

Chatagnon, C. y Chatagnon, P. A., "La Maladie de S. Refsum (Défaut Héritaire de la Dégradation des Acides Gras à Chaîne Ramifiée)." *Annales Médico-Psychologiques*, vol. I, núm. 5, mayo de 1968.

La enfermedad de Sigwald Refsum ilustra bien la renovación de la medicina que la biología molecular y la genética bioquímica han permitido después de un quinquenio. Tal enfermedad, en su descripción original, puede ser resumida así: Polineuritis periódica, atrofia muscular, ataxia cerebelosa, retinitis pigmentaria con ceguera nocturna, estrechamiento del campo visual, displasia epifisiaria simétrica, ictiosis, elevación de las proteínas del L.C.R., perturbaciones electrocardiográficas y muerte súbita en algunos casos.

En otro trabajo, los autores reportaron la identificación del ácido fitánico en los humores y tejidos de estos enfermos. Dicho ácido (Ac. 3-7-11-15-tetra-metil-hexadecanoico) no había sido descubierto hasta ahora en los humores y tejidos humanos; fue identificado a niveles elevados en las fracciones de lípidos del suero, lo mismo que en los lípidos acetosolubles de órganos como hígado y riñón extraídos inmediatamente después de la muerte de los enfermos. Además se encontraron lípidos heterosolubles de tejido cerebral contenidos en éste, aun cuando los lípidos acetosolubles del mismo tejido no estuvieran presentes más que en cantidades mínimas, lo mismo que las grasas de depósito. En separación por cromatografía, la tasa de ácido fitánico en el hígado se elevó a 72% de los ácidos grasos totales en la fracción ésteres de colesterol, y 61% de los

mismos ácidos en la fracción de triglicéridos. La escuela de Oslo ha perseguido durante muchos años: a) La investigación del probable lugar de bloqueo de degradación de los ácidos grasos de cadena ramificada como causa de la enfermedad de Refsum, y b) Los posibles orígenes del Ad. fitánico en estos mismos enfermos.

Este artículo desarrolla e ilustra el trabajo experimental que muestra lo lentas pero seguras que son las investigaciones, para elucidar el complejo problema de que eso que puede considerarse como un error innato del metabolismo pueda ser el resultado de la acumulación de cantidades considerables de ácido fitánico en las fracciones de lípidos del suero y los órganos humanos. En efecto, las investigaciones de Eldjarn ponen en claro que la respuesta metabólica fundamental se busca sobre una vía metabólica hasta entonces no descrita para los ácidos grasos de cadena ramificada. Eldjarn se inclina a pensar que el ácido fitánico en cuestión, probablemente sea de origen exógeno, por ingestión alimenticia de colesterol y que puede acumularse en el curso de los años. Novedosos problemas son promovidos por el hecho de la etiología exógena a partir de la alimentación con compuestos clorofilianos.

Frieden se pregunta si no existirá un aumento en la absorción de clorofila en estos enfermos. Eldjarn lo ignora, pero demuestra experimentalmente que alimentando ratas con un régimen apegado a la ingesta de 3-5% de fitol, los animales acumulan hasta 20-30% de Ac. fitánico en los ácidos grasos del hígado y del plasma. Contradictoriamente, si se elimina de la alimentación toda materia prima clorofiliana no se observa ninguna baja significativa de la concentración

de ácido fitánico del suero, pero el autor subraya que bien puede haber otros precursores "isoprenoides" en la alimentación.

La hipótesis de que el defecto se encuentra a nivel de la hidroxilación ha sido promovida por Hechter, pero Eldjarn ha encontrado que en los enfermos, el sistema que oxida el grupo OH-aldehído \rightarrow AC. carboxílico es probablemente el más intacto puesto que puede transformar el alcohol fitol en ácido fitánico.

La hipótesis de una acción de la coenzima Q ha dado lugar a las interesantes investigaciones de Martins, que afirma que la forma activa de la vitamina K y posiblemente también de la vitamina E tienen una nueva cadena lateral. Ha encontrado que en esos isoprenoides, la cadena lateral fitol es degradada primero, después resintetizada hasta 40 carbonos "isoprenoides" de coenzima de tipo Q. Fallas en estas reacciones pueden ser factores patogénicos en la enfermedad de Refsum.

Se puede agregar que hay una relación estructural general entre el ácido fitánico, el aldehído de la vitamina A, la vitamina E, la K y la coenzima Q, relación que podría indicar un efecto antimetabólico del ácido fitánico.

La suma considerable de trabajos de bioquímica que ha provocado en los últimos años el estudio para la identificación del ácido fitánico en esta enfermedad, supone una elucidación progresiva de la patología de esta entidad mórbida. Además, nuevos horizontes sobre la prevención y tratamiento se abren a nosotros; prevención que no podrá ser plenamente eficaz sin el concierto de otras informaciones precisas sobre el fundamento genético. Así, prevención y

tratamiento estarán encaminados a impedir la acumulación del ácido fitánico por medio de la restricción de alimentos ricos en clorofila y en otros compuestos isoprenoides en un estudio precoz de la enfermedad.

J. ARTEAGA J.

Hullin, R. P. *et al.*, "Metabolic Balance Studies on the Effect of Lithium Salts in Manic-Depressive Psychosis". *The British Journal of Psychiatry*, vol. 114, núm. 517, diciembre de 1968, pp. 1561-1573.

El efecto terapéutico de las sales de litio en el tratamiento de la fase maniaca de la Psicosis Maniaco-Depresiva, se ha extendido a una profilaxis en la fase depresiva. Coppen, en 1965, observó el efecto de la administración diaria de 1 g. de carbonato de litio durante siete días a ocho pacientes esquizofrénicos. Ésta mostró que el litio produce una alteración de la distribución iónica, disminuyendo principalmente el sodio intercambiable en 620 mEq. En el presente estudio, ocho mujeres y cinco hombres recibieron carbonato de litio en dosis de 500 mg. tres veces al día. La dosis de un paciente masculino de este grupo se redujo a 300 mg. tres veces al día, después de 32 días de la dosificación alta. Otra enferma recibió 300 mg. tres veces al día, durante todo el tratamiento. Los pacientes fueron estudiados en una unidad aislada del Hospital. Se les administró diariamente 150 mEq de sodio, 90 mEq de potasio, 100 g. de grasas, 270 g. de carbohidratos, 80 g. de proteínas y dos lts. de agua. No se dio ningún otro tratamiento, excepto por alteraciones



serias en los primeros días de admisión en los que se administró haloperidol y en algunos casos en que por exacerbación de la manía por las noches, se administraron barbitúricos. Todos los pacientes, excepto dos, tuvieron una reducción notable de los síntomas maníacos dentro de los primeros siete días de tratamiento. No hubo síntomas colaterales excepto en un paciente, al que al sexto día se le suspendió la droga por presentar vómitos persistentes. Durante el primer día de tratamiento, y algunas veces en el segundo, hubo diuresis de sodio y agua, que fue seguida de una retención de sodio. En el primer día, la relación sodio-potasio aumentó en forma importante, mostrando que había proporcionalmente un aumento de sodio en relación con la excreción de potasio. Después de este periodo no hubo diferencia en la relación sodio-potasio. El balance de litio mostró una retención inicial en los primeros días para todos los pacientes. En 12 de los 14 pacientes, esta retención continuó durante todo el tratamiento. Dos pacientes masculinos fueron la excepción, ya que hacia el quinto y sexto día presentaron una excreta de litio casi igual a su ingesta. Solamente el 78-79% de la dosis total de litio fue recuperada en orina durante los primeros nueve días. La excreción fecal de litio fue escasa y nunca pasó de 0.2 mEq por día como promedio. La recuperación urinaria de litio en individuos normales fue de 90%. A pesar de la acumulación de litio en los enfermos, la concentración en plasma no se elevó y nunca excedió de 1.4 mEq/lit. Al interrumpir el tratamiento, sólo se encontraron huellas de litio en la orina. Otro estudio detallado se hizo en una paciente para observar el efecto en las fases maníacas

cas y depresivas. Las fases depresivas de esta paciente se caracterizaron por una retención de sodio que posteriormente fue excretado durante las fases normales y maníacas. Fue tratada con carbonato de litio en dosis de 300 mg. tres veces al día, durante seis meses. La excreción porcentual de litio en los días de depresión fue significativamente menor que en los días de fases maníacas y normal. La administración de litio comenzó durante una fase maníaca, en la que la paciente metabólicamente había iniciado un periodo de excreción neta de sodio. Esta pérdida neta continuó y posiblemente fue acentuada por el tratamiento en las etapas iniciales. Sin embargo, en tanto que los síntomas maníacos desaparecían y eran seguidos, después de un breve periodo normal, por depresión, ocurrió la retención típica de sodio. Durante las últimas etapas de la terapia con litio los periodos de pérdida neta de sodio observados antes del tratamiento, se hicieron menos pronunciados. Aún más, durante la última fase maníaca registrada no hubo pérdida significativa de sodio, sino un acúmulo por retención de este ion. El balance electrolítico durante los seis meses después de suspendido el tratamiento, mostró sólo una pequeña regresión al patrón pretratamiento. De particular interés es la reaparición de litio en plasma y orina durante dos a cinco días del periodo posterior al tratamiento con litio. Previamente ella sólo había recibido electroterapia para las fases depresivas. Dos de estas fases, no tratadas, duraron 50 y 67 días, dando ciclos completos de 103 y 98 días respectivamente. Las fases normales de postdepresión eran mayores en tiempo durante estos ciclos no tratados. Durante el tratamiento con litio, no se aplicó

electroterapia y las fases depresivas duraron 21-33 días. Durante el tratamiento con litio, los ciclos completos no tratados duraron 53-58 días. Cuando el litio fue suspendido, las fases depresivas no tratadas fueron de 17-50 días con ciclos completos de 62-84 días de duración sin tratamiento. Hay una tendencia de los ciclos completos a volver gradualmente hacia la duración original.

A. R. ACEVEDO M.

Stevens, H., "The Gilles de la Tourette Syndrome and its Treatment". *Medical Annals of the District of Columbia*, volumen XXXIII, 1964, p. 428.

Este síndrome llamado por los anglosajones "tics generalizados o múltiples con coprolalia", es bastante raro y en muchos casos no se diagnostica. Se presenta en muchachos de siete a 15 años comenzando con tics faciales y muecas que aumentan en frecuencia y/o extensión. Estos movimientos breves, explosivos e involuntarios se dispersan y afectan el cuello, hombros, tronco y piernas en un movimiento paroxístico, estereotipado y vigoroso, que en algunos casos es tan violento que puede arrojar al paciente sobre una silla. Estos movimientos se acompañan con frecuencia de un fuerte gruñido expiratorio o más a menudo de una tosadura aguda. Finalmente aparece coprolalia, es decir, una obscenidad súbita e involuntaria, que es expresada ante el espanto y consternación del paciente y de los presentes. Puede haber ecolalia. La consciencia está preservada, no ocurren convulsiones y en la experiencia del autor de este artículo, no hay deterioro intelectual,

aunque algunos neurólogos han afirmado como característica una inevitable desintegración de la mente. No es hereditaria y su etiología es un misterio, aunque se afirma que es de origen orgánico. Sólo dos reportes de autopsia han sido descritos, ambos sin ninguna alteración estructural definida.

Itard, en 1825, describió el primer caso, siendo la víctima la Marquesa de Dampierre, cuyos síntomas empezaron a la edad de siete años, y persistieron hasta los 85, edad a la que falleció. Su coprolalia la obligó a recluirse, e Itard describe el caso: "Ocurre súbitamente, en medio de una interesante conversación. Sus palabras son de extraordinario contraste con sus maneras refinadas. En su mayor parte son blasfemias vulgares, epítetos obscenos y no menos embarazosos para quien los escucha, expresiones que carecen de juicio y que son desfavorables para alguno de los presentes. La paciente por sí misma da la explicación que es más plausible: piensa que sus vulgaridades son repugnantes, que ella es torturada por el horror de decirlas y que debido a esta preocupación no puede controlar las palabras cuando las tiene en la punta de la lengua.

La evolución de este trastorno como una entidad es toda una historia fascinante que nunca ha sido relatada completamente. Empezó con el neurólogo americano Beard, quien en 1880 describió un síndrome aún más extraordinario en un artículo titulado "Experimentos con los saltadores o franceses saltarines de Maine", basado en sus observaciones de 50 casos, incluyendo 14 casos en cuatro familias. Encontró que el trastorno empezaba en la niñez, era familiar, raramente afectaba a las mujeres, per-