iminoglicinuria familiar, sin poder descartar estric-

tamente la hiperprolinemia (Scriver y Rosenberg, 1973) ya que no se hizo determinación de prolina en plasma.

De acuerdo con lo anterior, proponemos que nuestro criterio para definir hiperglicinuria con la cromatografía unidimensional en papel es adecuado y además que todos los casos en este estudio corresponden al heterocigoto para la iminoglicinuria.

Es notable la diferencia significativamente mayor de casos de hiperglicinuria en niños con defectos visuales, con respecto al grupo testigo.

La diversidad de anomalías clínicas que acompañan a algunos casos de iminoglicinuria sugiere que la asociación es casual. Hasta donde conocemos, nunca se ha tratado de establecer alguna relación de problemas clínicos de cualquier tipo con la hiperglicinuria. En el presente estudio cuatro de los niños con defectos visuales e hiperglicinuria tenían el diagnóstico de retinosis pigmentaria y uno de toxoplasmosis. Sin embargo, la glicina ha sido propuesta como neurotransmisor en el sistema nervioso central (Guyton, 1979). Postulando que el proceso de transporte es esencial para el efecto fisiológico de este aminoácido, es razonable suponer que si el defecto tubular (Fig. 6) es compartido por algunas estructuras del sistema nervioso central, podría esperarse alguna relación con los trastornos retinianos.

En la cistinuria se ha encontrado que el intestino comparte el defecto de transporte del túbulo renal (Fig. 7). Por lo tanto, es interesante comentar que en el grupo de individuos con trastornos mentales, aparte de la hiperglicinuria, el único trastorno detectado fue un caso de cistinuria heterocigota (Bayley *et al.*, 1976), otro defecto de transporte cuyo estado homocigótico, la cistinuria completa, está supuestamente asociado con trastornos mentales (Scriver *et al.*, 1970). La deficiencia de estos aminoácidos a nivel celular podría contribuir de alguna manera a provocar las alteraciones patológicas.

En el caso de la cistinuria, estudios de la concentración de aminoácidos afectados en líquido cefalorraquídeo, pueden ayudar a probar esta hipótesis (Scriver *et al.*, 1970). Desafortunadamente, debido al estado de las vértebras en este paciente, la punción lumbar no tuvo éxito.

En todo caso, la ausencia o frecuencia menor de estos defectos de transporte en el grupo control, sugiere alguna posible relación con las

alteraciones patológicas presentes en los individuos afectados de los otros dos grupos.

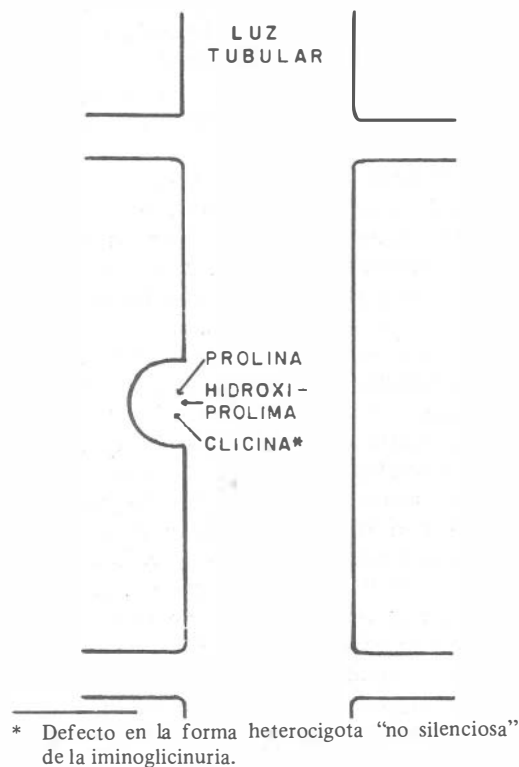
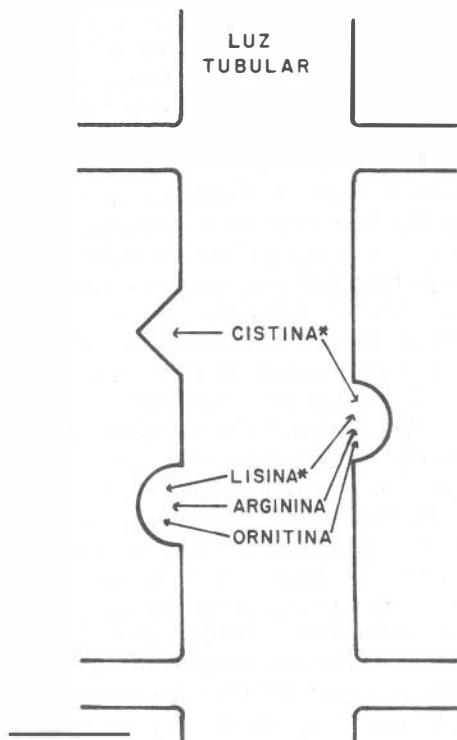


Fig. 6. Esquema ilustrando el sistema común de transporte para los iminoácidos y la glicina. La forma homocigota afecta a los tres aminoácidos. En el heterocigoto "no silencioso" sólo el transporte de la glicina está afectado.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Ramiro Barrantes, Catedrático de la Escuela de Biología, Universidad de Costa Rica, las valiosas discusiones y ayuda en los cálculos estadísticos. Asimismo, deseamos agradecer la ayuda técnica del Sr. Jorge Quirós y de la Enfermera Sra. Zulay de Hernández, a los Directores, Jefes de Departamento y otros funcionarios de los Centros de Educación Especial, por su amplia colaboración, con las disculpas por no poder nombrarlos a todos por falta de espacio, así como al Dr. Rodrigo Carballo M., Director del Hospital Nacional Psiquiátrico Chapuí por las amplias facilidades otorgadas.



* Defecto en la forma "incompletamente recesiva" de la cistinuria.

Fig. 7. Esquema ilustrando los sistemas de transporte para la cistina y los tres aminoácidos básicos. En la forma "incompletamente recesiva" sólo el transporte de la cistina y la lisina está afectado.

RESUMEN

Se estudiaron los patrones de excreción de aminoácidos urinarios en 1147 niños escolares normales y 1074 niños excepcionales con retardo mental (628), con problemas de audición y de lenguaje (332) y con defectos visuales (114), así como 673 pacientes con trastornos mentales.

Las técnicas empleadas incluyeron: pruebas químicas, cromatografía unidimensional en papel, electrocromatografía y cromatografía en columna.

Se encontró un caso de fenilcetonuria en una niña con retardo mental y en un hermano; un caso de iminoglicinuria en un niño con retardo mental y un caso de cistinuria heterocigota en un paciente con enfermedad maniaco-depresiva.

En los niños normales se encontró hiperecreción de ácido-B-aminoisobutírico (B-AIB) en 40 (4,88%) lo cual corresponde a lo esperado

para la raza caucásica, e hiperglicinuria en 9 (0,78%), correspondiendo a la frecuencia calculada para los heterocigotos "no silenciosos" de la iminoglicinuria ($X^2 = 0,0025$; $p > 0,9$).

Los niños con problemas de audición y de lenguaje, presentaron una frecuencia significativamente menor de hiperexcretadores para B-AIB, ($X^2 = 5,32$ $p < 0,025$) y los niños con defectos visuales, una frecuencia significativamente mayor de hiperglicinúricos ($X^2 = 9,19$; $p < 0,05$), ambos comparados con la frecuencia en el grupo testigo.

La supuesta mayor frecuencia de hiperexcretadores de B-AIB en niños con Síndrome de Down, aparentemente se descarta con este estudio.

Estos resultados sugieren alguna relación de los defectos de transporte en la membrana celular, con las alteraciones patológicas, en algunos de los casos objeto de este estudio.

REFERENCIAS

- Bayley, R.R., R.W. Carrell, & E.T. Shannon. 1976. Homozygous cystinuria and the oculo-cerebrorenal dystrophy of Lowe in the same family. *Arch. Dis. Child.*, 51:558-561.
- Céspedes, C. de, I. Santisteban, E. Rojas, & O. Ortiz. 1982. Detección de fenilcetonuria y otros errores congénitos del metabolismo en Centros de Educación Especial de Costa Rica. *Rev. Med. Hosp. Nal. Niños, Costa Rica* (en prensa).
- Childs, B. 1970. Sir Archibald Garrod's conception of chemical individuality: a modern appreciation. *N. Engl. J. Med.*, 282: 71-77.
- Efron, M.L., D. Young, H.W. Moser, & R.A. McCready. 1964. A simple chromatographic screening test for the detection of disorders of amino acid metabolism. A technique using whole blood or urine collected on filter paper. *New Engl. J. Med.*, 270:1378-1383.
- Goodman, H.O., J.S. King, & J.J. Thomas. 1964. Urinary excretion of beta-amino-isobutyric acid and taurine in mongolism. *Nature*, 204:650-652.
- Guyton, A.C. 1979. *Physiology of the Human Body*, 5th ed. Saunders. Philadelphia.
- Lasker, G.W., J. Mast, & R. Tashian. 1976. Beta aminoisobutyric acid (B-AIB) excretion in urine of residents of eight communities in the states of Michoacán and Oaxaca, México, *Amer. J. Phys. Anthropol.*, 30:133-136.
- Nyhan, W.L. 1978. Nonketotic hyperglycinemia, p. 518-527. *In* J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, & D.S. Fredrickson (eds.). *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill. New York.
- Procopis, P.G., & B. Turner. 1971. Iminoaciduria: a benign tubular defect. *J. Pediatr.*, 79:419-422.
- Scriver, C.R. 1968. Renal Tubular transport of proline, hydroxyproline and glycine. *J. Clin. Invest.*, 47:823-835.
- Scriver, C.R. 1978. Familial iminoglycinuria, p.1593-1606. *In* J.D. Stanbury, J.B. Wyngaarden, D.S. Fredrickson (eds.). *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill. New York.
- Scriver, C.R. 1980. Newborn and Genetic Screening: Opportunities for predictive Medicine, p. 297-306. *In* G. Burrow, J.M. Dussault (eds.). *Neonatal Thyroid Screening*. Raven. New York.
- Scriver, C.R., & E.D. Davies. 1965. Endogenous renal clearance rates of free amino acids in prepuberal children. *Pediatrics*, 36: 592-598.
- Scriver, C.R. & L.E. Rosenberg. 1973. *Amino acid metabolism and its disorders*. Saunders. Philadelphia.
- Shih, V.E. 1973. *Laboratory Techniques for the detection of hereditary metabolic disorders*. CRC. Cleveland.
- Thomas, G.H. & R. Howell. 1973. Selected screening tests for Genetic Metabolic Diseases. *Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago*.