

INSTITUTO DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

Los aminoácidos como marcadores bioquímicos en las neuropatías ópticas epidémica y endémica

Dra. Alina González-Quevedo,¹ Lic. F. Obregón,² Dra. Rosaralis Santiesteban Freixas,¹ Lic. Rebeca Fernández³ y Dra. Lucimey Lima⁴

RESUMEN

Se estudió el patrón de aminoácidos en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) de 12 y 8 pacientes respectivamente, con neuropatía óptica epidémica diagnosticada entre 1995-1997 (período endémico). Además se estudió el LCR de 16 pacientes diagnosticados durante la epidemia (1992). El análisis de aminoácidos en suero y LCR se llevó a cabo por cromatografía líquida de alta resolución con detección fluorescente, previa derivatización con aldehído orto-ftálico. Al igual que en el estudio anterior, no se observaron deficiencias importantes de los aminoácidos esenciales en el suero de los pacientes estudiados, aunque se encontraron concentraciones menores de treonina, ácido aspártico y taurina en el suero de los pacientes con neuropatía óptica epidémica diagnosticada en el período endémico. La taurina desempeña una función importante en la estructura y función de los fotorreceptores de la retina. En el hombre no es sintetizada en las cantidades necesarias, por lo que debe ser suplida en la dieta. Por encontrarse solamente en alimentos de origen animal, consideramos que la deficiencia de taurina podría ser un factor contribuyente al desarrollo de la neuritis óptica epidémica en nuestros pacientes. Se analizaron además muestras de LCR en los períodos epidémico y endémico, se observó aumento de ácido glutámico y aspártico en el período epidémico y de ácido glutámico durante la endemia. La presencia de un exceso de aminoácidos excitotóxicos en el LCR apoya los estudios neurocognitivos previos que sugerían afección del sistema nervioso central en estos pacientes.

Descriptores DeCS: MARCADORES BIOLÓGICOS; AMINOACIDOS/ líquido cefalorraquídeo; AMINOACIDOS/ análisis; NEURITIS ÓPTICA/ epidemiología; BROTES DE ENFERMEDADES.

La neuropatía óptica que se desarrolló en Cuba a principios de la década de los 90 continúa hoy siendo endémica. El perfil clínico parece corresponder con una neuropatía de origen tóxico-nutricional, y como en todos estos tipos de neuropatías, se infiere una causa multifactorial.¹

Los principales hallazgos bioquímicos han sido niveles bajos de carotenoides, especialmente licopenos, y una amplia depleción de tiamina en la población general durante la epidemia. Aunque no se encontró que la deficiencia de tiamina fuera mayor en los pacientes que en los controles, sí fue más frecuente en las poblaciones en las cuales la incidencia de la enfermedad fue mayor.² También se detectó deficiencia de folatos y acumulación de formato (metabolito tóxico de metanol) en algunos pacientes.³

Las investigaciones epidemiológicas demostraron que la ingestión de proteínas y aminoácidos estaba notablemente disminuida en los pacientes con neuropatía óptica epidémica (NOE).⁴ Se sabe que los aminoácidos tienen funciones muy importantes en el sistema nervioso, entre ellas, la síntesis de mielina y neurotransmisores⁵ y la destoxicación del cianuro.⁶ Durante la epidemia se estudiaron algunos aminoácidos séricos en 10 pacientes,⁷ pero los aminoácidos del líquido cefalorraquídeo (LCR) no se incluyeron.

En el presente trabajo se determinó la concentración de aminoácidos en el suero y LCR de pacientes con NOE, al considerar que podría aportar una valiosa información acerca de la fisiopatología de la enfermedad.

¹ Investigadora Titular. Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN).

² Profesional Asociado a la Investigación. Laboratorio de Neuroquímica. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, Venezuela.

³ Investigadora Agregada. INN.

⁴ Doctora en Ciencias. Investigadora Titular. IVIC, Caracas, Venezuela.

MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 12 pacientes con NOE, vírgenes de tratamiento, de Ciudad de La Habana, diagnosticados entre 1995 y 1997 (período endémico). Después de 12 h de ayuno, se obtuvo suero de todos por punción venosa y LCR de 8 de ellos, por punción lumbar no traumática. Además se estudiaron 16 pacientes con NOE diagnosticada durante la epidemia (1992) en la provincia de Pinar del Río, de los cuales se había obtenido LCR por punción lumbar. El grupo control para los aminoácidos séricos estuvo constituido por 19 sujetos sanos de la misma población; y para el LCR, por 12 individuos sin enfermedad neurológica ni psiquiátrica, que iban a ser sometidos a anestesia raquídea para cirugía. Los controles tenían hábitos dietéticos similares a los pacientes y una distribución comparable con respecto a la edad y el sexo. Las muestras se desproteinizaron con ácido sulfosalicílico y se almacenaron a -70 °C hasta el momento del análisis. El análisis de aminoácidos se llevó a cabo en el Laboratorio de Neuroquímica del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Se realizó la derivatización con aldehído orto-ftálico y se determinaron los aminoácidos por cromatografía líquida de alta resolución con detección fluorescente.⁸ Para la comparación entre los grupos se empleó la prueba de Kruskal Wallis, con un nivel de significación de 0,05.

RESULTADOS

Se observaron niveles significativamente más bajos ($p < 0,05$) de treonina, ácido aspártico y taurina en el suero de los pacientes con NOE (tabla). Sin embargo, los niveles de la mayoría de los aminoácidos esenciales no diferían del grupo control.

DISCUSIÓN

Perez de Alejo y otros llegaron a conclusiones similares con respecto a los aminoácidos esenciales, aunque no observaron las diferencias detectadas por nosotros. Debe tenerse en cuenta que posiblemente se estudiaron poblaciones diferentes de pacientes, ya que ellos no especifican qué tipo clínico de neuropatía fue la que investigaron. Por otro lado, los métodos empleados para el análisis de los aminoácidos fueron diferentes y no se determinaron los mismos aminoácidos. Sin embargo, *Pérez Cristiá* y otros (1998, comunicación personal), al igual que nosotros, observaron niveles más bajos de taurina en *pools* de sueros de pacientes con NOE.

La disminución de treonina pudiera estar relacionada con una ingestión disminuida, sin embargo, otros aminoácidos esenciales como el triptófano, fenilalanina y lisina no difirieron del control.

TABLA. Concentración de aminoácidos (nmoles/mL) en el suero y LCR de pacientes con neuropatías ópticas epidémica y endémica

	Suero		LCR		
	Control (n=19)	Endemia (n=12)	Control (n=12)	Epidemia (n=16)	Endemia (n=8)
Asp	33,1 ± 5,1	16,2 ± 4,9*	2,2 ± 0,3	7,3 ± 1,4**	3,3 ± 0,5
Glu	114,2 ± 19,5	42,0 ± 59,4	5,2 ± 1,0	15,7 ± 5,8*	15,8 ± 3,6*
Asn	69,2 ± 15,7	2,5 ± 8,3	9,9 ± 1,5	10,6 ± 1,5	7,1 ± 1,3
Ser	100,4 ± 8,0	98,5 ± 12,9	26,7 ± 4,0	28,3 ± 3,8	22,4 ± 3,2
Gln	810,1 ± 69,9	907,0 ± 128,8	383,2 ± 35,7	537,8 ± 59,6	418,1 ± 60,4
Tre	290,2 ± 23,3	213,8 ± 23,6*	11,4 ± 1,7	10,5 ± 1,7	29,1 ± 8,3*
Arg	124,3 ± 12,4	130,2 ± 24,5	46,7 ± 9,3	31,9 ± 6,6	31,5 ± 8,8
Gli	266,0 ± 31,6	243,6 ± 50,8	32,1 ± 5,1	32,2 ± 6,8	32,1 ± 6,1
Ala	377,2 ± 30,8	302,5 ± 31,9	40,2 ± 7,2	36,5 ± 5,9	34,9 ± 5,5
Tau	118,9 ± 12,9	73,7 ± 15,9*	4,3 ± 0,5	5,6 ± 0,8	3,7 ± 0,9
Tir	54,8 ± 6,3	50,5 ± 7,0	18,2 ± 4,2	12,1 ± 3,0	14,9 ± 3,6
GABA	-	-	14,1 ± 3,2	13,6 ± 2,3	11,4 ± 2,1
Val	207,2 ± 15,9	210,5 ± 22,5	14,9 ± 2,6	24,4 ± 4,5	15,0 ± 2,1
Met	20,4 ± 2,9	20,6 ± 4,0	10,3 ± 1,4	5,8 ± 1,3	18,2 ± 4,9
Trp	58,5 ± 5,6	54,7 ± 9,3	7,9 ± 1,1	9,6 ± 1,4	10,4 ± 2,3
Ile	70,1 ± 5,0	73,1 ± 7,6	8,8 ± 1,1	11,7 ± 1,5	10,0 ± 1,7
Fen	93,2 ± 7,8	85,4 ± 8,8	10,3 ± 1,3	12,5 ± 2,4	13,8 ± 4,0
Leu	116,2 ± 11,3	108,7 ± 15,5	18,7 ± 2,9	23,1 ± 4,1	18,3 ± 8,0
Orn	101,5 ± 11,3	135,1 ± 19,6	-	-	-
Lis	153,1 ± 19,3	180,0 ± 42,0	27,9 ± 3,1	36,9 ± 4,4	19,5 ± 4,5

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (Prueba no paramétrica de Kruskal Wallis).

Las concentraciones de aminoácidos se expresan como media ± ES para facilitar la representación de los datos.

Resulta interesante destacar que la treonina estuvo aumentada en el LCR de estos pacientes. Como es sabido, la barrera hematoencefálica regula el movimiento de los aminoácidos de la sangre al tejido nervioso y viceversa, a través de sistemas transportadores específicos que mantienen las concentraciones de estas sustancias bioactivas en el cerebro de acuerdo con las necesidades metabólicas de este.⁵ Teniendo esto en cuenta, pudiéramos pensar que la disminución de treonina sérica, con un aumento de su concentración en el LCR, podría responder a una mayor demanda de este aminoácido por parte del tejido nervioso. Lo mismo se puede decir con respecto a la taurina, ya que aunque los niveles séricos están disminuidos con respecto al control, se encuentran dentro del rango de normalidad que se acepta en la literatura,⁹ mientras que en el LCR su concentración no difiere del control. Se ha demostrado que la taurina desempeña una función muy importante en el mantenimiento de la estructura y función de los fotorreceptores de la retina y es un potente antioxidante,^{10,11} por lo que podría existir una mayor demanda de este aminoácido azufrado en las condiciones de la NOE.

Otra explicación para la disminución de la taurina sérica, podría estar relacionada con un déficit en su ingestión. En el hombre, la taurina debe ser aportada en la dieta, ya que no es sintetizada en las cantidades requeridas por el organismo. Como se encuentra prácticamente ausente del reino vegetal, su fuente fundamental es a partir de productos de origen animal.¹⁰ Por lo tanto, un déficit de taurina en la dieta al mismo tiempo que un incremento de la demanda por el sistema nervioso, pudiera contribuir al desarrollo de la NOE. Estos resultados pudieran ser de interés para la proposición de nuevas terapéuticas.

En el LCR de estos pacientes se encontró un aumento significativo de ácido glutámico ($p < 0,05$) y ácido aspártico ($p < 0,01$) durante la epidemia, y de ácido glutámico durante el período endémico (tabla). Ambos aminoácidos son neurotransmisores excitatorios en el sistema nervioso central, y sus propiedades excitotóxicas son bien conocidas.¹² Su participación en los mecanismos responsables de la muerte neuronal en algunas enfermedades neurodegenerativas, ha sido bien argumentada. Por lo tanto, la presencia de un exceso de aminoácidos excitotóxicos en el LCR de estos pacientes, apoya los estudios neurocognitivos realizados durante la epidemia que sugerían también afectación del sistema nervioso central en estos pacientes.¹³

SUMMARY

It was studied the aminoacids pattern in serum and cerebrospinal fluid of 12 and 8 patients, respectively, suffering from optic epidemic neuropathy diagnosed between 1995 and 1997 (endemic period). The cerebrospinal fluid of 16 patients diagnosed during the epidemic (1992) was also studied. The analysis of aminoacids in serum and cerebrospinal fluid was made by high resolution liquid chromatography with fluorescent detection, previous derivation with orthoformaldehyde. As in the previous study, no important deficiencies of the essential aminoacids were observed in the serum of the studied patients. Lower concentrations of threonine, aspartic acid and taurine were found in the serum of patients with epidemic optic neuropathy diagnosed in the endemic period. Taurine plays an important role in the structure and function of photoreceptors of the retina. It is synthesized in the necessary amounts in man, so it must be supplied in the diet. As it is only present in food of animal origin, it is considered that the deficiency of taurine may contribute to the development of optic epidemic neuritis in our patients. Samples of cerebrospinal fluid were analyzed during the epidemic and endemic periods and it was observed an increase of the glutamic and aspartic acid in the epidemic period and of glutamic acid during the endemia. The excess of excitotoxic aminoacids in the cerebrospinal fluid supports the previous neurocognitive studies that suggested the affection of the central nervous system in these patients.

Subject headings: BIOLOGICAL MARKERS; AMINO ACIDS/ cerebrospinal fluid; AMINO ACID/analysis; OPTIC NEURITIS/epidemiology; DISEASE OUTBREAKS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Cuban Neuropathy Field Investigation Team. Epidemic neuropathy - Cuba, 1991 - 1994. *JAMA* 1994;271:1154-6.
2. Macías-Matos C, Rodríguez A, Chi N, Jiménez S, Zulueta D, Bates CJ. Biochemical evidence of thiamine depletion during the Cuban neuropathy epidemic, 1992 - 1993. *Am J Clin Nutr* 1996;64:347-53.
3. Eells JT, González-Quevedo A, McMartín KE, Sadun AA. Folate deficiency and elevated serum and CSF formate concentrations in patients with Cuban epidemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1996;37:2259.
4. Porrata C, Abreu M, Hernández M, Gay J, Hevia G, Márquez H. Asociación de la ingestión de aminoácidos esenciales y la neuropatía epidémica en la Isla de la Juventud. *Rev Cubana Aliment y Nutr* 1995;9:16-22.
5. McIlwain H, Bachelard HS. Amino acids and peptides. En: *Biochemistry and the Central Nervous System*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985:154-201.
6. Dang CV. Tobacco-alcohol amblyopia: a proposed biochemical basis for pathogenesis. *Med Hypotheses* 1981;7:1317-28.
7. Pérez de Alejo JL, Céspedes A, Fernández Y, Almeyda N. Aminoácidos plasmáticos en pacientes con neuropatía epidémica diagnosticados en Cuba. *Rev Cubana Oftalmol* 1994;7(1-2):53-9.
8. Lima L, Matus P, Drujan B. The trophic role of taurine in the retina. A possible mechanism of action. En: Lombardini JB, et al., ed. *Taurine*. New York: Plenum Press, 1992:287-93.
9. Orozco G, Estrada R, Perry TL, Araña J, Fernández R, González-Quevedo A, et al. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from Eastern Cuba. Clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Sci* 1989;93:37-52.

10. Huxtable R. Taurine in the central nervous system and the mammalian actions of taurine. *Prog Neurobiol* 1989;32:471-533.
11. Lombardini JB. Review: Recent studies on taurine in the central nervous system. En: *Taurine*. New York: Plenum Press,1992:245-51.
12. Castillo J, Dávalos A, Moya DM. Progression of ischaemic stroke and excitotoxic aminoacids. *Lancet* 1997;349(9045):79-83.
13. Cubero L, Mayor J, Valdés M, Almirall P. Trastornos de la memoria en la Neuropatía Epidémica en Cuba. 1992 - 1994. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1995.

Recibido: 4 de mayo de 1998. Aprobado: 17 de julio de 1998.
Dra. *Alina González-Quevedo*. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Calle 29 y D, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400.