

ACIDOS HOMOVANILICO Y 5-HIDROXIINDOLACETICO
EN EL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO DE PACIENTES
DE COREA DE HUNTINGTON

E. Bonilla*, L. Mosqueda**, J. Guerrero***

RESUMEN

Se reportan concentraciones normales de los ácidos homovanílico y 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo (lumbar de pacientes de Corea de Huntington. Puesto que se han demostrado concentraciones subnormales de dopamina y de ácido homovanílico en el núcleo caudado de pacientes coreicos, creemos que tales descensos no son lo suficientemente acentuados como para reflejarse en el líquido lumbar.

INTRODUCCION

Desde el punto de vista clínico, la Corea de Huntington puede considerarse como la contrapartida de la Enfermedad de Parkinson (11). Numerosas evidencias (6,10,11,25) parecen indicar que el principal factor responsable de la fisiopatología de la Corea de Huntington es una alteración del metabolismo de las monoaminas cerebrales, especialmente de la dopamina. Las neuronas dopaminérgicas, responsables de la síntesis y liberación de dopamina, están dispuestas topográficamente a nivel de la zona compacta de la sustancia nigra. Los terminales sinápticos de tales neuronas se distribuyen difusamente en toda la extensión del neostriado (1). La estimulación de la parte anterior de la sustancia nigra se acompaña de la liberación de dopamina en el núcleo caudado, mientras que la estimulación de su porción posterior libera dopamina en el putamen (22).

Estudios neuroquímicos han demostrado un descenso significativo de dopamina y de ácido homovanílico en el núcleo caudado de pacientes de Corea de Huntington (6,9). Sin embargo, las concentraciones de estos metabolitos, a nivel de la sustancia nigra y del putamen, son normales.

* Sección de Neuroquímica Clínica, Instituto de Investigación Clínica, Apartado 1151, Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

** Médico del Dispensario de San Francisco, Maracaibo.

*** Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario de Maracaibo.

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia, por la Fundación José María Vargas y por el CONICIT (Proyecto DFSI-0123).

Hay evidencia indirecta que sugieren que en la Corea de Huntington también existen alteraciones en el metabolismo de la serotonina. De hecho, los cambios anatomopatológicos más característicos de esta enfermedad se suceden en el cuerpo estriado, región donde abundan terminales nerviosas ricas en serotonina (15,20). Por otra parte, las drogas que inhiben la función serotoninérgica tienden a suprimir los movimientos involuntarios de la Corea de Huntington (21). A diferencia del ácido 5-hidroxiindolacético urinario, que refleja el metabolismo de la serotonina corporal, el extraído del líquido cefalorraquídeo deriva del metabolismo del Sistema Nervioso Central (4,12,18,30).

El propósito de este trabajo es determinar los niveles de los ácidos homovanílico y 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo de 4 pacientes de Corea de Huntington a objeto de detectar cualquier alteración que pudiera existir en el metabolismo cerebral de las monoaminas originarias: dopamina y serotonina.

MATERIAL Y METODOS

Todos los pacientes estudiados (2 del sexo femenino y 2 del sexo masculino) tenían una historia familiar de Corea de Huntington y manifestaciones clínicas evidentes, con predominio de movimientos anormales.

Su edad promedio fue de 35 ± 5 años y la duración de los movimientos coreicos osciló entre 4 y 20 años. Ninguno presentó evidencias significativas de demencia. Se tuvo especial cuidado en comprobar que no ingirieron drogas que afecten el metabolismo cerebral de dopamina (reserpina, clorpromazina, haloperidol, etc.) en los 7 días previos a la prueba. Como control se utilizaron 7 pacientes (4 del sexo femenino y 3 del sexo masculino) exentos de patología nerviosa y cuya edad promedio fue de 36 ± 8 años. En todos los casos, la punción lumbar se practicó entre las 8 y las 12 de la mañana.

Las determinaciones de los metabolitos se realizaron siguiendo las técnicas de Ashcroft y Sharman (2) y de Korf y col (24) para los ácidos 5-hidroxiindolacético y homovanílico, respectivamente.

Se calcularon los valores de *t* (test *t* de Student) para demostrar la significación de los resultados obtenidos con los pacientes de Corea de Huntington al compararlos con los controles (5).

RESULTADOS

No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los valores de los ácidos homovanílico y 5-hidroxiindolacético de los pacientes coreicos y los de los controles (tabla I). Los niveles de ácido homovanílico en los 4 pacientes coreicos oscilaron entre 13 y 44 ng/ml; en los controles se encontraron cifras de 17-44 ng/ml. El rango de concentración del ácido 5-hidroxiindolacético en los coreicos fue de 27-30 ng/ml y en los controles, de 21-33 ng/ml.

DISCUSION

Bowers y Gerbode (12) han demostrado que existe una relación en forma de U entre la edad y el contenido de ácido 5-hidroxiindolacético del líquido cefalorraquídeo. Los individuos más jóvenes y los mas viejos presentaron los mas altos niveles. Al mismo tiempo, observaron las mayores concentraciones de ácido homovanílico en el grupo de mas edad. No se han demostrado diferencias dependientes del sexo (12,21,24). En el presente trabajo se trató de obviar cualquier variación dependiente de la edad utilizando como controles a individuos con edades muy similares a la de los pacientes con Corea de Huntington.

Se sabe que la barrera hematoencefálica solo permite la entrada de pequeñas cantidades de ácido homovanílico del plasma al líquido cefalorraquídeo; por ello se piensa que las concentraciones de ese metabolito ácido a nivel del líquido espinal reflejan el metabolismo de la dopamina cerebral (7,22,25). Por el contrario, el ácido 5-hidroxiindolacético del fluido lumbar se origina total o parcialmente en la médula espinal (14,16,18,22,26).

Los resultados del presente trabajo demuestran que a pesar de existir bajos niveles de ácido homovanílico en el núcleo caudado de pacientes de Corea de Huntington (8,9) esos descensos, al parecer, no son detectables en el líquido cefalorraquídeo. Niveles normales de ácido homovanílico (2,8,23,24,27,28) y de 5-hidroxiindolacético (17) en el líquido lumbar de pacientes coreicos también han sido reportados recientemente.

Debido a los anteriores hallazgos se ha sugerido que, el metabolismo de la dopamina es normal en la Corea de Huntington y que sus manifestaciones clínicas son producidas por la acción de cantidades normales de dopamina sobre receptores dopaminérgicos hipersensibles (25). Esta hipótesis ha sido rebatida por los trabajos de Lal y col (27) quienes demostraron que la administración de apomorfina (agonista dopaminérgico) no empeora los movimientos coreicos y que el pimozide (bloqueador

TABLA I

CONCENTRACION DE LOS ACIDOS HOMOVANILICO Y 5-HIDROXIINDOLACETICO EN EL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO DE PACIENTES DE COREA DE HUNTINGTON

Muestra	Nº Casos	Acido Homovanílico (ng/ml)	Acido 5-hidroxiindol- acético (ng/ml)
Control	7	28.6 ± 3.9*	26.5 ± 1.4
Corea de Huntington	4	22.0 ± 7.4	27.0 ± 1.2

* Los valores señalados representan las medias ± el error standard.

dopaminérgico específico) tampoco mejora las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Creemos que en la Corea de Huntington existe un disturbio celular caracterizado por una reducción en la formación de elementos neuronales, principalmente de neuronas gabaérgicas y colinérgicas del estriado, con predominio de la actividad dopaminérgica putaminal la cual se manifiesta clínicamente por la aparición de movimientos anormales (Bonilla E, en preparación).

SUMMARY

Homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in the Cerebrospinal fluid of patients with Huntington's Chorea.

Bonilla E. (Instituto de Investigación Clínica, Apartado 1151, Maracaibo, Venezuela), Minsqueda L., Guerrero J., Invest Clín 16(2): 44-50, 1975. — The cerebrospinal fluid level of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid was normal in 4 patients with Huntington's Chorea. Since a significant decrease in the concentrations of dopamine and homovanillic acid in the caudate nucleus of patients with Huntington's Chorea has been demonstrated we feel that such a decrease is not enough as to be reflected in the cerebrospinal fluid.

AGRADECIMIENTO

A los señores Iris de Quintá y Mario Salazar por su excelente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ANDEN NE, CARLSSON A, DAHLSTROM A, FUXE K, HILLARP NA, LARSSON K: Demonstration and mapping out of nigro-neostriatal dopamine neurons. *Life Sci.* 3: 523-530, 1964.
- 2- AQUILONIUS S, SJOSTROM R: Cholinergic and dopaminergic mechanisms in Huntington's Chorea. *Life Sci.* 10: 405-414, 1971.
- 3- ASHCROFT GW, SHARMAN DF: Drug-induced changes in the concentration of 5-OH indolyl compounds in cerebrospinal fluid and caudate nucleus. *Brit. J Pharmacol.* 19: 153-160, 1962.

- 4- ASHCROFT GW, DOW RC, MOIR ATB: The active transport of 5-hydroxyindol-3-acetic acid and 5-methoxy-4-hydroxy-phenylacetic acid from a recirculatory perfusion system of the cerebral ventricles of the unanaesthetized dog. *J Physiol.* 199: 397-425, 1968.
- 5- BANCROFT H: *Introducción a la Bioestadística*. p. 205, Editorial Universitaria, Buenos Aires, 1960.
- 6- BARBEAU A: The Biochemistry of Huntington's Chorea: Recent developments *Psych. Forum.* 4: 8-15, 1973.
- 7- BARTHOLINI G, PLETSCHER A, TISSOT R: On the origin of homovanillic acid in the cerebrospinal fluid. *Experientia.* 22: 609, 1966.
- 8- BERNHEIMER H, BIRKMAYER W, HORNYKIEWICZ O: Homovanillinsäure im liquor cerebrospinalis. Untersuchungen beim Parkinson-Syndrom und anderen Erkrankungen des ZNS. *Wien. Klin. Wchr.* 78: 417-419, 1966.
- 9- BERNHEIMER H, BIRKMAYER W, HORNYKIEWICZ O, JELLINGER K, SEITELBERG F: Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlation. *J Neurol. Sci.* 20: 415-455, 1973.
- 10- BONILLA E: Dopamina y Corea de Huntington. *Invest. Clín.* 35: 3-6, 1970.
- 11- BONILLA E: Ácidos homovanílico, 5-hidroxiindolacético y vanilil-mandélico en la orina de enfermos de Corea de Huntington. *Invest. Clín.* 14: 24-41, 1973.
- 12- BOWERS MB, GERBODE FA: Relationship of monoamine metabolites in human cerebrospinal fluid and age. *Nature (London)* 219: 1256-1257, 1968.
- 13- BOWERS MB: 5-hydroxyindolacetic acid in the brain and cerebrospinal fluid of the rabbit following administration of drugs affecting 5-hydroxytryptamine. *J Neurochem.* 17: 827-828, 1970.
- 14- BULAT M, ZIVCOVIC B: Origin of 5-hydroxyindoleacetic acid in the spinal fluid. *Science* 173: 738-740, 1971.
- 15- CHASE TN, WATANABE AM, BRODIE KH, DONNELLY EF: Huntington's Chorea. Effect of serotonin depletion. *Arch. Neurol.* 26: 282-284, 1972.

- 16- CURZON G, GUMPERT EJW, SHARPE DM: Amine metabolites in the lumbar cerebrospinal fluid of humans with restricted flow of cerebrospinal fluid. *Nature, New Biol.* 231: 189-191, 1971.
- 17- CURZON G, GUMPERT, J. SHARPE D: Amine Metaboites in the cerebrospinal fluid in Huntington's Chorea. *J Neurol, Neurosurg, Psychiat.* 35: 514-519, 1972.
- 18- ECCLESTON D, ASHCROFT GW, MOIR ATB, PARKER-RHODES A, LUTZ, W, O'MAHONEY DP: A comparison of 5-hydroxyindoles in various regions of dog brain and cerebrospinal fluid. *J Neurochem.* 15: 947-957, 1968.
- 19- GARELIS E, SOURKES TL: Sites of origin in the central nervous system of monoamine metabolites measured in human cerebrospinal fluid. *J Neurol, Neurosurg, Psychiat.* 36: 625-629, 1973.
- 20- GARRATINI S, VALZELLI L: Serotonin. London, Elsevier, 1965.
- 21- GOTTFRIES CG, GOTTFRIES I, ROOS BE: Homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in the cerebrospinal fluid of patients with senile, dementia, presenile dementia and parkinsonism. *J Neurochem.* 16: 1341-1345, 1969.
- 22- HORNYKIEWICZ O: Dopamine in the basal ganglia. Its role and therapeutic implications (including the clinical use of L-Dopa). *B. Med. Bull.* 29: 172-178, 1973.
- 23- JOHANSSON B, ROOS BE: 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in cerebrospinal fluid of patients with neurological diseases. *Europ. Neurol.* 11: 37-45, 1974.
- 24- KLAWANS HL: Cerebrospinal fluid homovanillic acid in Huntington's Chorea. *J Neurol. Sci.* 13: 277-279, 1971.
- 25- KLAWANS HL: Some observations on the pharmacology of the striatum. *Psych. Forum.* 4: 16-26, 1973.
- 26- KORF J, OTTEMA S, VAN DER VEEN I: Fluorimetric determination of homovanillic acid in biological material isolation on Sephadex G-10. *Anal Biochem.* 40: 187-191, 1971.
- 27- LAL S, DE LA VEGA CE, GARELIS E, SOURKES TL: Apomorphine, Pimozide, L-Dopa and the Probenecid test in Huntington's Chorea. *Psychiat Neurol. Neuroch.* 76: 113-117, 1973.
- 28- LAZARTE JA, PETERSEN MC, BAARS CW, PEARSON JS: Huntington's Chorea; results of treatment with reserpine. *Mayo Clin. Proc.* 30: 358-365, 1955.

- 29- McLELLAN DL, CHALMERS RJ, JOHNSON RH: A double-blind trial of tetrabenazine, thiopropazate, and placebo in patients with Chorea. *The Lancet*, i 104-107, 1974.
- 30- MOIR ATB, ASHCROFT GW, CRAWFORD TBB, ECCLESTON D, GULDBERG HC: Cerebral metabolites in cerebrospinal fluid as a biochemical approach to the brain. *Brain* 93: 357-368, 1970.
- 31- NEGRETTE A: Corea de Huntington. Maracaibo, Talleres Gráficos de la Universidad del Zulia, Maracaibo, 1962.
- 32- PLETSCHER A, BARTHOLINI G, TISSOT R: Metabolic fate of L-¹⁴C Dopa in cerebrospinal fluid and blood plasma of humans. *Brain Res.* 4: 106-109, 1967.
- 33- POST RN, GOODWIN FK, GORDON E, WATKIN DM: Amine metabolites in human cerebrospinal fluid: effects of cord transection and spinal fluid block. *Science* 179: 897-899, 1973.
- 34- RINNE UK, SONNINEN MD: Acid monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *Neurology* 22: 62-65, 1972.
- 35- SOURKES TL: On the origin of homovanillic Acid (HVA) in the cerebrospinal fluid. *J Neural Trans.* 34: 153-157, 1973.
- 36- WEIR RL, CHASE TN, NG LKY, KOPIN IJ: 5-hydroxyindoleacetic acid in spinal fluid: relative contribution from brain and spinal cord. *Brain Res.* 52: 409-412, 1973.
-