

AMINOACIDOS PLASMATICOS EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Ernesto Bonilla*, **Annavajhala L. N. Prasad****, **Jesús Estévez****,
Heberto Suárez**, **Arelis Arrieta****, **Luz Marina Morales***,
Leonor Chacín de Bonilla*, **Ruddy Villalobos***

* *Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia*
e ***INBIOMED-FUNDACITE. Apartado 1151. Maracaibo. Venezuela.*

RESUMEN

Se estudió la concentración de los aminoácidos plasmáticos en 18 enfermos de Corea de Huntington, libres de tratamiento farmacológico, 41 hijos de coreicos y 92 controles sanos, de hábitos alimenticios y condiciones de vida similares. Se encontró un aumento significativo de las concentraciones de arginina, asparagina, citrulina, glutamina, taurina y fenilalanina, y un descenso de los niveles de glutamato, aspartato, triptófano y valina, en el plasma de los pacientes coreicos. En los hijos de los enfermos se detectó un aumento en la concentración de asparagina y taurina y un descenso de aspartato y glutamato.

En los sujetos del sexo femenino se encontraron mayores concentraciones de glutamina, leucina, ornitina, fenilalanina y triptófano que en los del sexo masculino.

Los niveles de alanina, citrulina, glutamato, glutamina, lisina y ornitina, fueron mayores en los individuos de más de 50 años de edad; mientras que los de serina y teonina fueron más elevados en los sujetos menores de 20 años.

INTRODUCCION

La enfermedad de Huntington, también denominada Corea de Huntington, es una enfermedad crónica y degenerativa del Sistema Nervioso Central. Se hereda en forma autosómica dominante con penetración completa (6). Las manifestaciones clínicas usualmente comienzan después de los 30 años de edad, con corea progresiva y deterioro intelectual, generalmente acompañado de síntomas psiquiátricos, incluyendo una depresión severa. La muerte ocurre 10 a 30 años después de la aparición de los primeros síntomas (14), los cuales representan el resultado de la destrucción neuronal prematura, que es más marcada en los ganglios basales (12, 13, 24). La prevalencia mundial de la Enfermedad de Huntington es de 5-10 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo, a orillas del Lago de Maracaibo, en Venezuela, se ha detectado la más grande concentración de enfermos en una familia. En efecto, a juzgar por el árbol genealógico de más de 3000 individuos, todos los pacientes de Enfermedad de Huntington en esta región han heredado el gen defectuoso de un ancestro común (28). Mediante la tecnología del ADN recombinante, y utilizando pacientes de esta genealogía y de una familia norteamericana, se ha demostrado que el gen de la enfermedad de Huntington se encuentra ligado a un marcador polimórfico de ADN, situado en el cromosoma 4 (9). El descubrimiento de este marcador permitirá identificar y determinar la función del gen anormal.

Otros laboratorios, por el contrario, han utilizado una estrategia diferente, al dedicar sus esfuerzos a la búsqueda sistemática de alteraciones bioquímicas, especialmente de la membrana celular y de las monoaminas cerebrales, que pudieran ser características y exclusivas de esta enfermedad (2). Sin embargo, aún se desconocen el o los defectos metabólicos ocasionados por el gen anormal. Siguiendo esta última orientación, se han publicado varios estudios sobre la distribución de los aminoácidos libres en el plasma, realizados con el objeto de detectar alguna anomalía en su metabolismo que pudiera ser responsable de la etiopatogenia de esta enfermedad. Sin embargo, aún no se ha demostrado un defecto típico que haya sido observado por todos los autores. Es posible que el tratamiento recibido por los pacientes estudiados sea uno de los factores determinantes de la variabilidad de los resultados.

El presente trabajo fué realizado con el objeto de investigar el perfil de los aminoácidos plasmáticos en pacientes de Enfermedad de Huntington, libres de tratamiento farmacológico, y controles sanos de hábitos alimenticios y condiciones de vida similares. Se estudiaron, además, descendientes de primera generación, de los pacientes coreicos. De esta manera, pretendimos evitar los efectos inespecíficos que pudieran ser ocasionados por otras entidades nosológicas como ha sucedido en los estudios en los cuales se utilizaron como controles a individuos afectados por otras enfermedades

neuroológicas y psiquiátricas. Además, como todas las personas estudiadas provenían de la misma región y tenían el mismo status socioeconómico se minimizaban los efectos ambientales y nutricionales. Por otra parte, se tomó una muestra importante de hijos aparentemente sanos de enfermos coreicos con el objeto de detectar alguna distribución característica de cualquier aminoácido que hubiese sido encontrado en concentraciones anormales en el plasma de sus padres. De esta forma intentamos localizar algún defecto que pudiera ser eventualmente de utilidad para el diagnóstico presintomático de la Enfermedad de Huntington.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 18 pacientes coreicos (11 del sexo masculino y 7 del sexo femenino) cuyas edades estaban comprendidas entre 15 y 57 años. En todos los casos se constató una historia positiva de la enfermedad y movimientos coreicos. Todos los pacientes estudiados pertenecen a la genealogía venezolana caracterizada por Wexler y col (28). Al mismo tiempo, se estudió una muestra de 41 individuos hijos de enfermos (33 del sexo femenino y 8 del sexo masculino), entre 15 y 69 años de edad; todos ellos viven con sus padres.

Los controles sanos, provenientes del mismo habitat, estaban representados por 31 individuos del sexo masculino y 61 del sexo femenino, cuyas edades se extendían entre 11 y 74 años. Las características de la dieta ingerida tanto por los enfermos como por los controles se detallan en otro trabajo (Morales LM y col, en vías de publicación).

Las muestras de sangre venosa fueron extraídas entre las 8 y 10 a. m., después de 16 horas de ayuno, y vertidas en tubos que contenían heparina (1, U. S. P/ml) como anticoagulante. Después de separarlas por centrifugación, las muestras de plasma se almacenaron a -80°C hasta el día del análisis.

Equipos.—

El análisis de los aminoácidos se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Se utilizó una bomba isocrática Dupont modelo 8800 en conjunción con un fluorímetro Kratos FS-870, con una longitud de onda de excitación de 330 nm y de emisión, de 418 nm. La sensibilidad del fluorímetro se fijó en 570 en la escala de 0.1 uA. Las soluciones tampones se cambiaban automáticamente mediante una válvula motorizada de teflón (Mer Chromatographic). Las inyecciones (20 ul) se realizaron con una válvula Rheodyne 7120. Se utilizó una columna ODS-C18 Microsorb de Rainin Instruments (46 x 250 mm; partículas de 50u de tamaño). Para el registro y cuantificación de las alturas de los picos, se usó un integrador-computador Perkin Elmer modelo 3600.

Reactivos y Estándares.—

Se utilizó agua tipo A obtenida de un sistema de filtración Millipore RO-Milli Q. Se preparó una solución tampón de acetato de sodio 0,05M (A), pH 6,05, la cual se mezcló con cantidades variables de metanol (B) y tetrahidrofurano (C) para ser usadas en un sistema isocrático de 5 etapas, como se señala a continuación:

| Inyeccion N° | Composición (V/ V/ V) | | Tiempo (min) |
|--------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| | % | A+B+C | |
| 1 | 85 | + 15 + 1 | 0,00 |
| 2 | 85 | + 15 + 4 | 0,10 |
| 3 | 70 | + 30 + 1 | 8,25 |
| 4 | 50 | + 50 + 1 | 14,00 |
| 5 | 30 | + 70 + 1 | 23,00 |
| 6 | 90B | + 10 H ₂ O | 27,00 |
| 7 | 85 | + 15 + 1 | 32,00 |

Las inyecciones se realizaban cada 40 minutos, lo que permitía el análisis de 8 a 12 muestras por días. El procedimiento descrito es una ligera modificación del publicado por Jones y col (11) quienes usaron un sistema de gradientes con los mismos solventes de elución, pero diferente columna. Los aminoácidos de alta pureza, el mercaptoetanol y el ortofaldialdehído (OPA) fueron adquiridos de Sigma Chemical Co (U. S. A.). Se preparó una mezcla estándar de aminoácidos (excluyendo asparagina y glutamina) en HCL 0. 1N; la concentración final de cada aminoácido fue de 2 mM; pero la de ornitina y lisina fue de 5.0 mM. Se preparó una mezcla acuosa separada de asparagina y glutamina (concentración final, 2 mM). Las dos soluciones stock se congelaron a -20°C . Del estándar de trabajo se preparó una dilución 1:100 con HCL 0. 1N.

Tratamiento del plasma y derivación.—

El plasma se desproteinizó con metanol al 99.7%. Después de mezclar 100 ul de plasma y 900 ul de metanol se centrifugó a $25.000 \times g$ en una centrífuga refrigerada Sorvall RC-5B, para sedimentar las proteínas. Del sobrenadante resultante se tomaron 200 ul los cuales se mezclaron con 20 ul del reactivo OPA. Exactamente, 90 segundos después se agregó 1.6 ml de una solución tampón de acetato de sodio 0.05 M, pH 4.8. De allí se tomaron 20 ul para inyectar en la columna de cromatografía.

Se utilizó el Análisis de Variancia con edad, sexo y grupos (controles, coréicos y descendientes de primera generación) como los tres factores más importantes (23). Las edades se clasificaron en 6 clases de acuerdo a la siguiente escala. Grupo 1 (≤ 20 años); grupo 2 (> 20 y ≤ 30 años); gru-

po 3 (> 30 y ≤ 40 años); grupo 4 (> 40 y ≤ 50 años); grupo 5 (> 50 y ≤ 60 años) y grupo 6 (> 60 años). Se estudiaron también los efectos de las interacciones de primer orden entre los tres factores arriba señalados. Después de haber determinado los efectos significativos debidos al tratamiento, se usó la prueba t de Student para calcular la significación de la diferencia entre los promedios. Se consideraron significativos a los valores de p menores de 0.05.

RESULTADOS

La tabla I muestra las concentraciones promedio de los aminoácidos analizados en el plasma sanguíneo de los pacientes con Enfermedad de Huntington controles sanos y descendientes de primera generación de los enfermos coreicos. Se encontró un aumento significativo de las concentraciones de arginina, asparagina, citrulina, glutamina, taurina y fenilalanina, y un descenso de los niveles de glutamato, triptófano, aspartato y valina en el plasma de los pacientes coreicos. En los hijos de los enfermos se detectó un aumento en la concentración de asparagina y taurina y un descenso de aspartato y glutamato.

En cuanto a la variable sexo, estudiada tanto en los coreicos, como en los controles, la prueba de F resultó significativa para los siguientes aminoácidos: glutamina, leucina, ornitina, fenilalanina y triptófano. En todos estos casos la diferencia fue siempre debida a una concentración promedio para el sexo femenino, superior a la encontrada en el masculino (Tabla II).

Para la variable edad, el análisis de variancia reveló diferencia para los aminoácidos alanina, citrulina, glutamato, glutamina, lisina, ornitina, serina y treonina. Las concentraciones promedio fueron mayores en los grupos de mayor edad (grupos 5 y 6), con excepción de serina y treonina, cuyas mayores concentraciones se encontraron en el grupo de menor edad (< 20 años) (Tabla III).

Solo se detectó la presencia de una interacción significativa ($\alpha = 0.05$) entre edad y sexo para la citrulina, lo que indica que los efectos de la edad y el sexo, son independientes; es decir, no son influenciados por otros factores.

DISCUSION

A pesar de que diversos autores han determinado los niveles de aminoácidos plasmáticos en los enfermos de Corea de Huntington, no se ha logrado demostrar un defecto específico común que pudiera considerarse como responsable de la patogenia de esta enfermedad. En efecto, Cowie y Seakins, usando cromatografía de papel, encontraron niveles elevados de alanina sérica en uno de seis pacientes coreicos analizados (7). Sin embargo, Oepen y Oepen (15) cuando estudiaron la concentración de los aminoácidos plasmáticos en 13 enfermos de Corea de Huntington (4 hombres y 9

mujeres), mediante cromatografía de intercambio iónico, reportaron un incremento en la concentración de arginina, pero no detectaron ningún otro cambio en los restantes aminoácidos estudiados.

Perry y col (17) utilizaron un analizador automático de aminoácidos y soluciones tampones de citrato de litio, que permitían la cuantificación más fiel de los aminoácidos en el plasma sanguíneo, incluyendo a las ami-

TABLA I

**CONCENTRACION DE AMINOACIDOS PLASMATICOS
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HUNTINGTON,
EN SUS DESCENDIENTES DE PRIMERA GENERACION Y
EN INDIVIDUOS CONTROLES SANOS***

| AMINOACIDOS | CONTROLES SANOS N = 92 | ENFERMOS COREICOS N = 18 | HIJOS DE ENFERMOS N = 41 |
|--------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Alanina | 367.8 ± 11.4 | 392.2 ± 22.7 | 404.2 ± 15.4 |
| Arginina | 27.6 ± 1.9 | 36.1 ± 3.8** | 29.4 ± 2.6 |
| Asparagina | 33.5 ± 1.7 | 51.1 ± 3.3** | 44.9 ± 2.3** |
| Aspartato | 12.3 ± 0.7 | 5.5 ± 1.4** | 5.9 ± 0.9** |
| Citrulina | 27.4 ± 1.0 | 37.8 ± 2.0** | 28.9 ± 1.3 |
| Glutamato | 75.0 ± 6.0 | 53.6 ± 4.1** | 59.9 ± 4.5** |
| Glutamina | 512.2 ± 12.4 | 615.9 ± 24.7** | 535.5 ± 16.8 |
| Glicina | 350.2 ± 18.5 | 354.0 ± 37.0 | 342.6 ± 25.1 |
| Histidina | 59.9 ± 1.6 | 64.9 ± 3.2 | 63.1 ± 2.2 |
| Isoleucina | 63.2 ± 1.6 | 60.0 ± 3.2 | 66.5 ± 2.2 |
| Leucina | 133.9 ± 2.8 | 139.3 ± 5.6 | 136.7 ± 3.8 |
| Lisina | 289.7 ± 21.5 | 233.2 ± 43.0 | 247.8 ± 29.2 |
| Metionina | 21.7 ± 1.3 | 26.2 ± 2.6 | 25.0 ± 1.8 |
| Omitina | 87.4 ± 5.7 | 103.6 ± 11.3 | 89.5 ± 7.7 |
| Fenilalanina | 59.3 ± 1.2 | 65.0 ± 2.5** | 61.3 ± 1.7 |
| Serina | 136.4 ± 4.3 | 144.5 ± 8.5 | 131.0 ± 5.8 |
| Taurina | 84.1 ± 3.3 | 96.4 ± 3.7** | 98.1 ± 4.5** |
| Treonina | 121.3 ± 4.7 | 120.4 ± 9.4 | 126.8 ± 6.5 |
| Triptófano | 50.5 ± 2.5 | 42.3 ± 2.5** | 47.9 ± 2.3 |
| Tirosina | 60.0 ± 1.7 | 57.9 ± 3.5 | 61.4 ± 2.4 |
| Valina | 211.6 ± 5.1 | 184.3 ± 10.2** | 216.0 ± 7.1 |

* Los valores representan las medias ± el error estándar y están expresados como n moles de aminoácidos por ml. de plasma.

** P < 0.05 con relación a los valores control.

TABLA II

VALORES DE F PARA LA VARIABLE SEXO EN LOS AMINOACIDOS
DONDE SE DETECTO UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

| AMINOACIDO | F | PR > F |
|--------------|-------|--------|
| Glutamina | 8.47 | 0.0043 |
| Leucina | 15.47 | 0.0001 |
| Ornitina | 11.55 | 0.0009 |
| Fenilalanina | 12.58 | 0.0006 |
| Triptófano | 4.62 | 0.0338 |

TABLA III

VALORES DE LA F PARA LA VARIABLE EDAD EN LOS
AMINOACIDOS DONDE SE DETECTO UNA DIFERENCIA
SIGNIFICATIVA

| AMINOACIDO | F | PR > F |
|------------|------|--------|
| Alanina | 2.33 | 0.0468 |
| Citrulina | 7.11 | 0.0001 |
| Glutamato | 3.80 | 0.0032 |
| Glutamina | 2.57 | 0.0302 |
| Lisina | 2.33 | 0.0463 |
| Ornitina | 3.23 | 0.0092 |
| Serina | 2.37 | 0.0435 |
| Treonina | 2.98 | 0.0144 |

das asparagina y glutamina. Con este procedimiento demostraron un descenso en las concentraciones plasmáticas de prolina, alanina, valina, isoleucina, leucina y tirosina. Es necesario destacar, sin embargo, que los 13 pacientes estudiados estaban recibiendo tratamiento. Bruyn, por el contrario, no observó ninguna alteración de los aminoácidos plasmáticos en 10 pacientes coreicos (4).

Ottosson y Rapp (16) reportaron una disminución significativa de los niveles de fenilalanina y tirosina en 33 pacientes coreicos. Como estos úl-

timos tenían, en promedio, 8 Kg. menos de peso que los controles, sugirieron que estas variaciones podían ser explicadas por alteraciones en el metabolismo proteico, secundarias al deterioro físico inespecífico observado en los enfermos. En nuestro estudio, no encontramos variación en los niveles de tirosina; pero, la concentración de fenilalanina, que es un aminoácido esencial, estaba significativamente aumentada.

En 1972, Perry y col (18) extendieron su estudio a 31 descendientes de enfermos con Corea de Huntington, que se encontraban en buenas condiciones de salud, sin alteraciones neurológicas o psiquiátricas. No observaron ninguna variación en los 6 aminoácidos señalados en su primer reporte. Concluyeron que los cambios en los aminoácidos plasmáticos observados en los enfermos, deben aparecer sólo cuando se hacen evidentes los síntomas de la enfermedad; por lo tanto, esos hallazgos no podían ser utilizados para el diagnóstico presintomático.

Yates y col (29) comprobaron un descenso significativo en los niveles plasmáticos de triptófano en pacientes coreicos. Este hallazgo ha sido confirmado en el presente reporte.

Phillipson y Bird (20) observaron una reducción en las concentraciones plasmáticas de leucina, isoleucina, valina y triptófano libre en ocho pacientes con Corea de Huntington que no estaban recibiendo tratamiento. Estos autores no encontraron variaciones en los niveles de tirosina y fenilalanina, ni en los valores de triptófano total.

En 1978, Watt y Cunningham (26) estudiaron las concentraciones de los aminoácidos plasmáticos en nueve pacientes coreicos y nueve controles. Sin embargo, estos últimos presentaban otras enfermedades: demencia arterioesclerótica en dos casos, demencia senil, demencia presenil, esclerosis difusa, psicosis postencefálica, psicosis postraumática, demencia alcohólica y psicosis maníaco-depresiva. Todos los individuos estudiados tenían controlados tanto la dieta (90 gramos de proteína diaria) como el tratamiento farmacológico. Los pacientes controles habían estado sin tratamiento durante varios meses. De los nueve coreicos, siete no habían recibido drogas durante 1 mes. Estos investigadores encontraron un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de treonina, alanina, isoleucina, leucina, lisina e histidina, en los pacientes coreicos.

En nuestro estudio hemos observado una elevación de las concentraciones plasmáticas de la glutamina, la cual podría deberse a dos mecanismos diferentes. Uno de ellos sería el aumento en la actividad de la sintetasa de la glutamina, que respondería a una mayor producción de amoníaco, el cual sería eliminado mediante la formación de glutamina a partir del gluta-

mato. El otro mecanismo consistiría en una inhibición de la glutaminasa, enzima que cataliza la hidrólisis de la glutamina y la formación de amoníaco libre (21).

En el sistema nervioso, la sintetasa de la glutamina es una enzima situada primordialmente en las células gliales (3). Se ha determinado que en la Enfermedad de Huntington se produce un descenso en el número de estas células, que puede alcanzar hasta un 25% del valor normal. Este hallazgo parecería indicar que en esta enfermedad la muerte de ciertos tipos neuronales y de los astrocitos, está determinada por un factor o mecanismo común que actúa alterando la relación neuronoglia (6). Bruyn y col. (6) postularon la hipótesis de que la muerte neuronal sería el resultado de un defecto en el transporte de ciertos nutrientes vitales desde las células gliales a las neuronas, o en sentido contrario. Al intentar dilucidar la etiopatogenia de la Enfermedad de Huntington, habría que considerar la posibilidad de una alteración en el metabolismo de la glutamina sintetizada en las células gliales.

La biosíntesis de la asparagina es catalizada por la sintetasa de las asparagina. La síntesis del enlace amídico requiere del aspartato libre, un donador amino (probablemente la glutamina) y MgATP (21). A diferencia de la glutamina, la concentración de asparagina también se encontró aumentada en los hijos de los enfermos coreicos. Por estos resultados pudiera inferirse que el metabolismo de este último aminoácido está afectado en la Enfermedad de Huntington. En efecto los hallazgos hacen pensar en la posibilidad de que es un aumento de la conversión de aspartato en asparagina, lo que explicaría tanto el incremento de la asparagina plasmática como la disminución del aspartato, observados en los enfermos coreicos. Sin embargo, tanto Perry y col. (17) como Watt y Cunningham (26) reportaron cifras normales de asparagina plasmática en pacientes coreicos, lo que hace factible que los valores reducidos encontrados por nosotros sean debidos más a otros factores que al proceso etiopatogénico de la enfermedad. Es importante destacar que el descenso en las concentraciones de aspartato fue de 55% en los enfermos y 52% en sus descendientes. Este hallazgo, por sí solo, induciría a prestar una mayor atención al metabolismo del aspartato en el sistema nervioso central y en los tejidos periféricos de pacientes con la Enfermedad de Huntington.

No fue posible dividir los descendientes de los coreicos en dos poblaciones distintas, según los niveles de aspartato y glutamato. Por lo tanto, este criterio no podría ser usado para el diagnóstico presintomático de la Enfermedad de Huntington.

El aumento en la concentración plasmática de arginina, y los incrementos que hemos demostrado en los niveles de citrulina en el plasma de los enfermos, parecerían corresponder a una activación del ciclo biosinté-

tico de la úrea (22). Esta activación consumiría aspartato y glutamato (bajo la forma de N-acetil-glutamato) y explicaría, en parte, los descensos de estos últimos aminoácidos. Ya hemos señalado que Oepen y Oepen (15) encontraron niveles elevados de arginina, mientras que Perry y col. (17) reportaron valores normales.

Uno de los factores que debería tomarse en consideración al analizar los cambios producidos en los niveles de aminoácidos plasmáticos, es el aumento en la utilización de los mismos, debido a la hiperactividad observada en los pacientes coreicos. Pero el efecto de esta variable tendería a producir un déficit en los niveles de los aminoácidos y no un aumento, como el observado con varios de ellos.

Algunos autores han reportado evidencias del efecto de la edad sobre la concentración de los aminoácidos plasmáticos. Por ejemplo, Wehr y Lewis (27) detectaron un incremento en la concentración de ornitina en los ancianos. Ackerman y Kheim (1) encontraron que la concentración de 11 aminoácidos estaba reducida en el plasma de los sujetos adultos más viejos. En nuestro trabajo estudiamos un amplio rango de edad y observamos que en efecto éste es un factor, al igual que el sexo, que se debe tomar en consideración al analizar la concentración de diferentes aminoácidos en grupos heterogéneos de edades y en individuos de ambos sexos.

Perry y col (17) y Watt y Cunningham (26) encontraron valores normales de taurina en el plasma de los pacientes coreicos. En el presente estudio, nosotros observamos un aumento de su concentración plasmática. Los niveles sanguíneos de taurina pueden elevarse cuando se ha logrado el máximo de aclaramiento renal, junto con un aumento del flujo de taurina desde los tejidos periféricos, o con una dieta rica en taurina (25). Aunque desconocemos si tiene alguna implicación en el proceso etiopatogénico de la Enfermedad de Huntington, la taurina parece desempeñar un papel importante en la patogenia de la depresión (19), síntoma éste frecuentemente encontrado en los coreicos.

La enfermedad de Huntington está asociada, a menudo, con un aumento del apetito y de la ingestión de alimentos y pérdida de peso (20). En el estudio nutricional realizado en estos pacientes, (Morales L. M. y col, en vías de publicación) se comprobó una dieta normal de proteínas. Esto descarta la posibilidad de que algunos de los cambios observados en los niveles de los aminoácidos plasmáticos sean debidos a una disminución de las ingestas proteicas. Tal sería el caso del descenso en las concentraciones de triptófano y valina. Sin embargo, en los cuadros extremos de deficiencia nutricional, como en los casos de Kwashiorkor, sólo se han reportado caídas de las concentraciones plasmáticas de leucina, isoleucina, tirosina, citrulina y arginina (8, 10). Como se ve, este perfil de aminoácidos es diferente al encontrado por nosotros en los enfermos coreicos.

La valina es un aminoácido nutricionalmente esencial para el hombre.

Por consiguiente, la disminución en su concentración plasmática podría ser el reflejo de una dieta pobre en proteínas, lo cual no pudo ser confirmado en los coreicos. Este hallazgo, y el hecho de que en sus descendientes no se observara ninguna variación en el contenido de valina, hace posible la existencia de otros factores involucrados (aumento de la actividad física, incremento del catabolismo) que expliquen el descenso observado en los coreicos.

Se hace necesario realizar un estudio longitudinal, prospectivo, de los niveles de aminoácidos plasmáticos en los hijos de los enfermos coreicos, con el fin de determinar el momento de aparición de las alteraciones y si éstas tienen una importancia diagnóstica y/o pronóstica.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por FUNDACITE-ZULIA. Los autores expresan su agradecimiento a la Lic. Elizabeth Prieto y a la Sra. Yudis de Flores por su trabajo secretarial.

ABSTRACT

Plasma Amino Acids in Huntington's Disease. *Bonilla E, (Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo-Venezuela), Annajahala L. N. Prasad, Estévez J. Suárez H., Arrieta A., Morales L.M., Chacín de Bonilla L., Villdobos R. Invest Clín 27(3): 151-164, 1986.*— We determined the levels of plasma amino acids in 18 patients with Huntington's disease, 41 asymptomatic children of known choreics, and 92 healthy control subjects living in the same habitat and having similar dietary conditions. We found a significant increase in the concentrations of arginine, asparagine, citrulline, glutamine, taurine, and phenylalanine, and a decrease in the levels of glutamate, aspartate, tryptophan, and valine in the plasma of the choreic patients. An increase in the levels of asparagine and taurine, and a decrease in the concentration of aspartate and glutamate was detected in the plasma of the offspring of choreic patients. In female we observed higher concentrations of glutamine, leucine, ornithine, phenylalanine, and tryptophan than in male subjects. The levels of alanine, citrulline, glutamate, glutamine, lysine, and ornithine were higher in the individuals 50 years old or older. However, the concentration of serine and threonine were higher in subjects younger than 20 years.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— ACKERMAN PG, KHEIM T: Plasma amino acids in young and older

adult human subjects. *Clín. Chem.* 10: 32-40, 1964.

- 2- BONILLA E: Avances recientes en el conocimiento de la Enfermedad de Huntington. Revisión. *Invest. Clín.* 23: 31-52, 1982.
- 3- BONILLA E: Bases Moleculares de la Neurotransmisión. Editorial Universitaria, Maracaibo, Venezuela 1985.
- 4- BRUYN GW: Biochemical studies in Huntington 's chorea. 3. Aminoacids in serum and urine. *Psychiat. Neurol. Neurochir.* 69: 139-142, 1966.
- 5- BRUYN GW: Huntington 's Chorea: historical, clinical, and laboratory analysis In: *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 6. pp 298-377. North-Holland Publishing Co, 1968.
- 6- BRUYN GW, BOTS GTAM, DOM R: Huntington 's Chorea: Current Neuropathological status. In: *Advances in Neurology,* Vol. 23, pp 83-93, Raven Press, New York, 1979.
- 7- COWIE V, SEAKINS J.W.: Urinary alanine excretion in a Huntington's chorea family. *J Ment Sci* 108: 427-431, 1962.
- 8- FELIG P, OWEN OE, WAHREN J, CAHILL GF JR: Amino acid metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest* 48: 584-594, 1969.
- 9- GUSELLA JF, WEXLER NS, CONNEALLY PM, NAYLOR SL, ANDERSON MA, TANZI RE, WATKINS PC, OTTINA K, WALLACE MR, SAKAGUCHI AY, YOUNG AB, SHOULSON I, BONILLA E, MARTIN JB: A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 306: 234-238, 1983.
- 10- HOLT LE, SNYDERMAN SE, NORTON PM, ROITMAN E, FINCH J: The plasma aminogram in Kwashiorkor. *Lancet* ii: 1343-1348, 1963.
- 11- JONES BN, PAABO S, STEIN S.: Amino acid analysis and enzymatic sequence determination of peptides by an improved o-phthaldialdehyde precolum labelling procedure. *J. Liquid. Chromat.* 4: 565-586, 1981.
- 12- MCMENEMY WH: Huntington 's chorea. In: *Neuropathology.* pp 504-509, Arnold, London, 1958.
- 13- MYRIANTHOPOULOS NC: Huntington 's Chorea. *J. Med. Genet.* 3: 298-314, 1966.
- 14- NEGRETTE A: Corea de Huntington (Monografía). Talleres Gráfi-

cos de la Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela, 1962.

- 15- OEPEN H, OEPEN I: Aminosäuren des Blutes bei Huntington'scher Chorea. *Humangenetik* 1: 299-302, 1965.
- 16- OTTOSSON JO, RAPP W: Serum levels of phenylalanine and tyrosine in Huntington 's chorea. *Acta psychiatrica scandinavica*, Suppl. 221: 89-102, 1971.
- 17- PERRY TL, HANSEN S, DIAMOND S, STEDMAN D: Plasma-aminoacid levels in Huntington 's Chorea. *Lancet* 1: 806-808, 1969.
- 18- PERRY TL, HANSEN S, LESK D; Plasma amino acid levels in children of patients with Huntington's chorea. *Neurology* 22: 68-70, 1972.
- 19- PERRY TL: Taurine, p 356. Huxtable R, Barbeau A., eds. Raven Press, New York, 1976.
- 20- PHILLIPSON OT, BIRD ED: Plasma glucose, non-esterified fatty acids and amino acids in Huntington's chorea. *Clin Sci Mol Med* 52: 311-318, 1977.
- 21- RODWELL WV: Biosíntesis de Aminoácidos. En: *Bioquímica de Harper*, p 263, Martin DW, Rodwell VW, Meyes PA., eds. Editorial El Manual Moderno, México, 1982.
- 22- RODWELL VW: Catabolismo del Nitrógeno de los Aminoácidos. En: *Bioquímica de Harper*, p 268. Martin DW, Rodwell VW, Meyes PA., eds. Editorial El Manual Moderno, México, 1982.
- 23- STATISCAL ANALYSIS SYSTEM. SAS: Users Guide, Raleigh, NC, U. S. A. S. A. S. Institute Inc, 1985.
- 24- TELLEZ- NAGEL I, JOHNSON AB, TERRY RD: Studies on Brain Biopsies of patients with Huntington 's Chorea. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 33: 308-332, 1974.
- 25- VAN GELDER NM: Taurine, the compartmentalized metabolism of glutamic acid, and the epilepsies. *Can J Physiol Pharmacol* 56: 362-374, 1978.
- 26- WATT JAG, CUNNINGHAM WL: Plasma amino acid levels in Huntington 's Chorea. *Brit. J. Psychiat.* 312: 394-397, 1978.
- 27- WEHR RF, LEWIS GT: Amino acids in blood plasma of young and aged adults. *Proceedings of the Society of Experimental Biol and Med* 121: 349-351, 1966.

- 28- WEXLER NS, GUSELLA JF, BONILLA E, CONNEALLY PM: Huntington 's disease in Venezuela and gene linkage. *Cytogenet. Cell Genet.* 37: 605, 1984.
- 29- YATES CM, MAGILL BEA, DAVIDSON D, MURRAY LG, WILSON H, PULLAR IA: Lysosomal enzymes, amino acids and acid metabolites of amines in Huntington 's chorea. *Clin. Chim. Acta.* 44: 139-145, 1973.
-