

Hiperaminoaciduria en la intoxicación por el plomo

Por los Dres.:

JOSÉ R. JORDÁN,^(*) SANTIAGO VALDÉS MARTÍN,^(**)

YAMIL KOURÍ,^(***) DANIA FRESNEDA,^(****)

En la literatura pediátrica de nuestro país, no son frecuentes los reportes sobre intoxicación por el plomo. La mayoría de los casos publicados se refieren a inhalación por vía respiratoria o penetración por la piel del tóxico mediante la fundición del metal en pequeños talleres adjunto a la casa,^{1, 2, 3, 4} existiendo escasos reportes de ingestión del mismo.^{5, 6, 7}

Este hecho contrasta con lo señalado por casi todos los autores extranjeros que constatan la pica como el más importante y frecuente factor en el determinismo de esta intoxicación.^{8, 9, 10}

Son muy numerosos los trabajos publicados en la literatura mundial en relación con esta entidad, en los cuales se hace hincapié en la frecuencia de la misma en el niño, siendo capaz de producir la muerte o bien de causar graves daños al sistema nervioso.

El interés médico en este problema es cada vez mayor debido a que cada año se enriquece la literatura con un

creciente número de casos publicados.^{11, 48, 49, 50, 51, 52, 53}

Los factores etiológicos más frecuentes son aquellos ocasionados por la ingestión de pintura de las camas, juguetes, marcos de ventanas, etc. En algunos casos se ha encontrado como contenido promedio de las heces de 24 horas 44 mgms. de plomo, cifra que excede extraordinariamente la cantidad de dicho metal estimada como peligrosa en la industria.

Una exposición de tal intensidad es indudablemente un factor muy importante en la relativa frecuencia de la encefalopatía plúmbica en el niño en comparación con el adulto.¹⁰

El más importante factor causante de la pica es la alteración en las relaciones madre-hijo dando lugar a trastornos emocionales y a insatisfacción oral.⁸ En raras ocasiones se ha reportado esta entidad como causada por el uso de pezoneras conteniendo plomo.¹²

Travers y colaboradores¹³ reportaron seis casos de intoxicación por el plomo en niños de los cuales dos fallecieron. En estos casos se demostró que la afección se produjo al quemar cascos de acumuladores desechados y realizarse aspiración de vapores o contaminación con los restos de plomo de las cenizas.

(*) Profesor de Pediatría, Universidad de La Habana. Jefe de Clínica, Hospital Pedro Borrás.

(**) Profesor Auxiliar de Pediatría, Universidad de La Habana. Jefe de Clínica, Hospital Pedro Borrás.

(***) Jefe del Departamento de Investigaciones Endocrinológicas y Bioquímica, Hospital Fajardo.

(****) Ex-interno Hospital Pedro Borrás.

La intoxicación por este metal es más común en verano que en invierno¹⁴ debido probablemente a la mayor absorción del plomo a nivel del tubo digestivo favorecida por la vitamina "D" y en relación con los rayos ultravioletas. También se invoca para explicar este hecho la mayor incidencia de deshidratación y acidosis, secundaria a trastornos digestivos durante los meses de verano.

La absorción, distribución y almacenamiento del plomo en los tejidos han sido descritas en los clásicos trabajos de Aub¹⁵ y Kehoe.¹⁶

El plomo recién absorbido se distribuye primeramente en los tejidos blandos como difosfato de plomo, muy particularmente en el cerebro, pulmones, hígado, bazo, riñones y médula ósea; de aquí es transferido al hueso donde se almacena como trifosfato de plomo, casi insoluble.

El proceso se invierte en presencia de acidosis, en la cual el plomo se redistribuye en los tejidos blandos.

A nivel de la sangre y médula ósea la intoxicación por el plomo determina un tipo de anemia característico. Las alteraciones principales consisten en microcitosis, hipocromia, y punteado basófilo, acompañado de un número variable de reticulocitos.

Han habido dos diferentes puntos de vista en cuanto a la causa primitiva de este tipo de anemia. Aub y colaboradores¹⁶ hallaron cambios en la fragilidad osmótica de los eritrocitos después de la exposición *in vivo* e *in vitro* al plomo. Señaló que el efecto hemolítico directo sobre los eritrocitos circulantes era un factor importante a considerar.

Otros autores^{17, 18} opinan que el plomo produce su alteración hematológica principalmente sobre los precursores del eritrocito en la médula ósea y que los eritrocitos así generados son defectuosos, siendo eliminados de la circula-

ción por el bazo y por el S.R.E. en general. Además, estudios realizados por Eriksen¹⁹ *in vitro* sobre la síntesis del Heme indican que el plomo tiene un fuerte efecto inhibitorio sobre la formación del mismo debido a una disminución en la biosíntesis de las porfirinas. En ese sentido, Rubino²⁰ demostró que el plomo actúa en el metabolismo de las porfirinas bloqueando la constitución del fosfobilinógeno a expensas de dos moléculas de ácido alfa-aminolevúlico. Como resultado de estas alteraciones, se observa aumento de la excreción de las coproporfirinas, sobre todo la coproporfirina III.⁵⁴

Estudios realizados por Kaplan²¹ y más recientemente por Leikin²² sobre la eritrokinética de la anemia por la intoxicación por el plomo utilizando simultáneamente Fe 59 y Cr 51 y conteos para hallar la relación mieloide-eritroide de la médula ósea, han demostrado que en este proceso se combina una alteración hemolítica inicial y una hipoplasia eritroide en un segundo estadio.

Otro de los tejidos más comúnmente afectados en la intoxicación plúmbica es el S.N.C. y periférico y el túbulo renal, dando lugar a encefalopatía, neuropatía y síndrome de Fanconi-De Toni-Debre, respectivamente.²²

La intoxicación aguda por el plomo²³ es rara, y sigue a la ingestión accidental de sales de este metal (acetato o carbonato), o a la inhalación de gases que contienen plomo. Sobrevienen náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Pueden presentarse: parestesia aguda, dolor y debilidad muscular, y a veces una crisis hemolítica seguida de anemia y hemoglobinuria. Es frecuente la lesión renal. Puede sobrevenir la muerte por shock en dos o tres días.

La curación de la intoxicación aguda puede ir seguida de síntomas de intoxicación crónica.

La aparición de síntomas de intoxicación crónica por el plomo depende de ciertos factores, aparte de la velocidad o cuantía del transporte a partir del hueso e intestino a los tejidos blandos. Factores metabólicos, como la acidosis, pueden incrementar la solubilidad del plomo; defectos metabólicos básicos de los tejidos blandos pueden conducir a la acumulación excesiva del metal que no se produciría en otras circunstancias. Pueden desarrollarse síntomas de modo progresivo, comenzando por manifestaciones leves, hasta las características manifestaciones graves, o bien durante meses e incluso años, pueden observarse una serie de períodos en que síntomas ligeros alternan con remisiones asintomáticas.

En el niño de corta edad o lactante debido a la extrema vulnerabilidad del sistema nervioso central, un período relativamente breve de contacto con el plomo puede ir seguido de síntomas graves de encefalitis, incluso antes de que hayan tenido tiempo de producirse anemia, cólicos, neuritis periférica y otros síntomas más leves. Puede también desencadenarse encefalitis en un caso totalmente latente en virtud de la liberación de plomo de los huesos durante una infección intercurrente aguda o un trastorno metabólico.

Son síntomas destacados de naturaleza leve: debilidad, irritabilidad, pérdida de peso, vómitos al ingerir alimentos sólidos, anemia, palidez desproporcionada a la anemia, cefalea, dolor o cólicos abdominales, pérdida del apetito (particularmente para el desayuno) e insomnio. Los síntomas graves más característicos son los siguientes: incoordinación muscular, parálisis motora periférica de los músculos más corrientemente usados (flexores dorsales de los pies y muñecas) dolores articulares, hipertensión, bradicardia o variaciones en la frecuencia del pulso,

encefalopatía con diastasis de las suturas, convulsiones y papiledema.

La encefalopatía es más corriente en niños de corta edad y los cólicos abdominales intensos menos frecuentes en los niños que en los adultos.

Cuando se sospecha clínicamente la intoxicación por el plomo ésta puede confirmarse mediante las siguientes investigaciones:

- a) Hemograma, que demuestra: anemia microcítica hipocrómica,¹¹ con elevaciones del porcentaje de hematíes con punteado basófilo.
- b) Radiografía de huesos largos en que constataremos bandas radiodensas en zona provisional de calcificación de los mismos.
- c) Aumento de la excreción urinaria de las Coproporfirinas tipo III.⁵⁹
- d) Glucosuria²⁴ con glicemia normal y aminoaciduria.
- e) L.C.R.: hiperproteínoorraquia, hipertensión y ocasionalmente pleocitosis.
- f) Dosificación del plomo en sangre y orina, con niveles por encima de lo normal.^{26, 26A}
- g) Fluorescencia de los eritrocitos a la luz ultravioleta.²⁷
- h) Test diagnóstico del aumento de la excreción del plomo en orina después de la administración del EDTA.²⁸

Como hemos observado una casi absoluta ausencia de publicaciones sobre esta entidad en nuestra literatura en los últimos diez años, el objeto de este trabajo es llamar la atención al pediatra de la relativa frecuencia que este tipo de intoxicación sigue teniendo en nuestro país, y al propio tiempo reportar el hallazgo de hiperaminoaciduria como evidencia del daño tubular renal que se produce en estos casos.

CUADRO No. 1

CASO	SINTOMAS	Pb. Orina gammas/ ml.	Cromato- grafía urinaria	Copropor- firina en orina	RX huesos	Química sanguínea (mg. x 100 ml.)				An. microci hipoc. Pan.	Basófilo
						Calcio	Fósforo	Fosf. alcalina	Basófilo		
Nº 1 (JVA) 3½ años Hermano	Exp. Pb. Asintomático	0.50	-	+	N	9.8	4.13	5.62		+	
Nº 2 (HCA) 11 años Primo	Exp. Pb. Asintomático	0.27	N	++	N	10.0	4.18	5.24		+	
Nº 3 (DCA) 12 años Primo	Cefaleas Dolor óseo Mareos	0.25	HAA	+	N	9.5	4.56	4.5		+	
Nº 4 (NAM) 13 años Prima	Náuseas Cefaleas Dolor ocul. Mareos	0.60	N	++	N	10.0	4.22	5.20		0	
Nº 5 (AAM) 14 años Primo	Cefalea Dolores óseos Ribete dent.	0.28	N	++	N	10.5	4.42	5.30		0	
Nº 6 (GYA) 6 meses caso.	Encef. Pb. Convulsiones	0.30	N	+	Bandas de metal pesado	11.0	5.07	5.29		++	
Nº 7 (DAM) Madre	Cefaleas Col. Náusea	0.30	N	-	-	-	-	-		0	
Nº 8 (JVG) Padre	Cefalea. Cólico	0.81	N	-	-	-	-	-		0	
Nº 9 (ZMM) Tía	Cólico. Cefalea Dolores óseos	0.248	N	-	-	-	-	-		0	
Nº 10 (PAN) Tío	Cefalea. Cólico Diarreas. Mareos	0.238	N	-	-	-	-	-		+	

CLAVE DE SIGNOS: (N): Normal. (-): No se realizó. (0): Negativa.

Material y métodos

El material clínico del presente trabajo está constituido por diez casos comprobados de intoxicación por el plomo, seis niños y cuatro adultos, pertenecientes a una misma familia, habitando el mismo domicilio. El origen de la intoxicación para todos los casos consistió en la inhalación de vapores de plomo por dedicarse el padre de los niños a fundir ese metal en el interior de la casa donde convivían.

Siguiendo a Chisolm y Harrison¹⁰ nuestros diez casos fueron clasificados de la manera siguiente:

Grupo I: Expuestos al plomo, asintomáticos y con investigaciones normales: ningún caso.

Grupo II: Asintomáticos, con aumento del plomo en sangre y orina y con alteraciones radiológicas: dos casos.

Grupo III: Signos clínicos y de laboratorio de intoxicación por el plomo pero sin encefalopatía: siete casos.

Grupo IV: Encefalopatía plúmbica ligera: un caso.

Grupo V: Encefalopatía plúmbica severa: ningún caso.

Las edades de los seis niños reportados oscilaron entre seis meses y catorce años. La encefalopatía plúmbica tuvo lugar en el niño de seis meses de edad. Las edades de los adultos oscilaron entre veinte y nueve y cuarenta años.

Método de estudio. Se realizó:

- 1.—Hemograma buscando anemia microcítica, hipocrómica y punteado basófilo.
- 2.—Examen radiológico de huesos largos en los niños, investigando bandas de plomo en la metafisis.

3.—Coproporfirinas en orina mediante la reacción cualitativa descrita por Watson.

4.—Examen de orina investigando glicosuria.



FIG. 1. Cromatografía descendente: usando los solventes alcohol isopropílico: acético: agua, 70:15:15, donde se observa a la derecha(1), la separación de los aminoácidos en una orina normal y a la izquierda(2) la orina del caso 3 donde se observa una gran concentración general de los aminoácidos excretados.

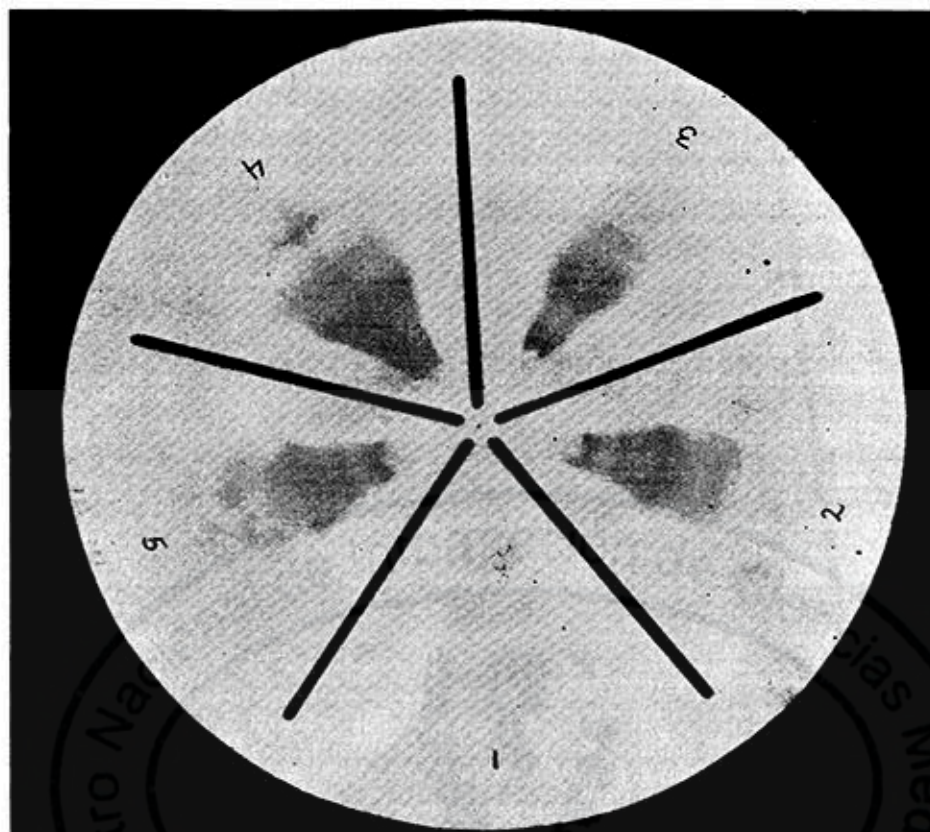


FIG. 2. Cromatografía circular: usando los solventes etanol, acético, agua, 80:5:15, donde se observa en 1, 2, 3 y 5 separación de aminoácidos en casos normales y en 4 la hiperaminoaciduria del caso No. 3.

- 5.—Determinación de la excreción de aminoácidos en orina de 24 horas, por el método de cromatografía en papel bidimensional descendente y circular^{45, 46, 47, 55, 56, 57, 58} (ver figuras 1, 2, 3 y 4).
- 6.—Dosificación de plomo en orina con un método espectrofotométrico empleando la reacción del Dithizone según Bessman y Layne,²⁴ basado en el método original de Fischer.²⁵ Tomamos como límite superior normal una excreción de 0.08 Gammas/ml. de plomo en orina.²⁶

Los resultados finales de estas inves-

tigaciones se relacionan en la tabla número 1.

El caso que motivó el estudio de la intoxicación por el plomo en el medio familiar fue la niña GVM de seis meses de edad que ingresó en la Sala "L" del Hospital Infantil Pedro Borrás, el día 17 de Diciembre de 1961 con historia de fiebre y convulsiones.

HISTORIA CLINICA

Nombre: Griselda Valdés de Armas.
Edad: 6 meses. Raza: Blanca.

Ingreso: 17-XII-61.

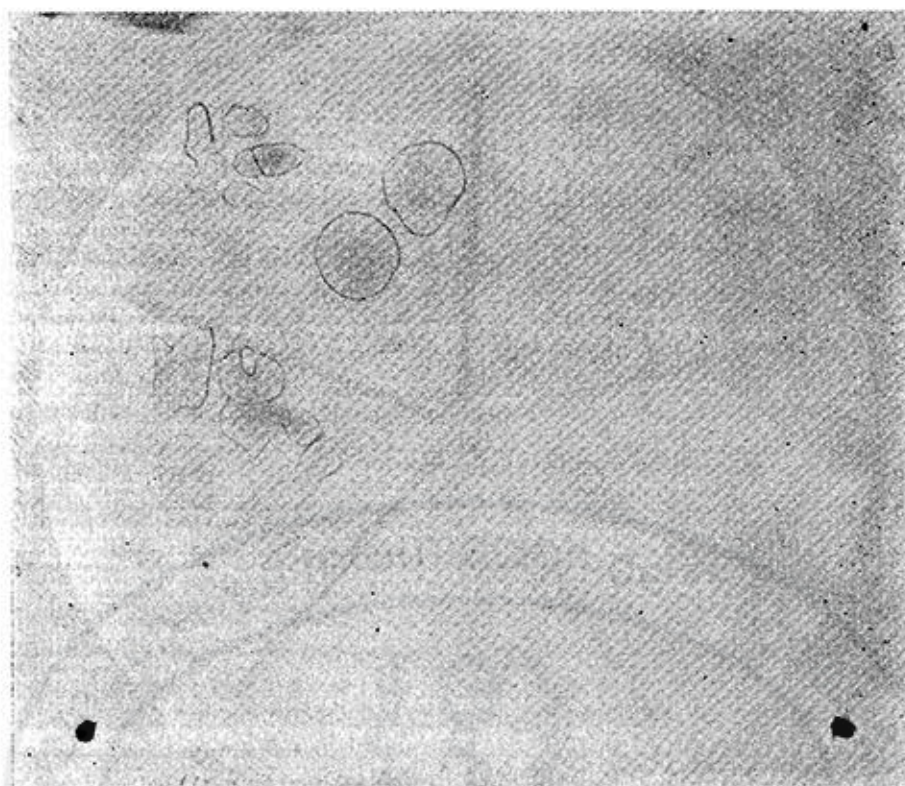


Fig. 3. Cromatografía bidimensional: usando en la primera dirección butanol: acético: agua, 169:40:20, y en la segunda dirección Fenol al 80% donde se observa la separación de los aminoácidos en concentraciones normales.

Antecedentes patológicos familiares:

Madre diabética y asmática. No se reportan antecedentes epilépticos.

Dos hermanos padecen de bronquitis asmática.

El padre trabaja con plomo; refiriéndose que desde hace años dicho material es conducido a la casa para ser fundido, diseminándose los vapores en la misma, siendo inhalados por sus ocupantes.

Antecedentes prenatales, natales y postnatales:

Embarazo: vómitos e ingresó en los dos últimos meses de gestación por pérdidas y dilatación.

Parto: a término, eutócico, circular doble en el cuello.

Postnat.: llanto demorado. Resto normal.

Desarrollo psicomotor:

Sostuvo la cabeza a los dos meses.

Se sostiene sentada desde los cinco meses.

Tiende a asir los objetos con empleo radio palmar.

Transfiere un objeto de una mano a la otra.

Vocaliza durante el llanto.

Emite sonidos polisilábicos.

Conduce el pie hasta la boca.

Alimentación: Leche materna, puré de malanga y calabaza.

Motivo de ingreso: Convulsiones y fiebre.

H.E.A.: Con antecedentes desde hace dos días de catarro y fiebre hasta de

de 38°C, se inician convulsiones y movimientos rítmicos de la boca hacia el lado derecho, extendiéndose a todo el hemicuerpo derecho con desviación ocular conjugada hacia el mismo lado. La crisis tuvo una duración aproximada de unas 3 a 4 horas.

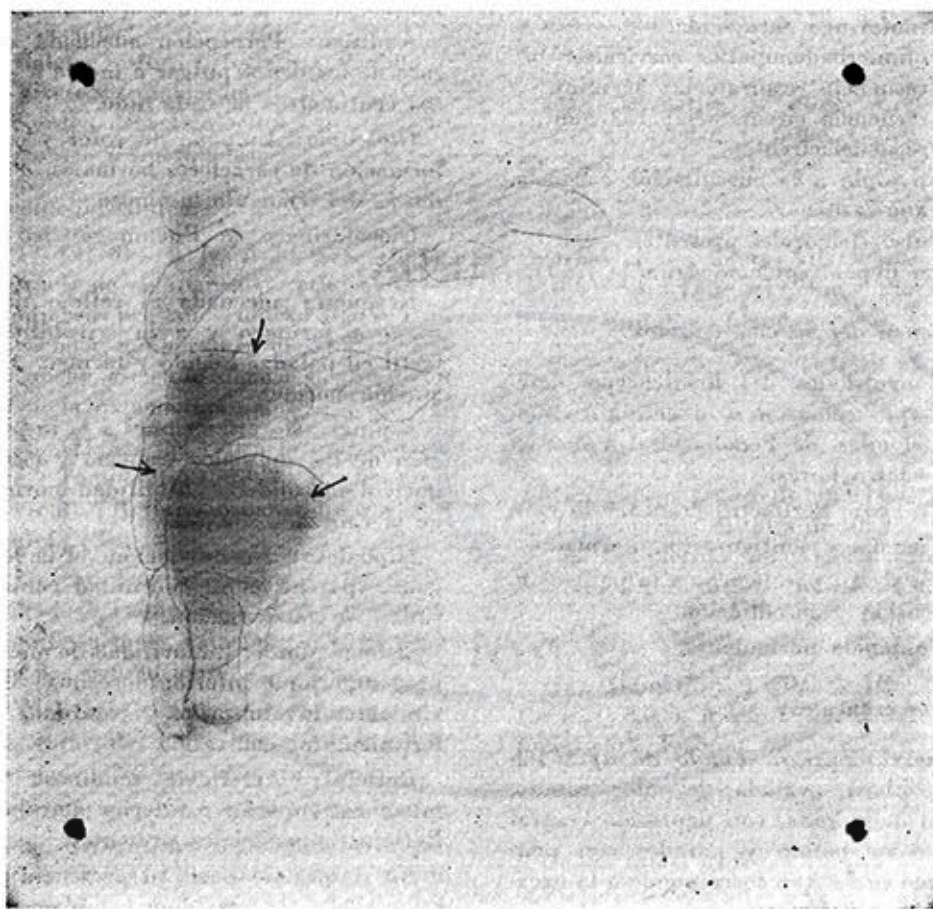


FIG. 4. Cromatografía bidimensional: usando como solvente en la primera dirección butanol: acético: agua, 160:40:20 y en la segunda dirección Fenol al 80%, donde se observa el aumento de lisina, cistina, leucina, triptófano y otros aminoácidos en menor cantidad.

39 y 40°C comprobada termométricamente y la cual cedió a la administración de antipiréticos (Mejoral), en esta mañana, durante el trayecto hacia el Cuerpo de Guardia y con temperatura

En el Cuerpo de Guardia se le administró:

50 mlgs. de Fenobarbital.

Oxígeno.

Eter.

Examen físico:

Niña eutrófica de seis meses de edad, apirética, con buena hidratación, mucosas normocoloreadas y piel de coloración amarillenta, probablemente por exceso de carotenos en la dieta.

Peso: 16 lbs. 12 onz. Talla: 70 cms.
Pc.: 45 cms. Pt.: 46 cms. Pa.: 47 cms.

Rinofaringe enrojecida.

Polimicroadenopatías cervicales.

Frecuencia respiratoria: 36/mint.

Frecuencia circulatoria: 152/mint.

Frecuenciacirculato

No soplo a la auscultación cardíaca.

Taquicardia.

Pulsos femorales presentes.

No hepatoesplenomegalia.

Examen del Sistema Nervioso:

Convulsiones del hemicuerpo derecho que cedieron a la administración de 50 mlgs. de Fenobarbital y éter, a las cuatro horas.

Cráneo: Perímetro craneal: 45 cms.

Tamaño y configuración normales.

No signos patológicos a la palpación, percusión y auscultación.

Fontanela normotensa.

Pares craneales:

Nervio óptico: Fondo de ojo: Pápila plana, ovalada de color rosado, bien delimitada, con depresión central de color pálido y paredes con pendiente suave que corresponde a la excavación fisiológica. Vasos de tamaño, forma y configuración normales. Relación del diámetro A/V: 2/3.

Motor ocular común, Patético y Motor ocular externo:

Pupilas de tamaño y forma normales. Reflejo pupilar a la luz directa y reflejo consensual de respuesta adecuada. No parálisis oculares. Nistagmus horizontal.

Trigémino: Respuesta adecuada del reflejo corneal al roce con un algodón, y a la exploración de la sensibilidad de las cavidades bucal y nasal al roce con un alfiler. No desviación de la mandíbula.

Facial: No desviación de la comisura labial. No alteraciones de la motilidad facial detectable al llanto.

Auditivo: Percepción adecuada del roce de los dedos pulgar e índice a pocos centímetros de cada oído.

Otoscopía: tímpano de color y conformación de caracteres normales. Presencia del triángulo luminoso.

Glosofaríngeo y Pnemocgástrico o Vago:

Respuesta adecuada al reflejo nauseoso o faríngeo y a la sensibilidad táctil en paladar blando y faringe. Deglución normal.

Espinal: No alteraciones a la inspección de los músculos trapecio y esternocleidomastoideo. Motilidad normal de la cabeza.

Hipogloso: No desviación de la lengua. Aparentemente motilidad conservada. No fasciculación.

Sistema Motor: Inmovilidad de miembros superior e inferior derechos. Movimientos involuntarios y continuos de los miembros contrarios.

Reflejos: Arreflexia tendinosa de miembros superior e inferior derechos. Reflejos superficiales presentes.

No rigidez de nuca, ni presencia de otros signos de irritación meníngea.

Sensorio: semi-obnubilado.

Exámenes complementarios realizados:

Hemograma.

Investigación de punteado basófilo.

Orina.

Investigación de glicosuria.

Eritrosedimentación.

Kahn y Meinicke.

Heces fecales.

Examen químico y bacteriológico de L. C. R.

Placa de cráneo y de huesos largos.

Dosificación de plomo en orina.

Cromatografía de aminoácidos en orina.

Coproporfirinas.

Glicemia.

Calcio, fósforo y fosfatasa alcalina.

Electroencefalograma.

Conteo de reticulocitos.

Conteo de plaquetas.

Evolución clínica:

17/XII/61: A las 5:30 p.m. (horas después de su ingreso), reflejos osteotendinosos presentes, mueve algo el lado derecho y temperatura de 37.2°C. Por la noche asciende a 38.4°C. Se mantiene la oxigenoterapia.

18/XII/61: Se retira la oxigenoterapia. Temperatura de 38°C. Sensorio presente. Reflejos osteotendinosos presentes.

Movimientos frecuentes de las extremidades. Taquicardia. F.C.: 160/mint. Manifestaciones catarrales. No se repiten las convulsiones.

19/XII/61: Apirética. Manifestaciones catarrales F.C.: 128/mint. Sensorio presente. No convulsiones.

20/XII/61: No fiebre. Bien hidratada. Cardioresp. negativo a la auscultación F.C.: 140/mint. Buen estado general.

Permanece bien hasta el día 23 de diciembre en que es dada de alta. Durante este tiempo no se repiten las convulsiones.

Enero 3/62: Reingresa para completarse el estudio clínico y de laboratorio. Durante su estancia hospitalaria permanece apirética, bien hidratada y no se registran convulsiones.

Sólo se reporta un episodio diarreico de un día de duración y que fue rápidamente controlado. La niña es dada de alta el día 6 de Enero, para continuar chequeándose por Consulta Externa.

L.C.R.: Cels.: 7.5×mm³ Ling. Pandy (++) . Ross-Jonen (+) . Alb. 0.31 g/mil. Glucosa 50 ml.%. Clor. 750 ml.%.
Hematies × mmc. 4,750,000.
Hb. 85%. Leuco. × mmc. 14,000. Seg. 60. Stab. 2. Linf. 34. Eosi. 1. Mono. 3.

Hg.: Hematies × mmc. 4,750,000.
Hb. 85%. Leuco. × mmc. 14,000. Seg. 60. Stab. 2. Linf. 34. Eosi. 1. Mono. 3.

Kahn y Meinicke: Negativos.

Orina: Reac. ácida Alb. trazas. Hematies: no Leuc. 12/mm. Píocitos: 8 mm. Epitelios: planos escasos.

Eritrosedimentación: 1ª hora 13 mm.

Rx.: Silla turca normal. No calcificaciones.

Rx: Cierta grado de esclerosis ósea en las metafisis distales de ambos huesos de las piernas, en relación con intoxicación por metales pesados.

E.E.G.: Normal.

Hg: Hematies: 4,100,000, Hb. 78%, Leuco.: 8,000, Segm.: 65. Linf.: 32, Mono.: 0.2, Eosinof. 00.

Punteado basófilo: 4.5%.

Kahn y Meinicke: Negativos.

Calcio total: 11.0.

Fósforo inorgánico: 5.07.

Fosfatasa alcalina: 5.29.

Glucosa: 80.

Coproporfirinas en orinas: Negativas.

Conteo de plaquetas: 270,000.

Conteo de reticulocitos: 2.5%.

Cromatografía de aminoácidos en orina: Excreción normal.

Dosificación de plomo en orina: 0.30 gammas por ml. de orina.

COMENTARIOS

Los trastornos en la función renal han sido descritos desde hace mucho tiempo en la intoxicación por el plomo.

Blackman, en 1936³⁰ describió en detalle los hallazgos microscópicos en el riñón de niños intoxicados por el plomo. La lesión fue localizada en el asa de Henle, y a nivel del túbulo contorneado proximal.

En 1938, Caffey,³¹ describió un caso de raquitismo renal asociado a una intoxicación por el plomo en un niño. Thoenen³², usando métodos histoquímicos en ratas, constató marcada reducción de la actividad de la fosfatasa alcalina en el túbulo proximal, que es considerado el sitio donde se reabsorben la glucosa, los fosfatos y los aminoácidos.

Beaver³³ describió al microscopio electrónico las alteraciones renales en el curso de la intoxicación plúmbica, mediante experiencia realizada en ratas albinas. Localizó la lesión a nivel de las células del túbulo proximal siendo una de las alteraciones más constantes la presencia de inclusiones intranucleares. Estos cuerpos son característicos de intoxicación por el plomo y algunos autores consideran su presencia como patognomónica. No se reportaron cambios en el glomérulo o la membrana basal. La inclusión aparece como una densidad entre el nucléolo y la membrana nuclear. También constató alteraciones degenerativas a nivel del citoplasma.

Henderson en una serie de publicaciones^{34, 35, 36}, señala la posibilidad de que la intoxicación por el plomo en el niño es capaz de producir nefrosclerosis que los lleva a la muerte en la edad adulta.

Estos casos han sido reportados en Queensland, Australia, y se deben a la contaminación de los niños con el plomo contenido en la pintura blanca uti-

lizada en la fachada de las casas. La mayoría de estos casos ocurrieron entre 1880 y 1920. Muchos, según reportó Henderson, murieron de nefritis crónica o enfermedad vascular renal; algunos aunque vivos, padecen de hipertensión y albuminuria.

Como expresión del daño renal tubular se ha reportado aminoaciduria en la intoxicación por el plomo^{37, 38, 39}, y en trabajadores de industrias expuestos al Uranio, Mercurio, Cadmio^{40, 41} y Lysol.⁴² El primer trabajo sobre la presencia de aminoaciduria por la intoxicación de este metal se debe a Wilson en 1953.³⁷

Chisolm reportó en 1955⁴³ un caso de intoxicación por el plomo que presentó raquitismo, aminoaciduria, glicosuria e hipofosfatemia con una relativa hipofosfatemia. Recientemente, Chisolm⁴⁴ estudió 23 niños intoxicados por el plomo encontrando en nueve de ellos la tríada del llamado síndrome de Fanconi, consistente en aminoaciduria, glicosuria e hipofosfatemia.

Este cuadro se observó con más frecuencia en pacientes con manifestaciones clínicas severas de la enfermedad. El patrón de aminoaciduria que se observa en la intoxicación por el plomo se asemeja al encontrado en el raquitismo por déficit de vitamina D, en la cistinosis, hiperparatiroidismo con nefrocalcinosis, acidosis renal tubular congénita, y el síndrome de Fanconi de patogenia desconocida. En todos estos casos se observa una aminoaciduria renal generalizada en la cual la reabsorción de todos los aminoácidos por las células del túbulo renal proximal está uniformemente dañada. Ello sugiere que algún mecanismo del túbulo renal común y esencial para la reabsorción de todos los aminoácidos se halla afectado en las seis enfermedades. Esto confirma el concepto de que el "síndrome de Fanconi" representa una

respuesta inespecífica a una serie variada de defectos genéticos y adquiridos que determinan un daño a la función tubular.

El hallazgo de la tríada de Fanconi en enfermedades de distinta etiología demuestra que existe una interrelación entre los mecanismos tubulares renales que determinan la reabsorción del fósforo, glucosa, y los aminoácidos.

La presencia de fructosuria y citraturia en los casos reportados por Chisolm coloca a la intoxicación por el plomo en lugar aparte de las otras entidades que producen un síndrome de Fanconi. Parece probable que la intoxicación por el plomo produzca un daño celular adicional en otras áreas de la célula del túbulo dando por resultado la fructosuria y citraturia señaladas.

La cromatografía demuestra que el tóxico puede aumentar la excreción de todos los aminoácidos, pero más particularmente de aquellos que en condiciones normales se excretan en mayor cantidad, debido a que sus mecanismos reabsortivos son menos eficientes. Aquellos que sus mecanismos reabsortivos son más eficientes están siempre presentes en menor cantidad y ellos son los que regresan más rápidamente a sus concentraciones normales. Sin embargo, en las intoxicaciones graves, todos los aminoácidos pueden encontrarse en altas cantidades en la orina.

Los aminoácidos que se excretan en mayor cuantía son: Lisina, Glicina, Glutamina, Serina, Alanina, Histidina y Treonina. En las intoxicaciones más graves se encuentran también aumentados en cantidad apreciable Metionina, Valina, Leucina, Prolina, Hidroxiprolina, Fenilalanina y otros.

De acuerdo con el número de aminoácidos cuya excreción está aumentada, la aminoaciduria puede ser *ligera* si su

número es de tres a seis; *moderada* si de siete a diez; *intensa* si más de diez. En los casos graves pueden llegarse a eliminar más de 17-19 aminoácidos en cantidades patológicas.

Se desconoce por qué mecanismo el plomo altera la reabsorción de dichos aminoácidos pero es muy probable que inhiba algún mecanismo tubular común a la reabsorción de los mismos.

La aminoaciduria marcada generalmente va acompañada de encefalopatía mediana o intensa, pero no sólo acompaña casos graves ya que pueden coexistir aminoaciduria moderada o ligera sin encefalitis o signos graves de saturnismo. De la misma manera, los casos intensos generalmente van acompañados de aumento de sustancias reductoras en orina y de fosfaturia. Estas alteraciones del túbulo renal son reversibles, desapareciendo rápidamente con el tratamiento en un período máximo de ocho semanas. De los diez casos reportados, en nueve se realizó estudio de la excreción de aminoácidos en la orina, por métodos de cromatografía bidimensional y circular. Como la mayoría de nuestros pacientes exhibían una intoxicación de grado ligero, sólo en uno de los nueve casos estudiados se encontró una hiperaminoaciduria en el cromatograma urinario, a pesar de que todos mostraron cantidades anormales de plomo en la orina (más de 80 microgramos/L.) (0.08 gammas por ml.).

En el paciente DCA (caso No. 3) portador de una hiperaminoaciduria, se constató un aumento global en la eliminación de alfa-aminoácidos y en particular de lisina, cistina, triptófano y leucina. (Ver figuras 1, 2, 3 y 4.) En la orina se encontró una cifra de plomo de 0.25 Gammas/ml., con una reacción positiva a las coproporfirinas, anemia hipocrómica y punteado basófilo en los hematíes y cifras normales de calcio.

fósforo y fosfatasa en el suero. Este niño mostraba entre sus manifestaciones clínicas más importantes: cefalea, dolores en las extremidades inferiores, mareos y náuseas.

Llama la atención que este caso, catalogable como una aminoaciduria ligera, mostraba en la orina la presencia de leucina, señalada por Chisolm como presente solo en las aminoacidurias intensas.

Por otra parte, el caso No. 6 GVA de seis meses que ingresó con síntomas de encefalopatía plúmbica, diagnosticado como intoxicación severa desde el punto de vista de sus manifestaciones clínicas, mostró un cromatograma urinario normal a pesar de una excreción de plomo del orden de 0.30 gammas/m/ en orina. Este hecho demuestra lo señalado por Chisolm en el sentido de que no existe una correlación exacta entre la gravedad de la intoxicación y la intensidad de la hiperaminoaciduria.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

Se realiza una revisión de la literatura médica nacional e internacional en relación con la intoxicación por el plomo en el niño.

Se analiza la etiología, patogenia, manifestaciones clínicas y diagnóstico de la misma.

Reportamos diez casos de intoxicación por el plomo debido a inhalación de vapores del metal al ser fundidos en el propio domicilio de los pacientes.

Señalamos la importancia del daño tubular renal en esta entidad. En nueve pacientes se estudió la excreción de aminoácidos por cromatografía urinaria.

Se reporta un caso de hiperaminoaciduria con aumento global de eliminación de alfa-aminoácidos y particularmente de lisina, cistina, triptófano y leucina.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Domestic and international medical literature regarding lead intoxication in children is reviewed. Special emphasis is made in etiology, pathophysiology, symptoms and diagnosis.

We report on ten cases of lead intoxication due to inhalation of lead fumes in the household.

We point out the importance of tubular renal damage in this condition. In nine of the ten patients urinary amino-acid chromatography was done. We report the finding of one case of hiperaminoaciduria with generalized aminoaciduria, and particularly, increased excretion of lysine, cystine, triptophane and leucine.

RESUME ET CONCLUSIONS

On y fait une révision de la littérature mondiale sur l'intoxication par le plomb chez l'enfant.

On y analyse l'étiologie et la pathogénie, les manifestations cliniques et le diagnostic de cette intoxication.

Les auteurs rapportent dix cas d'intoxication par le plomb due à l'inhalation de vapeurs de ce métal qui était fondu dans les maisons des patients.

On y souligne l'importance des dégâts des tubules rénales dans cette entité.

Chez neuf patients on a étudié l'excrétion d'aminoacydes par chromatographie urinaire.

On y rapporte un cas d'hyperaminoacidurie avec augmentation globale de l'élimination d'alfa-aminoacydes et spécialement de lysine, cysteine, tryptophane et leucine.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Vilá, B.*: Saturnismo en un niño de cinco años. *Bol. Soc. Cub. Pedit.*, 1: 45-58, 1929.
- 2.—*Sánchez Santiago, B. y Pereiras, R.*: Estudio clínico y radiológico de la intoxicación por el plomo. *Bol. Soc. Cub. Pediatría*, 10: 611, 1938.
- 3.—*Cardelle, G.; Borges, F.; Mata Latín, A.*: Encefalitis plúmbica. Observación Clínica. *Arch. Med. Inf.*, 9: 54-65, 1940.
- 4.—*Martí, A.; Borbolla, L.; Costales, F.*: Intoxicación por el plomo. Reporte de un caso de encefalitis plúmbica en el niño. *Arch. Hosp. Univers.*, 6: 97, 1954.
- 5.—*Mus Portuondo, Caridad*: Intoxicación plúmbica en un lactante. *Arch. Med. Inf.*, 14: 209-215, 1945.
- 6.—*Borges Hernández, F. y Barreras Areu, L.*: Intoxicación por el plomo en un lactante. Caso clínico. *Arch. Med. Inf.*, 15: 131-144, 1945.
- 7.—*Govantes, Jesús*: Saturnismo crónico. *Bol. Soc. Cub. Pedit.*, 1: 16, 1940.
- 8.—*Millican, F. K.; Laurie, R. S. and Layman, E. M.*: Emotional factors in etiology and treatment of lead poisoning: Study of pica in children. *Am. J. Dis. Child.*, 91: 144-149, 1956.
- 9.—*Cohen, G. J. y Ahrens, W.*: Chronic lead poisoning. Review of seven year's experience at Children Hospital, District of Columbia. *J. Pediatr.*, 54: 271-284, Marzo 1959.
- 10.—*Chisholm, J. y Harrison, H. E.*: Exposure of children to lead. *Pediatrics*, 18: 943-958, December, 1956.
- 11.—*Byers, R. K.*: Lead poisoning. 23: 585-613, *Pediatrics*, Marzo 1959.
- 12.—*Garofalo, E.; Mastella, G.*: Chronic saturnism in infants caused by the use of lead nipple shields. *Minerva Pedit.*, 14: 1297-1310, Nov. 17, 1962.
- 13.—*Travers, E., Rendle-Short, J., Harvey, C. C.*: Rotherham Lead poisoning outbreak. *Lancet*, 2: 113-116, Julio, 1956.
- 14.—*de Mello, R. P.*: Effects of light on urinary coproporphyrin excretion in lead poisoned rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 76: 823, 1951.
- 15.—*Aub, J. C. et al.*: Lead poisoning. *Medicine*, 4: 1, 1925.
- 16.—*Kehoe, R. A.*: Lead absorption and excretion in relation to the diagnosis of lead poisoning. *J. Indust. Hyg.*, 15: 320, 1933.
- 17.—*McFadzean, A. T. S. and Davis, L. J.*: On the nature and significance of stippling in lead poisoning, with reference to the effect of splenectomy. *Quart. J. Med.*, 18: 57, 1949.
- 18.—*Pierre, R.*: The effects of splenectomy and reticuloendothelial blockade on the anemia of lead poisoning on the guinea pig. *J. Path. Bact.*, 64: 211, 1952.
- 19.—*Eriksen, L.*: Lead intoxication: the effects of lead on the in vitro biosynthesis of heme and erythrocyte porphyrin. *Scand. J. Clin. Lab. Index.*, 7: 801, 1955.
- 20.—*Rubino, G. F.*: The role of lead in porphyrin metabolism. *Pan Minerva Med.*, 4: 340-344, 1962 (Jul-Ag).
- 21.—*Kaplan, E.*: The anemia of lead poisoning. *A. J. Dis. Child.* 88:808, 1954.
- 22.—*Leikin, S. and Eng. Gloria*: Erythrokinetic studies of the anemia of lead poisoning. *Pediatrics*, 31:996, Jun. 1963.
- 23.—*Roxburg, R. C., and Hass, L.*: Diagnostic importance of glucosuria in lead poisoning in childhood.
- 24.—*Bessman, H. and Layne, J.*: *J. Lab. Clin. Med.*, 45:159, 1955.
- 25.—*Anderson, J. A.*: Lead poisoning. Nelson's Textbook of Pediatrics paginas 1375-1378. Seventh Edition. W. B. Saunders. Co. Philadelphia, 1959.
- 26.—*Fischer, H.*: Über den Nachweis von Schwermetallen mit Hilfe von "Dithizone." *Ztschr. Angewandte Chemie.*, 42:1025, 1929.
- 27.—*Whitaker, J. A. y Vietti, T.*: Fluorescence of the erythrocytes in lead poisoning in children: an aid to rapid diagnosis. *Pediatrics*, 24:734-738, 1959.
- 28.—*Whitaker, J. A., Austin, W. y Nelson J. D.*: Edathamil Calcium Disodium (Versenate) diagnostic test for lead poisoning *Pediatrics*, 29:384-388, Marzo 1962.
- 29.—*Bilderback, J. B.*: Lead poisoning en tratado de pediatria de Waldo E. Nelson, página 1375-1378. Séptima edición (en inglés) W. B. Saunders Co. 1959.
- 30.—*Blackman, S. S. Jr.*: Intranuclear inclusion bodies in the kidney and liver caused by lead poisoning. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 58:384, 1936.
- 31.—*Caffey, J.*: Lead poisoning associated with active rickets: Report of a case with absence of lead lines in keleton. *Am. J. Dis. Child.*, 55:798, 1938.
- 32.—*Thoelen, H.; Richterich, R.; Pletscher, A. and Staub, H.*: Über des Verhalten von amino-sauren und fermenten bei Schwer metallvergiftungen. I. Die experimentelle akute und subakute Bleivergiftung. *Arch. Exper. Path u Pharmakol.*, 215:389, 1952.
- 33.—*Beaver, D. L.*: The ultrastructure of the kidney in lead intoxication with particular reference intranuclear inclusions. *Am. J. Path.*, 39:295-202, 1961.
- 34.—*Henderson, D. A.*: A follow up of cases of plumbism in children. *Australasian Am. Med.*, 3:219-1954.
- 35.—*Henderson, D. A.*: Chronic nephritis in Queensland. *Australasian Ann. Med.*, 4: 163, 1955.

- 36.—Henderson, D. A.; Inglis, J. A.: The lead content of bone in chronic Bright's disease. *Australasian Ann. Med.*, 6:145, 1957.
- 37.—Wilson, V. K.; Thompson, M. L. y Dent, C. E.: Aminoaciduria in lead poisoning. *Lancet*, 2:66, 1953.
- 38.—Bickel, H. and Souchon, F.: Die papier chromatographie in der kinder heilkunde. *Arch. Kinderh. Supple*, 31:101, 1955.
- 39.—Maggioni, G.; Bottini, E. y Biaggi, G.: Contributo alla conoscenza dell aminoaciduria qualitativa e cuantitativa nell' intossicazione de piombo nell bambino. *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 36:193, 1960.
- 40.—Clarkson, T. W., y Kench, J. E.: Urinary excretion of aminoacids by men absorbing heavy metals. *Biochem. J.*, 62:361, 1956.
- 41.—Voegtlin, C. y Hodges, H. C.: Pharmacology and toxicology of uranium compounds. New York. Mac. Graw-Hill Book Co. Inc. 1949.
- 42.—Spencer, A. G. y Franklin, G. T.: Gross aminoaciduria following a lysol burn. *Lancet*, 1:190, 1952.
- 43.—Chisolm, J. J. Jr.; Eberlein, W. R. y Harrison, H. E.: Aminoaciduria, hypophosphatemia and rickets in lead poisoning. *Ama. Am. J. Dis. Child.*, 89:159, 1955.
- 44.—Chisolm, J. J. Jr.: Aminoaciduria as a manifestation of renal tubular injury in lead intoxication and a comparison with patterns of aminoaciduria seen in other diseases. *J. Pediat.* 60:1-17, 1962, January.
- 45.—Consden, R. Gordon, A. H. Martin, A. J. P.: Qualitative analysis of proteins: A partition Chromatographi method using paper. *Biochem J.* (1944), 38:224.
- 46.—Martin, A. J. P. and Syngé, R. L. M.: Analytical chemistry of the proteins. *Advances in Protein Chem.* (1945), 2:31-38.
- 47.—Block, R. J.: Quantitative estimation of aminoacids on paper chromatograms. *Science* (1948) 108:608-609.
- 48.—Calle, J. R.; Restrepo, G. A.: Saturnismo. Intoxicación plúmbica. *Rev. Soc. Colombiana Pediat. Pueric.*, 5:340-362, 1964.
- 49.—Lisker, R. et al.: Saturnismo. Informe de seis casos, cuatro de ellos no profesionales. *Gac. Med. Mex.*, 91:679-689, Ag. 1961.
- 50.—Manhood, J.; Román, C., et al: Estudio de la intoxicación por plomo de los niños de la población San Enrique de los Condes. *Rev. Chilena. Pediat.*, 31:286-293, 1960, Junio.
- 51.—Jacobnizer, H.; Raybin, H. W.: Lead poisoning in young children. Fatal and non fatal. *New York J. Med.*, 60:273-277, Jan 1960.
- 52.—Nassi, L.: On two cases of severe lead poisoning in infants. *Riv. Clin. Pediat.* 64:353, 1959.
- 53.—Newell, V. A.; Sunshine, J. et al: Lead poisoning in children. *Med. Sci.*, 13:367-373, March, 1963.
- 54.—Caccuri, S.; Pecora, L.: The chelating action of porphyrins in lead poisoning. *Pan Minerva Med.*, 4:367-368, Sep. 1962.
- 55.—Moore, S. and Stein, W. H.: Photometric ninhydrin method for use in the chromatography of aminoacids *J. Biol. Chem.* (1948) 176, 367.
- 56.—Y. Kouri, M. Cordoví, A. Carrillo, R. Pereda, D. Cutiño.: Estudio de los aminoácidos en sangre y orina por cromatografía descendente. X Congreso Médico Nacional. La Habana Feb. 1963.
- 57.—Y. Kouri, M. Cordoví, A. Carrillo R., Pereda, D. Cutiño.: Estudio de los aminoácidos en orina por método de cromatografía circular rápida. X Congreso Médico Nacional. La Habana, Feb. 1963.
- 58.—Y. Kouri, M. Cordoví, R. Pereda, D. Cutiño.: Estudio de los aminoácidos en sangre y orina por métodos de cromatografía bidimensional. X Congreso Médico Nacional. La Habana, Feb. 1963.
- 59.—Sellek, A.: Importancia de los hallazgos de laboratorio en la intoxicación plúmbica. *Rev. San. Ben. Min.* Pág. 322, 1942.