

Latirismo

C.I. FERNANDEZ FERNANDEZ y R. FERNANDEZ GABARDA

*Unidad docente de Traumatología y Ortopedia. Departamento de Cirugía.
Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.*

Resumen.—Se hace una revisión bibliográfica de este cuadro neurotóxico en lo que hace referencia a datos epidemiológicos, enfatizando los especiales condicionamientos socioeconómicos y como consecuencia, su condicionada presentación "geográfica". Se estudian los posibles mecanismos patogénicos, no definitivamente aclarados, y se comentan sus relaciones con otros cuadros neurotóxicos provocados por el consumo de legumbres. Se dedica un apartado a la utilización de los latirógenos en la preparación de modelos experimentales diversos en investigación básica. Se aborda el tratamiento considerando las medidas profilácticas a tomar aún conociendo las dificultades de su puesta en práctica y se señalan las características de las secuelas neurológica y ortopédica, así como las posibilidades operatorias de minimizarlas.

Palabras clave: Latirismo.

LATHYRISM

Summary.—The authors carried out a bibliographic review about this neurotoxic disease with reference to epidemiological data, emphasizing the special socioeconomic factors and therefore, its "geographic" presentation. The authors have studied the possible pathogenic mechanisms, not definitively explained, and the relationship with another neurotoxic syndromes brought about food legumes consumption. They have made too an analysis with regard to utilization of lathyrogens on different experimental models in basic research. They approach the management considering preventer measures and point out the characteristic of neurologic and orthopaedic sequelae, and surgical possibilities.

Key Words: Lathyrism.

INTRODUCCIÓN

Recientemente y con ocasión de una sesión clínica buscando una posible relación entre alimentación y alteración neuromotora en los miembros inferiores preguntaba, uno de nosotros, a una paciente por sus hábitos alimenticios. La pregunta suscitó una reacción entre los presentes que cuando menos considero sorprendente.

Para los jóvenes la pregunta carecía de sentido posiblemente por no haber tenido posibilidad de co-

nocer la afección que me interesaba descartar dentro de unas posibilidades diagnósticas, aunque fueran remotas. Los menos jóvenes posiblemente entendieron que la pregunta está fuera de tiempo, porque el latirismo ya no existe.

A los primeros, los más jóvenes, quisiéramos recordarles aquí que sólo lo que se conoce se diagnostica.

A los menos jóvenes les haríamos la siguiente reflexión:

1) Afirmar que el latirismo no existe en nuestro país puede ser una afirmación excesiva. Cosa distinta será que no significa una epidemia hoy y aquí. Y en todo caso pudiera no existir el latirismo, pero si existen los latíricos de hace 30 ó 40 años arrastrando su incapacidad.

Correspondencia:

Dr.D. RAFAEL FERNANDEZ GABARDA
Departamento de Cirugía.
Facultad de Medicina.
Avda. Blasco Ibañez, 17
46010 Valencia.

2) El que yo no vea el hambre en mi entorno no significa que no existe el hambre. En otras épocas podríamos ignorar su existencia más o menos lejana, pero no en esta, donde en cualquier informativo de prensa, radio o televisión constantemente se nos abrumba con el problema del hambre en el mundo. Según organismos internacionales cada dos segundos muere un niño por hambre. En todos aquellos lugares donde el contexto socioeconómico lleva a situaciones de "hambruna", de hambre crónica, en suma, de hambre "celular" se ven empujados al consumo de ciertas legumbres que teniendo un alto contenido proteico tienen unas especiales características de cultivo en cuanto a resistencia a condiciones climáticas extremas, entrando así en un peligroso juego de cambiar supervivencia por patología. La distribución geográfica del latirismo en el mundo respalda estas afirmaciones.

3) La posibilidad de interrelación entre el consumo de ciertos cereales y su neurotoxicidad puede tener al menos un interés académico.

Con todo ello justificamos realizar una revisión bibliográfica para conocer cual es la realidad actual de este viejo problema.

¿QUÉ ES EL LATIRISMO?

Las legumbres son un importante elemento constituyente de la dieta de una gran parte de la población mundial y sobre todo de aquellas gentes de países en desarrollo. En ellas se encuentran ocasionalmente factores antinutricionales y tóxicos entre los que se destacan inhibidores proteolíticos, fitohemaglutininas, latirógenos, compuestos cianogénicos, compuestos capaces de originar favismo, factores que afectan a la digestibilidad y saponinas (1). Es obvio que nos interesan aquí los hechos que atañen a los factores latirógenos.

El "Lathyrus sativus" es una leguminosa, cuya semilla es conocida popularmente entre nosotros como almortas, guijas, muelas o titos, y cuyo consumo se realiza en forma de semilla o transformándola en harina. En algunos países se utiliza la harina de almortas para la adulteración de harinas de otra procedencia. Sabido es que un consumo mantenido en el tiempo por períodos de 1 a 3 meses en cantidades mínimas de 200-400 gr. día puede desencadenar una afectación neurológica tóxica sobre individuos normales o sobre población desnutrida, caracterizándose por una lesión generalmente irreversible del sistema piramidal, por afectación de la motoneurona superior, y que suele acabar concretándose en el desarrollo de un paraparesia espástica con hiperreflexia e integridad en la vía sensitiva.

La primera descripción de la enfermedad y su asociación con el consumo de "Lathyrus" parece ser fue realizada por el General Sleeman en 1884 en su libro "Rambles and recollections of an Indian Official" (2). Desde entonces se sabe que la incidencia

del latirismo va unida a aquellas áreas del mundo donde su consumo está establecido, lo que obliga un tanto a conocer la distribución geográfica de los cultivos y la prevalencia del cuadro neurotóxico.

Ludolph en 1987 (3) señala como esta afección ha acompañado a la guerra, pestes, y hambre afectando históricamente a poblaciones humanas y animales residentes en una amplia franja que se extiende desde los 10° a 55° de latitud y entre los 15° Oeste y los 105° Este de longitud, además de otras partes del Sur de Europa y Asia, y el Norte de África, incluyendo Noroeste de China, India, Bangladesh, Siria, Iran, Israel, Etiopía, Rusia, Alemania, Grecia, Italia, Francia, España y Argelia. Muy recientemente se han comunicado los primeros casos conocidos en Afganistán (2).

La afección permanece habitualmente en zonas endémicas en Bangladesh, Etiopía y en la India, alcanzando prevalencias entre 0.3% y 2.5% en algunas regiones de la India y en Bangladesh. En este último país, en el distrito de Rajshahi y en el de Kushtia, situados en el noroeste, en un área aproximadamente de unas cuatro veces la extensión de la eran Londres esta prevalencia llega a ser de 1 caso por Km .

En la India el latirismo humano es muy común y como en la mayor parte de lugares donde esta enfermedad está presente, lo hace afligiendo a lo estratos más pobres de la población, provocando su consumo el fracaso del cultivo de cereales. Este es un cultivo extraordinariamente resistente y poco exigente, no necesitando riego, fertilizantes ni pesticidas, lo que le convierte en un cultivo alternativo lo mismo ante las grandes inundaciones que ante la sequía más pertinaz, al tiempo que posee un contenido proteico importante que alcanza el 28%. Su cultivo ocupa en el país cerca de 5 millones de acres, lo cual representa el 4% del área cultivada con legumbres, constituyendo el 3% del total de la producción de leguminosas. La comarca de Madhya Pradesh produce el 50% del total del país, y un estudio epidemiológico realizado en 1958 en el distrito de Rewa, dentro de esta comarca, encontró más de 25.000 casos de latirismo en una población total de 634.000. Otra encuesta realizada en 1974 en Raipur, muestra que la tasa de prevalencia fue de 40 por mil. El número de casos estaba alrededor de 100.000 en 1975.

Jayaraman (4) comenta con amargura como mientras las 40.000 víctimas del envenenamiento por gas en la tragedia de Bhopal, capital de Madhya Pradesh, pueden esperar ser rehabilitados siguiendo los convenios con Unión Carbide, un gran número de víctimas de los latirógenos están en el mismo estado sin ningún tipo de ayuda, siendo miles los trabajadores del campo que han vivido por décadas con "Kesari dhal" hecho con "Lathyrus sativus" y dado a ellos como pago por sus "Señores". Después de potenciar la investigación por un período superior a los diez años en el sentido de conseguir un cultivo de

"Lathyrus" libre de toxinas, el Ministerio de Agricultura reconoce que el neurolatirismo en la región sólo disminuirá a medida que el arroz y el trigo sean más económicos que las almortas.

En Etiopía el "Lathyrus" es cultivado principalmente en las tierras altas del centro del país, como una o como dos cosechas al año. Los campesinos utilizan también sus propiedades fertilizantes en la preparación de los cultivos. En este país el latirismo se muestra con carácter endémico, habiendo sufrido una explosión epidémica en 1976-77. La prevalencia de la enfermedad es ciertamente desconocida. Solo las zonas altas parecen mejor censadas, particularmente el Noroeste de Etiopía. El subdistrito de Dembia con una población total de 160.000 recoge 999 casos, expresando una prevalencia de 0.6%. Estas cifras se repiten en Fogera, con 130.000 habitantes y 793 casos, de nuevo una prevalencia de 0.6%. Pero en datos de otras comarcas conseguidos de las correspondientes Asociaciones de agricultores se obtienen para Shina una prevalencia de 2.9% y para Shaga, de 2.2% (5).

Después de la epidemia de 1976-77 la incidencia se mantiene con una estimación media de 1.7 por 10.000. El desarrollo de los cultivos, a pesar de ser impopulares, ha pasado de 313.000 quintales en 1980-81 a 376.000 quintales en 1986-87, y añade Haimanot (5) que no sólo este aumento del 20% en un período de 6 años es lo que importa, sino que el Ministerio Etiope de Agricultura anuncia en voz de sus expertos que es de preveer un acusado aumento de la producción, particularmente en las regiones noroestes del país. Teniendo en cuenta el consumo directo y que una gran parte la destinan a adulterar harinas de otras legumbres la enfermedad seguirá transformando en inválidos a los miembros jóvenes productivos de la sociedad.

CUADRO CLÍNICO

Fuera de situaciones calamitosas como de postguerra, la mayor parte de los casos se suelen dar en las temporadas de grandes lluvias, posiblemente en relación con la escasez de alimentos y la deplección de los graneros. Se citan factores adicionales como un trabajo manual fuerte o enfermedad febril, y síntomas prodrómicos como la presencia de calambres, sobre todo en los miembros inferiores (6).

La afectación es más frecuente en hombres que en mujeres, siendo la proporción variable según las series estudiadas entre 3 y 10 hombres por cada mujer y se ha visto recientemente que en comunidades en que ambos sexos son afectados, la mujer muestra menor severidad en su expresión clínica. Se sugiere que este hecho guarde relación con la actitud de la mujer que ingiere menos cantidad del alimento responsable del cuadro neurotóxico tratando de conservarlo para su marido y para los niños.

La edad de los pacientes alcanza un alto rango en

casi todas las series estudiadas, entre 2 y 70 años, si bien el mayor número de casos se ve entre los 5 y los 40 años en el varón y entre los 6 y los 20 años en la mujer.

Dwivedi y Prasad (7) piensan debe existir alguna otra razón que la simple cantidad de ingesta como un posible factor de susceptibilidad, tal vez hormonal, para explicar estas diferencias entre la afectación de los sexos y el hecho de que los lactantes raramente se afectan.

Habitualmente el paciente comienza con calambres en las piernas aunque a veces tienen otra localización, debilidad progresiva en los músculos de las piernas y raramente en los brazos. Sólo ocasionalmente puede verse temblor o temblor fino que no afecta ni a la cabeza ni a la lengua, algún movimiento involuntario en extremidades superiores, sensaciones anormales como hormigueos en los miembros inferiores y en la espalda, micción frecuente y urgente, espasmos vesicales y esfinterianos, erección nocturna y eyaculación, con frecuentes e intensas pesadillas (3).

La mayor parte de estas manifestaciones clínicas son expresivas de una aparente sobreactividad del sistema nervioso central, desapareciendo después que se instauran las alteraciones de la marcha.

En conjunto se pueden considerar por la forma de comienzo del cuadro tres formas distintas:

- *Comienzo rápido*, en el que el paciente se queja de pesadez, debilidad de las piernas al abandonar la cama o después de una caída.
- *Comienzo subagudo*, destacando desde el principio las dificultades de la marcha, y
- *Progresión insidiosa*, cuadro en el que la paraparesia espástica precisa varios meses para su instauración.

A medida que el cuadro progresa aparece debilidad e hipertonia en los miembros inferiores, reflejo patelar exaltado, clonus del tobillo y respuesta plantar extensora indicativa de afectación corticoespinal.

El grado de incapacidad es variable y puede progresar con el consumo continuado del neurotóxico. Los pacientes desarrollan una nueva estática y su actitud pronto empieza a ser característica, caminando con una pelvis enderezada por la hipertonia de los isquiotibiales, ambas rodillas en flexión y los pies en equino, con cierto componente de marcha en tijera por el hipertono adductor. Su tronco hiperextendido ha de realizar a cada paso un especial movimiento de vaivén para lanzar el miembro que esta en la fase oscilante de la marcha. Como sólo pueden realizar el apoyo en el talón anterior del pie en función de su irreductible equino, la marcha se hace difícil y fatigosa, al tiempo que las condiciones de equilibración también se van haciendo más difíciles. En ciertos casos es el hipertono del aparato extensor el que prima

de forma tal que la marcha se hace difícil en función de la posición de la pelvis, la rodilla extendida por el hipertono y el pie equinizado por la presencia también de la espasticidad flexora y su retracción adaptativa. Si en esta actitud se tiene en cuenta lo que está sucediendo sobre los aductores, resulta imposible al paciente el recurrir a cada paso a un mecanismo semejante al de la "marcha de segador" para seguir cambiando el paso. Muy pronto, después de iniciarse el cuadro el paciente ya no puede correr, y poco a poco esas condiciones que un día llamara Steindler "estática patológica" le van a conducir a la precisión ineludible de las ayudas de marcha para evitar la caída.

Es costumbre en los países asiáticos clasificar el estrago neurológico en función de su capacidad de marcha y de la necesidad de soportes físicos, dividiendo a los pacientes en 4 estadios:

- Estadio de NO bastón: el paciente camina con dificultad pero todavía sin ayudas.

- Estadio de 1 bastón: sin él, la marcha ya no es posible.

- Estadio de 2 bastones: el soporte externo bilateral se hace necesario para mantener una marcha tan antieconómica en función de su nueva estática patológica.

- Estadio de "gateo": son aquellos pacientes muy seriamente afectados que desarrollan una paraplegia espástica y que, en ausencia de ayudas ortésicas modernas, se ven obligados a arrastrarse sobre sus rodillas propulsándose con las manos.

Quedaría, para completar la clínica, recordar que algunos casos, de número no conocido, parecen estabilizarse subclínicamente con mínima disfunción neurológica en lo que sería un estadio asintomático del latirismo (8).

El estudio de agrupamientos de casos y comarcas, distintos países y distintos condicionamientos raciales son expresivos en cuanto que no muestran diferencias entre la ingesta del neurotóxico y el desencadenamiento del cuadro. Pero posiblemente nunca se vio una relación epidemiológica tan fuerte entre la ingesta del "Lathyrus sativus" y el desarrollo del latirismo como se vio durante la segunda Guerra Mundial en prisioneros europeos. Recogemos su relato del trabajo de Ludolph y cols. (3):

"Un grupo desarrolló latirismo después de consumir diariamente 400 gramos de semillas de L.S. cocinadas en agua salada, más 200 gramos de pan hecho con 80% de cebada y 20% de paja picada. Esta epidemia comenzó el 16-9-42 cuando aproximadamente 1200 judíos rumanos, entre los 14 y los 25 años, fueron internados en un campo de trabajos forzados en Ucrania, en la ciudad de Wapniarka, cerca de la actual frontera entre Rusia y Rumania.

Un total de 680 casos, eran personas desnutridas

trasladadas desde una prisión o desde otro campo de trabajo, y 500 fueron sacados directamente de sus casas. Hacia el 19-12-42, tres meses más tarde, ya había hecho explosión, en fase única, el latirismo, afectando aproximadamente a 800 internos, cantidad muy superior a los inicialmente malnutridos, afectando por tanto a los que por venir de sus hogares estaban en plena salud.

Los primeros casos de latirismo aparecieron antes en aquellos que tomaban completa su ración diaria y a veces más. Otros prisioneros que se habían mantenido con raciones diarias de 200 gramos de L.S. y 200 gramos de pan no desarrollaron latirismo. Algunos prisioneros posiblemente sufrieron ergotismo o un cuadro mixto de ergotismo-latirismo, enfermedades que han coexistido pronto en la historia de la humanidad.

Cuando se reconoció la causa de la epidemia y el consumo del latirógeno se discontinuó, no aparecieron casos nuevos. Después de la guerra muchos de estos casos se trasladaron a Israel y de ellos más de 200 fueron seguidos por Cohn y Streifler (9).

Los firmantes de este trabajo examinaron a 5 varones de esta serie 39 años después del comienzo de su paraparesia espástica, comprobando que el patrón neurológico era superponible al de una serie de 38 pacientes que habían estudiado previamente en el subcontinente indio: "los enfermos israelíes estudiados caminaban sobre sus antepies con una rigidez en sus piernas y marcha en tijera, precisando un bastón de marcha. Todos mostraban resistencia espástica al estiramiento de los músculos del miembro inferior, hiporreflexia en las rodillas y tobillos, ausencia de reflejos abdominales y respuesta extensora plantar. No había atrofia ni cambios en la piel o en el vello de las piernas y la temperatura cutánea era normal. La sensibilidad era normal al tacto, pinchazo, frío-calor, posición y vibración profunda. Dos de los 5 pacientes se quejaban de disuria, pero observaban que este problema había mejorado acusadamente y que fue sobre todo al comienzo cuando ellos experimentaron severa frecuencia y urgencia miccional. Otros pacientes experimentaron espasmos vesicales".

Se puede apreciar en este relato que igual que no se puede excluir en general la malnutrición concurrente como factor precipitante de una neuropatía periférica tampoco se puede eliminar la posibilidad de que la malnutrición sea un factor de susceptibilidad para el latirismo. Y este mismo hecho se ha observado en otras series, en otros países y en otros momentos.

PATOGENIA DEL CUADRO TOXICO.

Se han realizado numerosos intentos para identificar el mecanismo causal del latirismo humano. La presencia de ciertos componentes fenólicos, alcaloides tóxicos, una amina tóxica soluble en el agua, exceso

en la cantidad de manganeso, un líquido alcalino volátil, presencia de selenio capaz de interferir en el metabolismo de la metionina y presencia de hongos que pueden crecer sobre los cultivos de "Lathyrus" al abrigo de la humedad, e incluso infecciones víricas han sido los argumentos que en distintos momentos se esgrimieron como posibles factores causales de la enfermedad (10,11).

Distintos grupos de trabajo en la India aislaron un compuesto neurotóxico de la semilla de "Lathyrus sativus" caracterizado como "B(N)-Alfa-,B-diaminopropionic acid" (BOAA) como principio causal del neuro-latirismo en el hombre. Se trata de un aminoácido presente en una concentración del 1-2% en la semilla del "Lathyrus" y en el harina de ella obtenida. Consigue producir severos síntomas neurotóxicos cuando es inyectada en el pollo, la rata o el mono. El tipo de respuesta conseguida en la experimentación animal hacia altamente sugestiva la idea de que fuera el agente causal del latirismo humano. Pero su consumo oral, así como la administración parenteral de un extracto de la semilla en el animal de experimentación aún por períodos prolongados no induce el cuadro paralítico (12,13).

Spencer y cols. (14) realizan un estudio tratando de inducir latirismo en macacos con adecuada dieta de semillas de "L. Stivus", con "Lathyrus + BOAA, y con BOAA sólo. Sus conclusiones se pueden resumir así:

- El BOAA reproduce el comportamiento clínico y neurofisiológico de los primates latíricos, haciendo fuerte la sugerencia de su posible papel causal en el latirismo humano.

- Aquellos animales de experimentación que recibieron semillas de "L.S" + BOAA o BOAA sólo mostraron que las alteraciones neuropatológicas eran pequeñas o no se evidenciaban, tal vez porque la dosis o la duración de la experiencia fuera inadecuada para provocar la degeneración neuronal o por que faltaba algún otro factor contenido en la semilla del "Lathyrus sativus".

- Los casos alimentados con la dieta de semillas de "L.S." desarrollaron el cuadro típico del latirismo.

El componente neurotóxico BOAA sufre una transaminación en los tejidos de la rata dando lugar a un producto ketoácido, el cual inhibe el crecimiento de diversos microorganismos. El extracto alcohólico al 30% de harina de "Lathyrus" origina síntomas neurológicos en el pollo recién nacido, y la administración intraperitoneal de BOAA a la rata de 2 días origina convulsiones típicas dentro de los 10 minutos y conduce a intoxicación amoniacal crónica.

Estudios bioquímicos realizados con preparados de cerebro de ratas a las que se había inyectado BOAA revelaron un aumento de transglutaminasa, proteasa, glutaminasa, adenosina diaminasa y transaminasa, y una disminución de la glucosa cerebral, glucógeno,

ATP, fosfocreatinina, y acetilcolina en todos los animales que habían sufrido convulsiones típicas (15).

Se ha discutido si existe o no en el animal de experimentación una barrera hematoencefálica para el tóxico. Pero lo que es claro es que este concepto de barrera hematoencefálica no ha sido establecido todavía para el latirismo humano.

Si se ha comprobado que animales adultos llevados químicamente a una situación de acidosis se hacen susceptibles a la toxina. Se ha interpretado esto como que la acidosis favorece el que llegue mayor cantidad de toxina al cerebro. De hecho el BOAA ha sido detectado en el cerebro de ratas jóvenes y de ratas acidóticas pero no en el de ratas adultas.

Laxman y cols. (16) afirman que el BOAA podría ser un antagonista potencial del glutamato, haciendo responsable de los efectos neurotóxicos a su grupo animado.

Pero además del BOAA, otro ácido glicósidoaminoalifático soluble en el agua, con un grupo nitrilo fue aislado de la semilla del "Lathyrus sativus" y mostró ser tóxico en el pollo recién nacido a dosis de 50 mg por 100 gr. de peso. Este compuesto producía parálisis en ambos miembros inferiores a los 5-10 minutos de la inyección intraperitoneal. Se le llamó: "N-B-D-glupyranosil-N-Alfa-L-arbinosyl-Alfa,B-diaminopropionitrile". Se le atribuye una posible responsabilidad de acción sinérgica con el BOAA.

Se conocen muy pocos protocolos de autopsia de pacientes latíricos, y este vacío viene justificado por el hecho de que aquellos pacientes que fallecen con este cuadro suelen hacerlo en casa, pertenecen a estratos sociales de pobreza extrema y orfandad cultural, o habitan en lugares remotos. Los pocos casos conocidos indican que los signos neuropatológicos del latirismo humano están dominados por la degeneración axonal simétrica del tracto piramidal cruzado y directo en la médula torácica, lumbar y sacra (17). El otro hallazgo histopatológico es la pérdida de células piramidales en la región del cortex motor.

Todavía en discusión, como vemos, el mecanismo de acción del neurotóxico o neurotóxicos causales un nuevo interrogante está por contestar: ¿A qué se debe que se produzca habitualmente la afectación de los miembros inferiores anticipándose a la de los miembros superiores o siendo única? Ross y cols (18) hacen el siguiente ensayo interpretativo: La degeneración neuronal primaria, con pérdida secundaria de los axones corticales motores es consistente con la acción neurotóxica del BOAA, al que responsabilizan como agente culpable en las almortas. Los estudios de laboratorio muestran que el BOAA imita la acción despolarizante de los neurotransmisores glutamato y aspartato, que en concentraciones micromoleculares rápidamente desencadena un edema dendrítico post-sináptico seguido por degeneración neuronal en culti-

vo de tejidos de la cortical del ratón. Aunque el sitio de reconocimiento molecular primario para el BOAA (membrana sináptica para los roedores) parece ser el receptor "quisqualate", es posible que la arborización dendrítica de las células piramidales del cortex motor humano estén dotadas con una particularmente alta concentración de estos receptores. Si las expansiones dendríticas de las células de Betz son proporcionales a la longitud de los axones, aquellos con proyección a la médula lumbosacra pueden responder a la acción excitante y excitotóxica (neurotóxica) del BOAA antes que las neuronas motoras que inervan la médula cervical. Esta hipótesis proporciona una explicación molecular y celular de la anticipación lesional en los miembros inferiores, de forma que los signos piramidales observados en el tiempo sólo se ven en los estadios muy avanzados de latirismo.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Fisiopatológicamente consideradas las posibilidades de alteración neurológica por interrupción de las vías motoras principales nos lleva a una de estas situaciones:

- Pérdida de la neurona motora proximal (cortical) o distal (tallo o médula).
- Desacoplamiento de la conexión neuronal resultante de la degeneración corticomotoneuronal o de las fibras motoras periféricas.
- Interrupción del revestimiento de mielina.
- Interferencia con la transmisión sináptica de los nervios motores terminales.

En el latirismo humano se producen unas lesiones crónicas del tracto piramidal comunmente acompañadas por aumento del tono muscular, con exagerada respuesta de los músculos al estiramiento provocando un enérgico reflejo tendinoso profundo (hiperreflexia), y un anormal reflejo plantar (Signo de Babinski).

Por el contrario, la degeneración de las células del asta anterior o sus axones motores periféricos conducen a la atrofia muscular neurogénica. Si la lesión de la neurona motora central y periférica ocurre simultáneamente, el grado relativo de la atrofia muscular y la reactividad muscular anormal debida a la disfunción de la neurona motora proximal varía como una función de la conexión neuromuscular periférica. La desconexión de la neurona espinal motora y el músculo puede enmascarar la presencia de una disfunción de la neurona motora proximal tal como sucede en la enfermedad avanzada de la motoneurona (esclerosis lateral amiotrófica).

Se pueden considerar tres tipos diferentes de esclerosis lateral amiotrófica a la luz de los estudios epidemiológicos y genéticos actuales:

- La mayor parte de los casos, el 90-95%, son casos esporádicos, tal como se presentan en los países occidentales. Es una afección típica de gente de me-

diana edad o de personas mayores, más común en el varón (1.6/1), con una incidencia media anual tasada en USA de 1 a 2 casos por 100.000, y con una prevalencia de 5 a 7 casos por 100.000. Los pacientes presentan signos deficitarios de neurona motora inferior, con debilidad uni o bilateral, atrofia y fasciculación de la musculatura de los miembros o con afectación bulbar con dificultad para hablar y para deglutir. Los signos de afectación de neurona motora proximal están presentes precozmente en el curso de la enfermedad. La debilidad muscular progresa sin parar y se hace cada vez más extensa y simétrica. El fallecimiento se suele producir por fracaso respiratorio o causa relacionada con él.

La lesión subyacente del sistema nervioso consiste en cambios degenerativos progresivos y pérdida de células de Betz en el cortex motor (neurona motora proximal), núcleos del tronco y en la neurona motora distal en el asta anterior de la médula. El compromiso neuronal es acompañado por pérdida de axones en los tractos corticoespinales y en los nervios motores, conduciendo más tarde a la atrofia de los músculos denervados (14).

- El resto, 5-10% pueden corresponder a formas familiares con un patrón autosómico dominante evidente. Estos casos familiares posiblemente son el resultado de un desorden metabólico hereditario.

- Una forma especial de esclerosis lateral amiotrófica combinada con parkinsonismo y demencia y que se ha visto existe en las Islas Marianas, en el Pacífico Oeste, y concretamente en la isla de Guam, en la península japonesa de Kii, en el Oeste de Nueva Guinea y en Indonesia. En 1950, se vio que el 10% de las muertes de adultos en Chamorro (Isla de Guam) fueron por esclerosis lateral amiotrófica, frecuencia 100 veces superior a la de una población semejante en la USA continental. La afectación en varones era superior a la de las mujeres (2/1) y con parkinsonismo y demencia de 3 a 1. Durante los últimos 30 años la prevalencia ha disminuido sin parar a la vez que la relación con el sexo se hace más uniforme (19). En estos enfermos se demostró no existe un carácter hereditario pese a un común agrupamiento familiar. Fueron negativos los intentos de considerar una posible viriasis o de transmitir la enfermedad humana a los primates, en tanto que ha coincidido el declinar de la prevalencia en esos territorios con la progresiva culturización y "occidentalización" de estas comunidades.

De los intentos realizados para interpretar el causalismo de este cuadro dos han destacado sobremanera:

- a) Se trataría de un déficit mineral que provocaría una intoxicación metálica: sugiere que el defecto en el metabolismo mineral e hiperparatoroidismo secundario, provoca una deficiencia nutricional crónica de calcio y magnesio, conducente a una absorción in-

testinal aumentada de metales neurotóxicos, tal vez el aluminio, y la deposición de calcio y aluminio en tejidos del sistema nervioso central. Aunque el contenido de calcio y aluminio es bajo en el suelo del Pacífico Oeste se ha observado que los guammanianos históricamente han sido grandes consumidores de pescado, sal de mar y "coral ground". Las alteraciones neurológicas de la esclerosis lateral amiotrófica asociada a parkinson y demencia son desconocidas en otros individuos con bajas tasas de calcio, hiperparatiroidismo primario, o déficit de Vitamina D con osteomalacia y severo hiperparatiroidismo secundario.

b) La otra interpretación nos interesa recordarla por cuanto acerca el problema al cuadro neurotóxico que estamos revisando. Se trata de responsabilizar de este cuadro a la ingesta de tóxicos presentes en la "Cycas circinalis" o falsa palma de sagú. Estas especies de "Cycad" están distribuidas ampliamente en ciertas regiones del Pacífico Oeste representando posiblemente la mayor fuente de carbohidratos del pueblo guammaniano al menos antes de su "occidentalización" después de la segunda guerra mundial. Era conocido como el ganado que paca en campos de "Cycad" de Australia con frecuencia desarrollan alteraciones de la marcha, debilidad motora y parálisis. Se pensó primero en uno de sus componentes, B-glucósido de metilazoximetanol, potente hepatotóxico y carcinogénico, así como tóxico cerebelar en los roedores en desarrollo. Pero el componente al que se responsabiliza del cuadro es el "B-N-methylamino-L-alanina" (BMAA) sinónimo del "Alfa-amino-B-methylamino-propionic acid". La administración oral repetida de BMAA sintética (125-315 mg/Kg/día) al macaco macho induce después de semanas o meses, signos de disfunción corticoespinal en ambas extremidades, debilidad de los miembros, caída de la muñeca y temblor, bradiquinesis, cara de máscara y cambios de comportamiento, con déficit de conducción motora central y periférica.

Llama la atención de Spencer y cols. (20) el contraste entre la esclerosis lateral amiotrófica del Pacífico Oeste por la larga latencia antes de su comienzo desde la exposición al tóxico, su progresividad y el ser una enfermedad fatal de expresión clínica variable probablemente originada por una toxina lenta, y el latirismo, el cual con frecuencia es brusco en su comienzo, progresivamente lento, aparentemente originado primariamente por la exposición mantenida a unas dosis tóxicas de un aminoácido BOAA prototipo de neuroexcitador.

Agid y cols. (21) publican el caso de una mujer joven, 28 años de edad, que desarrolló una enfermedad de la motoneurona después de haber consumido durante mucho tiempo semillas de "Lupin", semilla en creciente popularización en Europa. La paciente comienza con una creciente dificultad para escribir y hacer punto, instaura una hemidistonia derecha con postura anormal de su pie derecho, di-

sartria progresiva, hiperreflexia difusa, y respuesta plantar extensora. Disfagia y fasciculaciones en los miembros y en la lengua. Los movimientos distónicos gradualmente desaparecieron y su EMG en este momento presentaba unidades motoras polifásicas principalmente en sus miembros superiores. Otros exámenes neurológicos, y las investigaciones sobre cobre plasmático, ceruloplasmina, y hexosaaminidasa A tenían niveles normales. A los 14 meses de desencadenarse el cuadro la paciente reveló que consumía semillas de "Lupin" por más de 8 años. Al dejar la ingesta de las semillas el cuadro no progresa, comenzando una franca recuperación si bien incompleta, que 20 meses más tarde se mantenía. La paciente sabía que estas semillas eran importadas de Portugal, pero conocía que se cultivaban también en Francia comercializándose como "especialidad portuguesa". Estudiadas las semillas en cuestión en el Laboratorio de Química Analítica de la Sociedad de Agricultores de Francia, radicada en Paris, se comprobó que contenían 50 veces más alcaloides del "Lupin" que el "Lupinus luteus" o el "Lupinus angustifolius", sugiriendo que la semilla en cuestión era el "Lupinus albus". Esta semilla no es otra cosa que un *altramuz*.

Un caso así de típico que evoluciona gradualmente durante la exposición al tóxico y que mejora al separar al paciente de esos alcaloides obliga a pensar que en ellos puede estar el origen, sugiriendo que la ingestión de semillas de "Lupin" puede provocar enfermedad de la motoneurona. Los síntomas comienzan largo tiempo después del inicio de su ingestión, pero probablemente llega a provocar a muy largo plazo la muerte quiescente de la neurona motora. El uso de esta semilla se ha extendido ampliamente en Europa por lo que aquellos pacientes que presentan un cuadro de afectación de la motoneurona deben ser preguntados sistemáticamente sobre un posible consumo de una no seleccionada semilla de "Lupin", y como quiera que estos hallazgos pueden tener implicaciones en la etiología de otras formas de enfermedad motoneuronal deberían ser punto de arranque para estudios toxicológicos y epidemiológicos sobre la exposición a semillas de "Lupin".

LOS LATIROGENOS EN LA INVESTIGACIÓN BÁSICA

El mejor conocimiento de los latirógenos posiblemente no ha sido el resultado de la investigación en el terreno de esta afección, en función de su dispersión por zonas de la geografía tan concretas y a la vez tan lejanas. Pero su aplicación a las ciencias básicas si ha sufrido un importante impulso siendo sorprendente el número de trabajos publicados en relación con su comportamiento en distintas esferas. Resumimos en este apartado algunos de ellos:

Spencer y cols. (14) demuestran que los cultivos orgánicos de tejido neural son útiles para la detección y análisis de la neurotoxicidad química, ambos durante el desarrollo y la maduración. Mientras el sistema de cultivo no tiene contrapartida de sangre-cerebro-médula-interfase reguladora del nervio y esto podría considerarse normal en el adulto,

esta barrera está ausente en ciertas regiones del neuroeje, los llamados órganos circunventriculares del cerebro, ganglios periféricos y uniones neuromusculares. Además bajo "stress" fisiológico (frío, malnutrición, tratamiento con drogas, acidosis), la interfase reguladora entre sangre y tejido nervioso puede fallar al excluir el paso de sustancias químicas con potenciales propiedades neurotóxicas. El sistema nervioso de los mamíferos también está desprotegido a los tóxicos circulantes durante el desarrollo intrauterino y durante un corto período postnatal. Teniendo esto en cuenta, los cultivos organotípicos son sistemas a utilizar para investigar la acción de agentes extraños sobre el tejido nervioso durante el desarrollo, la madurez, y en estados de salud normales y anormales. Estudios previos han mostrado un acusado paralelismo entre las respuestas del tejido nervioso a las interferencias químicas "in vitro" e "in situ". Las neuronas responden similarmente a los agentes que rompen la transferencia iónica de un lado a otro en las membranas axonales, a los agentes químicos que potencian o que bloquean la transmisión sináptica, y a las sustancias que inducen cambios patológicos como resultado de su acción sobre el plasmalema, núcleos o proteínas estructurales de las células nerviosas. Este estudio añade una nueva dimensión al demostrar la utilidad de los cultivos neuronales organotípicos para la detección y caracterización de agentes con propiedades *excitotóxicas* y su capacidad para predecir la toxicidad aguda y crónica del sistema motor.

Baden y Bouisson (22) provocan una intoxicación crónica por b-aminopropionitrilo fumarato en la rata para estudiar las exóstosis y los quistes de los maxilares así provocados. Las ratas se tratan 5 días por semana con un pienso que lleva 1 mg./Kg/día del latirógeno disuelto en jarabe gomoso. Se extirpan los maxilares a 1,3,6 y 9 semanas de tratamiento. A las tres semanas aparecen las exóstosis. A las 6 semanas son manifiestas y se acompañan de quistes netamente perceptibles. Estos, de tamaño diverso, están repletos de sangre o de un contenido líquido. Están rodeados de un tejido conjuntivo más o menos laxo donde hay células que recuerdan a los osteoblastos. Este tejido intersticial muy vascularizado, hiperemia con numerosas hemorragias, focos de metaplasia osteoide y cartilaginosa. Presencia de numerosos mastocitos puestos en evidencia por el azul Alcian (pH 1 y 2.5) y el azul de toluidina en la médula ósea, alrededor de un rosario capilar muy espeso que rodea los quistes y las exóstosis. Se atribuye la patogenia de las exóstosis a la inhibición de la lisiloxidasa por el b-aminopropionitrilo. Los quistes hemorrágicos pueden ser explicados por la liberación de histamina desde los mastocitos (hipervascularidad, hiperemia, aumento de la permeabilidad, ruptura y confluencia progresiva de estos pequeños quistes hemorrágicos). La histopatología de los quistes experimentales tiene algún punto común con el quiste óseo aneurismático humano por lo que se preguntan los autores si podría existir un mecanismo patogenético similar para ambas lesiones.

Lees y cols (23) teniendo en cuenta que se piensa que la causa del aumento del módulo elástico en el hueso mineralizado, comparado con la desmineralización de la matriz ósea reside en la alta densidad de entrecruzamiento de la colágena y admitiendo que los latirógenos inhiben el entrecruzamiento del colágeno, intentan comprobar si su administración se sigue de una disminución en el módulo elástico del hueso. Para ello se administraron dosis controladas de BAPN (B-aminopropionitrilo) ingeridas diariamente por conejos jóvenes, blancos de Nueva Zelanda, hasta que maduraron. Los fémures exhibían propiedades dependientes de la dosis, incluyendo la densidad del hueso en fresco y la plexio-velocidad sónica en dirección radial. Se encontró que no existe una dosis crítica mínima. Con todo y sin que exis-

tan signos claros de osteolatrismo, ambas: las propiedades sónicas y la densidad ósea del hueso fresco pueden afectarse a cierto nivel de dosis. La plesiovelocidad sónica y el módulo elástico longitudinal disminuye con el nivel de dosis de BAPN, más rápidamente con los niveles de dosis bajas y menos con las dosis altas. Concluyen pensando que ya que el BAPN actúa inhibiendo la densidad de entrecruzamiento, parece que el módulo elástico del hueso es dependiente de la densidad del entrecruzamiento.

Durandeu y cols (24) realizan un trabajo experimental para comprobar el comportamiento de un colágeno bovino purificado cuando se inyecta directamente en la dermis de ratones normales y latíricos, realizando el estudio mediante microscopía electrónica. A la vista de los resultados obtenidos se puede afirmar que los implantes de colágeno no se integran en el huésped y no conducen a la formación de una respuesta a la colágena ni en los animales normales ni en los latíricos. Concluyen señalando que este colágeno actuaría como una prótesis temporal bien tolerada que precisará de una intervención repetida periódica.

Terpin y Roach (25) diseñan un modelo experimental para determinar si existían diferencias locales en las propiedades elásticas de la estructura de la pared de la aorta que pueda contribuir al desarrollo de la ruptura aórtica en el pavo. Las propiedades elásticas estáticas fueron medidas con curvas de presión-volumen sobre segmentos cilindricos de aorta torácica superior e inferior y de la arteria innominada en dos grupos de aves latíricas y dos grupos de igual edad como control. Los cambios más grandes se encontraron en el grupo de latíricos jóvenes que estaban recibiendo 0.04% de b-aminopropionitrilo desde las tres semanas de edad y continuaron por 2.3 o 4 semanas. Muchos cambios pequeños se vieron en los grupos de más edad que comenzaron con 0.05% de B-aminopropionitrilo a las 6 semanas de vida durante 10 días y 0.02% durante las siguientes 9 a 12 semanas. Los cambios mayores se observaron en la aorta abdominal, con rupturas espontáneas en el 50% del grupo latírico joven. Estos animales tenían una marcada disminución en el número de láminas de elastina por unidad de grosor de pared. El análisis del diagrama elástico mostró que la "elastancia" de ambos, elastina y colágena, estaban alterados en el grupo de latíricos jóvenes. La ruptura apareció siguiendo a una disección parcial de placas, pero una verdadera disección longitudinal no ocurrió.

Chowdhury y Davis (26) realizan un estudio tratando de precisar cual es la causa del aumento de peso de los huevos en gallinas latíricas. Para ello someten a una serie de gallinas ponedoras a una dieta con B-aminopropionitrilos. Encontraron un aumento significativo (P<0.01) en la cantidad de albúmina por la formación aumentada de la clara. La permeabilidad al agua de sus membranas demuestra un aumento de la porosidad y una pérdida de "strength tensil" el cual contribuye no sólo a una alta captación de agua, sino también a anomalías en la forma del huevo durante ese proceso de hinchazón. Se concluyó que un defecto en el sistema de proteínas de membrana es capaz de alterar las propiedades generales de la membrana y que el aumento del peso de los huevos en el latirismo es el resultado de este defecto.

Blank y cols. (27) evalúan los efectos del B-aminopropionitrilo sobre el dióxido de nitrógeno (NO₂) en un modelo de enfisema experimental en la rata. Las ratas mantenidas con un suplemento de BAPN o una dieta regular fueron expuestas a 30 ppm de NO₂ por intervalos entre 1 y 8 sema-

nas. El desarrollo del enfisema fue valorado histológicamente y se valoraron los cambios en el volumen pulmonar. Las evidencias de cambios patológicos fueron también documentadas por los hallazgos clínicos y radiográficos del osteolatirismo. La inducción del enfisema centroacinar se atribuyó específicamente a la exposición al NO₂. Nunca la severidad del enfisema y el tiempo que tardó en desarrollarse se modificó por el suplemento dietético del BAPN. Estos hallazgos están en marcado contraste con aquellos observados en el modelo de enfermedad con elastasa exógena, y ello sugiere que la síntesis y reparación de la elastina puede no modular su destrucción en el modelo de enfisema con NO₂.

Lees y cols (28) vuelven a ocuparse en revisar la dependencia de la dosis de BAPN sobre la maduración del "crosslinking" del colágeno de la matriz ósea del hueso compacto del conejo estudiando la correspondencia de las variaciones de velocidad sónica y espaciado de la difracción ecuatorial. Sus observaciones sugieren que el osteolatirismo no se hace manifiesto hasta que prácticamente todo el "crosslinking" maduro que puede afectarse ha sido inhibido. El proceso de mineralización aparentemente puede ser mantenido en un nuevo tendido colágeno aún en presencia de severas condiciones osteolíticas. La unión intermolecular en el colágeno del hueso parece jugar un importante papel en el desarrollo de las propiedades óseas ya se procese directa o indirectamente. Muchos de los efectos sobre las propiedades óseas ocurren con altas dosis de BAPN donde el osteolatirismo es observado y en los que sólo se han visto pequeños cambios de la densidad del entrecruzamiento.

Feit y cols. (29) estudian el entrecruzamiento del colágeno en el aumento de la rigidez del músculo distrófico de las aves. La tensión en reposo y el grado de rigidez de la longitud del sarcómero de 2.4-3.6 milimicras fue estudiado en las bandas del músculo pectoral del embrión de pollo y en pollos distróficos, y los resultados fueron comparados con el contenido en colágeno y la extensión del entrecruzamiento del colágeno. Todos los parámetros aumentaron sobre los normales: homocigóticos, heterocigóticos y homocigóticos distróficos, quedando los datos de los heterocigóticos a mitad de camino entre los dos homocigóticos, exhibiendo entonces un patrón de herencia semidominante. En experiencias separadas se indujo el latirismo a una serie normal y a otra distrófica con alfa-acetoaminonitrilo, inhibidor de la "lysyl oxidase", enzima responsable de la iniciación de la formación del entrecruzamiento colágeno. Estas experiencias mostraron que la tensión y la rigidez en la respuesta al estiramiento pasivo no cambia con latirismo en músculos normales, mientras que la tensión y rigidez disminuye significativamente con latirismo en músculos distróficos. El contenido en colágeno no cambia con el latirismo en músculos normales, mientras que la tensión y rigidez disminuye significativamente con latirismo en músculos distróficos. Estos resultados indican que el aumento en el contenido de entrecruzamiento colágeno es la base para el aumento de la tensión en reposo y la rigidez en el músculo distrófico del pollo, y los efectos pueden ser revertidos por tratamiento con un inhibidor de la formación del entrecruzamiento colágeno.

Van Doorn y cols. (30) estudian los efectos de los latirógenos sobre las anastomosis intestinales en la rata. La colágena submucosa proporciona resistencia a la pared intestinal. Para valorar la importancia de las fibras de colágena en el desarrollo de resistencia de las anastomosis intestinales hemos tratado de impedir el entrecruzamiento colágeno postoperatorio por la administración de latirógenos. Las ratas a las que se les practicaron anastomosis ileales y cólicas, recibieron un tratamiento con Penicilamina o con B-

aminopropionitrilo desde un día antes de la intervención. Los animales fueron sacrificados a los 7 días del postoperatorio y se determinaron las dehiscencias por presión, puntos de la dehiscencia, y contenido y solubilidad de la colágena anastomótica (Hidroxiprolina). La D-Penicilamina, en dosis de 500 mg/Kg/día y administrada oralmente no tenía efectos en todos. El B-aminopropionitrilo, en dosis de 625 mg/Kg/día y administrado oral o intraoperatorialmente, aumentó significativamente la solubilidad ácida de la hidroxiprolina anastomótica en ambos, ileal y cólica, sin afectar al contenido total de hidroxiprolina o a la concentración. Las dehiscencias de los segmentos anastomóticos fueron más bajas, más significativamente en el colon que en el ileon. También los puntos de estallido se encontraron con más frecuencia en el área anastomótica de estos animales. Por inhibición de la formación de "crosslinks" en heridas intestinales con B-aminopropionitrilo, la resistencia anastomótica fué reducida. Estos resultados demuestran la importancia de la colágena en el mantenimiento de la integridad anastomótica y al mismo tiempo enfatiza que no sólo la cantidad sino también, y tal vez aún más, la calidad de la colágena podría tomarse como un índice de curación.

Chowdhury y Davis (31) realizan un estudio comparativo de los efectos de dos latirógenos, B-aminopropionitrilo y semicarbazida sobre el sistema reproductor de la gallina ponedora midiendo los cambios en el ovario y oviducto asociado con la disminución en la tasa de producción de huevos. El examen macroscópico del sistema reproductor de la gallina reveló que la actividad ovárica estaba acusadamente alterada. La reducida producción de huevos después de la alimentación con B-aminopropionitrilo fue debida a la reducción en la tasa de crecimiento del ovario, y en el caso de la semicarbazida, a la atresia de la gran yema folicular.

Bankowski y cols. (32) estudiaron los efectos de los latirógenos sobre la colágena del sarcoma "methylcholantrene"-inducido en la rata. Aunque es conocido el efecto fibrogénico y sobre las propiedades físicas de los polímeros de colágena de la administración de BAPN, examinan sus efectos sobre los componentes del colágeno del fibrosarcoma de la rata previamente inducido. El tratamiento con el latirógeno reduce el contenido total de colágena de los tumores hasta aproximadamente 17 a 12 mg. de colágena por gramo de tejido. Asimismo, proporcionadamente aumenta la solubilidad de las fracciones colágenas específicas, de forma tal que la suma de toda la colágena solubilizada extraíble refleja un 37 y 67% del contenido total de colágena para el control y los tumores en animales latíricos respectivamente. Aunque los latirógenos no tienen un efecto significativo sobre el crecimiento y sobre el tamaño del fibrosarcoma, los estudios histológicos han confirmado que los cambios parecen corresponder y se distribuyen como componentes de colágena de la matriz extracelular.

TRATAMIENTO

No existe una medicación efectiva para la cura del latirismo. Sólo la seguridad en el conocimiento del eslabón entre los aminoácidos excitoneurotóxicos y la enfermedad del sistema motor podría abrir las posibilidades de una interrupción terapéutica mediante la modulación farmacológica específica con un adecuado antagonista receptor.

En 1978, Attal y cols. (6), comunican mejoras mediante la utilización de una droga indígena, hecho no confirmado.

Raharjo y cols (33) comprueban en pollos como una dieta con cisteína y con BHA ("butylated hidrox-anisole"), que es un antioxidante sintético, no protege al animal de experimentación sometido al consumo de semillas de varias especies de "Lathyrus", y por el contrario parece aumentar la mortalidad debida al tóxico.

En la actualidad ya existe una extensa colección de semillas de estos cereales con bajo contenido en BOAA y se cultivan unas plantas de aún más bajo contenido, ambas en Etiopía, buscando desarrollar un "Lathyrus sativus" carente del elemento neurotóxico, consiguiendo cultivos más resistentes con alto contenido proteico a consumir por el hombre, pero que se pudiera utilizar también como pienso.

A la vez se han puesto en marcha ciertos procedimientos para identificar la adulteración de los cultivos mediante test visuales, microscópicos, químicos y cromatográficos.

Estos enfoques del problema son necesarios porque la prohibición de la venta y consumo de "L.S." al menos en Etiopía es impracticable sino imposible. Tal vez conseguir monitorizar los niveles en sangre y orina de BOAA permitiría un mejor control de la prevención de la enfermedad en poblaciones consumidoras de las especies nativas de "L.S." neurotóxicas. Una racionalización comparable se puso en marcha con éxito en Mozambique monotorizando los niveles de "thiocyanate" en poblaciones a riesgo de neurotoxicidad por consumo de la "Bitter cassava".

Gupta (1), refiere como puede ser eficaz un simple proceder doméstico en el logro de la detoxificación. Incluye pasar una fase en la que se pone a remojo la semilla durante toda la noche, seguido de una cocción durante 30 minutos y eliminando el caldo. El problema se plantea porque en este proceso muchos de los nutrientes solubles en agua son eliminados con el caldo, por lo que requerirían ser suplementados.

Igualmente se ha propuesto el tueste de la semilla a 140° por 15-20 minutos, y Ramachand y cols. (34) sugieren que la fermentación con "Bacillus" es un buen sistema, ya que observa que la neurotoxina se rompe sin que los "Bacillus" afecten a las calidades nutritivas de la semilla.

Las dificultades prácticas que se encuentran para desarrollar a escala nacional estos procedimientos domésticos son los que han potenciado la alternativa de obtener cultivos de "lathyrus" con una cantidad de toxina más baja o sin ella. Realmente cuando se estudian distintas semillas de "L.S." se encuentran contenidos de BOAA muy variables oscilando dentro de un rango de 0.1 y 2.5%. Una nueva dificultad es la representada por el hecho de que estas semillas puedan tener otros componentes que también sean latirógenos, como los identificados como "Alfa- Gamma-

diamino butyric acid" y B-cyanoalanina" ya que producen efectos neurotóxicos cuando se inyectan al animal de experimentación. No pueden entonces quedar en el olvido en cualquier programa que intente acabar con la afección.

Respecto a la secuela musculoesquelética, generalmente paralítica o parética son pacientes que en ocasiones plantean indicaciones quirúrgicas evidentes. De ellos dicen Bastos Mora y cols. (35) "que ofrecen indicaciones particularmente favorables para el tratamiento quirúrgico ortopédico", basándose en los siguientes aspectos:

- Afección exclusivamente piramidal.
- Disfunciones motoras "estereotipadas"
- Proceso muy lentamente evolutivo.
- En general son pacientes que no han perdido totalmente la función de la marcha,
- Conservan íntegramente su inteligencia.

Entre los procedimientos defendidos por estos autores para salir al paso de los distintos componentes de la secuela se han de considerar los procedimientos de denervación o tenotomía de los aductores, actuar sobre la espasticidad de los extensores de la rodilla de una manera indirecta al suprimir el equinismo de los pies ("reacción positiva de sostén de Magnus") mediante el alargamiento del tendón de Aquiles, corrección de las discinesias en extensión de la cadera por hiperactividad de los isquicrurales transformándolos en músculos monoarticulares, pero conservando su inserción distal.

En suma, estas indicaciones al menos permitirán obtener el máximo partido de la rehabilitación y de las ayudas de marcha para conseguir minimizar el déficit motor de estos pacientes.

Keenoy y cols. (36) señalan que debe ser tenido en cuenta que como en la mayoría de las enfermedades neuromusculares pueden existir problemas derivados del uso de los relajantes neuromusculares, especialmente de los despolarizantes a la hora de someter a estos pacientes a una anestesia general. Por ello si se utilizara la succinilcolina se podrían presentar una serie amplia de complicaciones como hiperpotasemia, contractura muscular, mioglobulinuria, hipertermia maligna, o paro cardíaco. La utilización de relajantes no despolarizantes tiene menores complicaciones aunque también en algún caso podría estar aumentada la sensibilidad a los mismos. Piensan estos autores que aunque sólo fuera por la aproximación de este proceso a la esclerosis lateral amiotrófica, la actitud a tomar en un paciente en la fase aguda de la afección debe ser la misma a tomar en aquellos pacientes y así la succinilcolina estaría contraindicada por poder provocar una contractura miotónica. Los músculos son más sensibles a los relajantes no despolarizantes, por lo que deben emplearse a dosis más pequeñas considerando que es posible que la duración de su efecto también sea menor, y siem-

pre teniendo en cuenta cuales son los grupos musculares afectados de una forma más severa y la capacidad respiratoria del paciente.

Se han observado en enfermos latíricos españoles la presencia de alopecia del vello de las axilas, pecho, etc. López Aydillo y col. (37) después de un estudio experimental concluyen que independientemente del efecto tóxico de la semilla que origina la paraparesia espástica, en el determinismo de esta alopecia juegan un papel los metabolitos específicos de dos estirpes de hongos "P Citrinum" y "P Cyclopium" ad-

quiridos por las semillas de "Lathyrus" durante su almacenamiento.

Valdivieso y cols. (38) han tenido la oportunidad de estudiar un caso de asma bronquial, con ataques asmáticos relacionados con la inhalación de harina de "Lathyrus sativus"; tanto los test cutáneos como la provocación bronquial específica fueron positivas. Al estudio por inmunoensayo demostraron que los anticuerpos específicos IgE a la harina de "L.S." eran enzimas indirectos, sugiriendo que los síntomas eran debidos al desarrollo de reactividad alérgica Tipo I al antígeno de "L. Sativus".

Bibliografía

1. Gupta Y P. Anti-nutritional and toxic factors in food legumes: a review. *Plant Foods Hum Nutr* 1987; 37 : 201-28.
2. Arya LS, Qureshi MA, Jabor A, Singh M. Lathyrism in Afghanistan. *Indian J Pediatr* 1988; 55 : 440-2.
3. Ludolph AC, Hugon J, Dwivedi MP, Schaumburg HH, Spencer PS. Studies on the aetiology and pathogenesis of motor neuron diseases. 1.Lathyrism: Clinical findings in established cases. *Brain* 1987; 110:149-65.
4. Jayaraman KS. Neurolathyrism remains a threat in India. *Nature* 1989; 339: 495.
5. Haimanot RT, Kidane Y, Wuhib E, Kalissa A, Alemu T, Zein ZA y cols. Lathyrism in rural northwestern Ethiopia: a highly prevalent neurotoxic disorder. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 664-72.
6. Attal HC, Kulkarni SW, Choubey BS, Palkar ND, Deotale PG. A field study of lathyrism; some clinical aspects. *Indian J Med Res* 1978; 67:608-15.
7. Dwivedi MP, Prasad BG. An epidemiological study of lathyrism in the district of Rewa (Madhya Pradesh). *Indian J Med Res* 1964; 52: 81-116.
8. Spencer PS, Schaumburg HH. Lathyrism: a neurotoxic disease. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1983; 5: 625-9.
9. Cohn DF, Streifler M. Human neurolathyrism:a follow-up study of 200 patients. Part. I:Clinical investigation. *Archives Suisses de Neurologie, Neurochirurgie et de Psychiatrie* 1981; 128: 151-6.
10. Subrahmanyam V, Narayanarao M, Swaminathan M. Lathyrism. *Fd Sci* 1957; 6: 156-60.
11. Nagarajan V, Mohan VS, Gopalan C. Further studies on the toxic factor in *Lathyrus sativus* : Potentiation of a toxic fraction from the seeds by some amino acids. *Indian J Biochem* 1966; 3:130-1.
12. Adiga PR, Padmanabhan G, Rao SLN, Sarma PS. The isolation of a toxic principle from *Lathyrus stivus* seeds. *J Sci Industr Res* 1962; 21C:284-6.
13. Roy DN, Nagarajan V, Gopalan C. Production of neurolathyrism in chicks by the injection of *Lathyrus sativus* concentrates. *Curr Sci* 1963; 32: 116-8.
14. Spencer PS, Hugon J, Ludolph A, Nunn PB, Ross SM, Roy DN y cols. Discovery and partial characterization of primate motor-system toxins. *Ciba Found Symp* 1987; 126: 221-38.
15. Chemma PS, Padmanabhan G, Sarma PS. Biochemical characteritition of beta-N-oxalyl-L-alfa-beta-diaminopropionic acid. *Lathyrus sativus* neurotoxin as an exiten amino acid. *J Neurochemi* 1970; 17: 1295-8.
16. Laxman J, Padmanabhan G. Effect of beta-N-oxalyl-L-alfa, beta-diaminopropionic acid on glutamate uptake by synaptosomes. *Nature* 1974; 249: 469-70.
17. Streifler M, Cohn DF, Hirano A, Schujman E. The central nervous system in a case of neurolathyrism *Neurology* 1977; 27: 1176-8.
18. Ross SM, Roy DN, Spencer PS. Beta-N-Oxalyl-amino-L-alanine action in glutamate receptors. *J Neurochem* 1989; 53:710-15.
19. Garruto RM, Yanagihara R, Gajdusek DC. Disappearance of high incidence amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism demencia on Guam. *Neurology* 1985; 35: 193-8.
20. Spencer PS, Allen ChN, Kisby GE, Ludolph AC, Ross SM and Roy DN. Lathyrism and Western Pacific Amiotrophic Lateral Sclerosis: Etiology of Short an Long Latency Motor System Disorders. *Advances in Neurology* 1991; 56: 288-99.
21. Agid Y, Pertuiset B; Dubois B. Motoneuron diseases as manifestation of lupin seed toxicity. *Lancet* 1988; 1: 1347.
22. Baden E, Bouissou H. Experimental lathyrism: exostoses and aneurysmal-like bone cyst of the mandible in the rat. *Ann Pathol* 1987; 7: 297-303.
23. Lees S, Barnard SM, Churchill D. The variation of sonic plesio-velocity in dose dependent lathyrin rabbit femurs. *Ultrasound Med Biol* 1987; 13: 19-24.
24. Durandeau C, Gendre PM, Aumonier P. Collagenes implants. *Ann Pharm Fr* 1987; 45: 39-47.
25. Terpin T, Roach MR. A biophysical and histological analysis of factor that lead to aortic rupture in normal and lathyrin turkeys. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65: 395-400.
26. Chowdhury SD, Davis Rh. Lathyrism in laying hens and increases in egg weight. *Vet Rec* 1988; 123 :272-5.
27. Blank J, Glasgow JE, Pietra GG, Burdette L, Weinbaum G. Nitrogen dioxide induced emphisema in rats. Lack of worsening by beta- amino propionitrile treatment. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 376-9.
28. Lees S, Eyre D, Barnard SM. BAPM dose dependence of mature crosslinking in bone matrix collagen of rabbit compact bone: corresponding variation of sonic velocity and equatorial diffraction spacing. *Connect Tissue Res* 1990; 24: 95-105.

29. **Feit H, Kawai M, Mostafapour AS.** The role of collagen crosslinking in the increased stiffness of avian dystrophic muscle. *Muscle Nerve* 1989; 12: 486-92.
30. **Van Doorn K, Man B, Hendriks T.** The effects of lathyrogens on intestinal anastomoses in the rat. *Exp Mol Pathol* 1990; 52: 37-45.
31. **Chowdhury SD, Davis RH.** Comparison of the effects of two lathyrogens on the reproductive system of the laying hen. *Vet Rec* 1989; 124: 240-2.
32. **Bankowski E, Sobolewski K, Jodczyk KJ.** Effect of lathyrogen on collagen of methylcholanthrene induced sarcoma of rat. *Zentralbl Allg Pathol* 1990; 136: 247-53.
33. **Raharjo YC, Cheeke PR, Arscott GH.** Effects of dietary butylated hydroxyanisole and cysteine on toxicity of *Lathyrus odoratus* to broiler and Japanese quail chicks. *Poult Sci* 1988; 67: 153-5.
34. **Ramachand CN, Parek LJ, Ramakrishnan CV.** Studies on neurotoxin from *Lathyrus sativus*. *Indian J Biochem Biophys* 1981; 18 (suppl.): 140.
35. **Bastos F, Valle J, Mayol R, Pascual J, Albiol M, Gumbao J, y cols.** Tratamiento quirúrgico de las paraplejias latíricas. *Annals de Medicina* 1982; 718-31.
36. **Keenoy PM, Urzay C, Quevedo M, Urtusagasti G, Brouard JM.** Latirismo y anestesia. A propósito de un caso. *Rev Esp Anest Reanim* 1989; 36: 124.
37. **Lopez Aydillo NR y Ramirez C.** Probable etiología de la alopecia en los enfermos latíricos españoles. *Archiv Neurobiol* 1978; 41: 461-86.
38. **Valdivieso R, Quirce S, Sainz T.** Bronchial asthma caused by *Lathyrus sativus* flour. *Allergy* 1988; 43: 536-539.