

COREA Y ATAXIA:
ENSAYO TERAPEUTICO CON ISONIACIDA

Por C. CASTAÑEDA*, J. PEREZ*, L. CABANI*, L. TORRES* y J. M. CUBA*

R E S U M E N

La Corea de Huntington (CH) puede asociarse a otros procesos; sin embargo la asociación con las ataxias cerebelosas es poco frecuente. Se presenta un caso juvenil de ataxia, con signos piramidales y degeneración retiniana en una descendiente directa de CH. La administración de isoniacida a dosis de 300 mgrs. diarios mejoró la ataxia notablemente. Se intenta establecer una correlación bioquímica entre ataxia y corea en relación con el ácido gamma-aminobutírico.

S U M M A R Y

We describe a case of juvenil ataxia associated to pyramidal signs and retinian degeneration in a patient whose mother had Huntington's disease. The ataxia was improve with izoniacid 300 mg. daily. Accordin to this presentation it could be some biochemical GABA ligate relationship between cerebelar ataxia and chorea.

PALABRAS-CLAVE: Corea de Huntington. Ataxia y corea. Ataxia juvenil. Tratamiento con isoniacida.

KEY WORDS : Huntington's disease. Ataxia and chorea. Juvenile ataxia. Treatment with isoniacid.

* Departamento de Neurología y Gerontología, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Jirón Ancash 1271, Lima 1.

INTRODUCCION

La Corea de Huntington (CH) es un proceso autosómico dominante cuyas primeras manifestaciones clínicas aparecen en promedio entre los 30 y 40 años de edad, expresándose fundamentalmente por movimientos involuntarios de tipo coreico y alteraciones demenciales. Las investigaciones mediante técnicas de genética molecular han localizado en el cromosoma 4 los genes para la transmisión de esta enfermedad. Se ha establecido la existencia de alteraciones en la bioquímica de la neurotransmisión, particularmente en los sistemas gabaminérgicos. Se ha postulado que el empleo de isoniacida incrementa los niveles de ácido gamma aminobutírico (GABA) a nivel cerebral, por inhibición de la enzima GABA-aminotransferasa.

En el presente trabajo se informa los resultados del tratamiento con isoniacida en una paciente con ataxia cerebelosa y con influencia genética de CH.

CASO CLINICO

F. R. O., de 21 años, sexo femenino, natural de Cañete, con antecedentes familiares de CH (Fig. 1). Inicia sus síntomas a los 15 años con ataxia de la marcha, a los 16 años disminución progresiva de la agudeza visual. La primera evaluación neurológica a los 19 años, muestra adecuado nivel intelectual, disartria, incoordinación axial y de extremidades, leve espasticidad, clonus de pies y signo

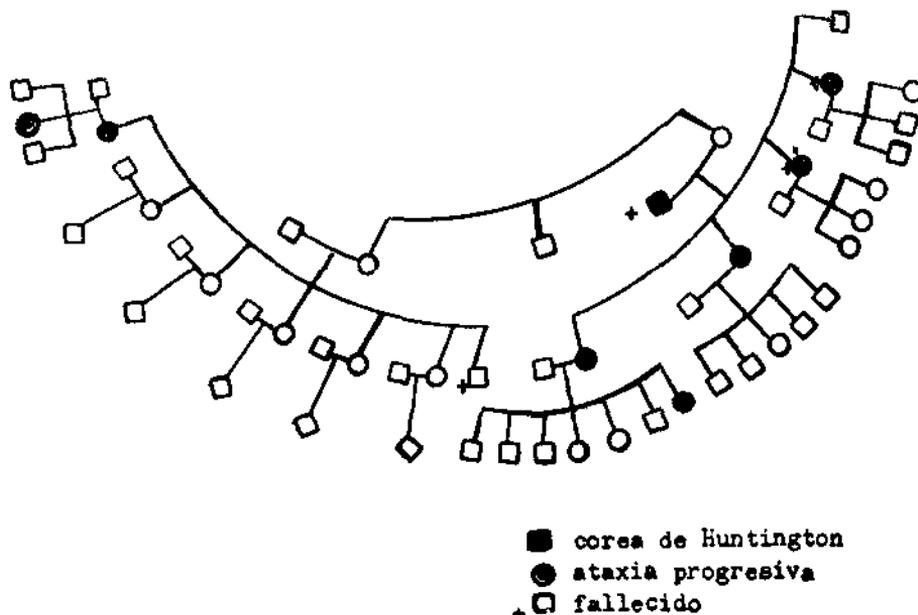


Fig. 1.—Paciente afectada de ataxia progresiva; signos piramidales y degeneración retiniana (descendiente de portadores de Corea de Huntington).

de Babinski bilateral, sensibilidad vibratoria normal. Examen neuro-oftalmológico: visión cuenta-dedos un metro de ambos ojos, parálisis de la mirada vertical hacia arriba, marcada disminución del brillo foveal, dispersión pigmentaria retiniana con amplia despoblación de fibras nerviosas. A los 21 años aparecen alteraciones cognitivas. Examen cardiológico normal. Sin alteraciones de columna vertebral ni de otros segmentos del aparato locomotor.

DISCUSION

Los estudios genéticos moleculares revelan la existencia de anomalías en los genes del cromosoma 4 en la corea hereditaria (4). Los trastornos empiezan en forma insidiosa entre los 35 y los 42 años, con rangos muy variables, lo que hace probable que la CH no sea el resultado de la misma anomalía genética en las diferentes poblaciones (7).

Cuando el proceso se inicia alrededor de los 20 años, generalmente la transmisión es paterna, en cambio si es después de los 50 la transmisión es materna. Cuando la CH aparece desde la infancia el síntoma fundamental es la rigidez progresiva (3).

Existe una deficiencia de GABA en el sistema estrío-nigrico, que normalmente inhibe al sistema dopaminérgico nigro-estriado. Este neurotransmisor también está presente en la corteza cerebral, cerebelo y médula espinal. Actualmente se conoce que esta no es la única alteración: la homocarnosina, la descarboxilasa del ácido glutámico y la angiotensina II también están disminuidas en los ganglios basales.

La asociación de CH con las ataxias cerebelosas es poco frecuente. En la ataxia progresiva las anomalías genéticas han sido encontradas en el cromosoma 6 y clínicamente puede asociarse a diversos compromisos, como degeneración pigmentaria de retina, como en nuestra paciente.

De todas las alteraciones enzimáticas descritas en las ataxias, son de mayor importancia las del complejo de la deshidrogenasa pirúvica (1), con sus 3 componentes: descarboxilasa pirúvica, lipoil-reductasa transacetilasa y lipoamida deshidrogenasa. Se señala que la deshidrogenasa pirúvica realiza la conversión del piruvato en coenzima A para su ingreso en la vía del ácido cítrico. Otras enzimas que también están afectadas en la ataxia son la enzima málica, que interviene en la lipogénesis y la gluconeogénesis, y la alfa-keto-glutarato deshidrogenasa. También está involucrado en este desorden metabólico el aminoácido taurina.

En base a estas investigaciones se han realizado algunos intentos terapéuticos tanto en corea como en ataxia con resultados discutibles. Así, MANYAN y colaboradores (5) administraron 900 mg. de isoniacida a pacientes con CH. encontrándose sólo ligera mejoría clínica en un 25% en un estudio a doble ciego. PERRY y colaboradores (8) y McLEAN (6) realizaron estudios complementarios demostrando la ineficacia del tratamiento. SABRA y colaboradores (9) han empleado isoniacida con buenos resultados en el tratamiento del temblor intencional cerebeloso en pa-

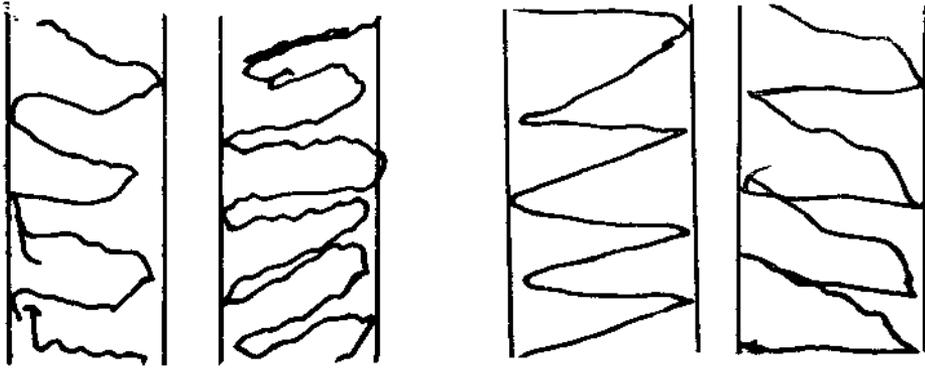


Fig. 2.— El trazado del lado izquierdo fue realizado antes del tratamiento y el del lado derecho 10 días después de la administración de 300 mg. diarios de isoniácida.

cientes con esclerosis múltiple. El uso de clonazepan ha dado también buenos resultados en el temblor cerebeloso en un estudio realizado por TRELLES y colaboradores (10).

En nuestro caso hemos empleado isoniácida, a dosis de 300 mg diarios, observándose una mejoría considerable en el temblor de tipo cerebeloso, la paciente logró mejorar el empleo funcional de sus extremidades (Fig. 2).

Estas observaciones nos llevan a pensar que existe alguna correlación bioquímica entre la corea y la ataxia cerebelosa, destacando el GABA. El contenido de este neurotransmisor es menor al normal en el estriado de pacientes que fallecieron por CH (2, 6, 7). El GABA también está presente en las sinapsis de las células de Purkinje en los núcleos grises del cerebelo.

La isoniácida aumenta el contenido de GABA mediante la inhibición de la enzima GABA-aminotransferasa, enzima de degradación de este neurotransmisor. Dicho efecto sería mucho mayor a la inhibición que también ejerce sobre la enzima glutamato Descarboxilasa, enzima de síntesis (5).

Aunque clínicamente los resultados con isoniácida en corea son dudosos y en la ataxia favorables, su efecto positivo al aumentar el contenido de GABA central, tanto en el estriado como en el cerebelo, nos lleva a pensar en su utilidad terapéutica.

En nuestra paciente con ataxia e influencia genética de CH se obtuvieron resultados satisfactorios sin observarse efectos colaterales.

RESUME

La Chorée d'Huntington (C. H.) peut-etre associée a d'autres processus; cependant l'association avec les ataxies cerebelleuses n'est pas fréquente. Ici il s'agit d'un cas juvénil d'ataxie, avec signes pyramidaux et dégénération retinienne chez une descendante directe d'une C. H. L'administration d'isoniacide 300 mgs. par jour, améliore nettement l'ataxie. On tente d'établir une corrélation biochimique entre ataxie et chorée en relation avec l'acide gamma-aminobutyrique.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Huntingtonsche Krankheit (HK) kann zusammen mit anderen pathologischen Bildern erscheinen. Es wird im vorliegenden Beitrag über einen jugendlichen Fall von Athaxie und retinischen Degenerierung in einen Nachkommen von HK.

BIBLIOGRAFIA

1. BARBEAU, A. (1982): "Friedreich's Disease 1982: Etiologic Hypotheses. A personal analysis", *Le J. Can. des Scien. Neurol.*, 9: 243-263.— 2. BIRD, E. & IVERSEN, L. (1974): "Huntington's Chorea. Post-mortem Measurements of Glutamic Acid Decarboxylase, Choline Acetyltransferase and Dopamine in Basal Ganglia", *Brain*, 97: 457-472.— 3. GOEBEL, H. (1978): "Juvenile Huntington's Chorea: Clinical, ultrastructural and biochemical studies", *Neurology*, 28: 29-30.— 4. GUSELLA, J., WEXLER, N., CONNEALLY, P., NAYLOR, L., ANDERSON, M., TANZI, R., WALKINS, P., OTTINA, K., WALLACE, M., SAKAGUCHI, A., YOUNG, A., SHOULSON, I., BONILLA, E., & MARTIN, J. (1983): "A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's Disease", *Nature*, 306: 234-238.— 5. MANNAN, B., KATZ, L., HARE, T., KANYEFSKI, K. & TREMBLAY, R. (1981): "Isoniazid-Induce Elevation of CSF Levels and Effects on Chorea in Huntington's Disease", *Ann. Neurol.*, 10: 35-37.— 6. MC LEAN, D. (1982): "Failure of Isoniazid therapy in Huntington's Disease", *Neurology (NY)* 32: 1189-1191.— 7. MARTIN, J. (1984): "Huntington's Disease: New approaches to an old problem", *Neurology (Cleveland)*, 34: 1059-1072.— 8. PERRY, T., WRIGHT, J. & HANSEN, S. (1979): "Isoniazid therapy on Huntington's Disease", *Neurology (NY)*, 20: 370-375.— 9. SABRA, A., HALLETT, M., SUDARSKI, L. & MULLALLY, W. (1982): "Treatment of action tremor in multiple sclerosis with isoniazid", *Neurology (NY)*, 32: 912-913.— 10. TRELLES, L., TRELLES, J.O., CASTRO, C., ALTAMIRANO, J. & BENZAQUEN, M. (1984): "Successful treatment of two cases of intention tremor with clonazepam", *Ann. Neurol.*, 16: 621.