

## INTOXICACION CRONICA CON MANGANESO. AVANCES RECIENTES. REVISION

**Ernesto Bonilla**

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

### RESUMEN

La intoxicación crónica con manganeso es una enfermedad que ha sido considerada como un modelo de bradicinesia extrapiramidal acompañada de un síndrome distónico de naturaleza estriatal. Desde el punto de vista anatomopatológico, la lesión más característica es la destrucción celular del caudado, putamen y globo pálido. Las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas son las más sensibles al efecto tóxico del manganeso, aunque también se han reportado alteraciones en las neuronas serotoninérgicas y, en menor intensidad, en las GABAérgicas. Las neuronas colinérgicas, por el contrario, son muy resistentes a la intoxicación crónica con el metal. Los efectos observables en los animales de experimentación son muy variables y dependen de la especie animal, dosis y vía de administración del metal y duración del tratamiento.

Al parecer, la degeneración de las neuronas catecolaminérgicas se debe al incremento en la oxidación de las catecolaminas, lo cual produciría la generación de semiquinonas, ortoquinonas y los radicales superóxido,

**peróxido de hidrógeno e hidroxilo. Esta "catálisis regenerativa" originaría la destrucción de estas neuronas, mediante el aumento de la peroxidación lipídica, alteraciones del ADN y la inhibición de las enzimas sulfidrilas.**

## INTRODUCCION

La intoxicación crónica con manganeso es una enfermedad ocupacional cuyas manifestaciones clínicas aparecen después de la inhalación o ingestión continua de manganeso, durante un tiempo prolongado (10).

Barbeau (5) afirma que esta entidad puede considerarse como un modelo de bradicinesia extrapiramidal acompañada de un síndrome distónico de naturaleza estriatal. La aparición de este último síndrome, al parecer, está relacionada a la intensidad de la exposición a los polvos de manganeso; mientras que, la bradicinesia depende más de la duración de la exposición al exceso del metal.

El manganismo crónico es una enfermedad invalidante que produce incapacidades permanentes, debido a la combinación de hipertonía, marcha en "paso de gallo" e inestabilidad postural, signos que le son característicos (23). Además, se ha demostrado que cuando el manganeso está presente en elevadas concentraciones en las neuronas, puede inhibir la polimerasa del ARN, lo que traería como consecuencia una disminución de la síntesis ribosomal de proteínas y trastornos en la memoria y el aprendizaje (40, 41) los cuales han sido observados en ratas jóvenes intoxicadas con manganeso (45).

## ANATOMIA PATOLOGICA

La primera descripción de la patología del manganismo crónico en humanos, fue realizada por Casamajor (19). La lesión más característica, común en todas las necropsias, es la destrucción celular en el globo pálido, núcleo caudado y putamen (6, 17).

La administración intraperitoneal de cloruro de manganeso, en monos, fue intentada por Mella (43). En los animales intoxicados se produjeron síntomas extrapiramidales y lesiones marcadas en el putamen y el caudado. Hallazgos similares se han reportado en monos tratados con inyecciones intramusculares repetidas de dióxido de manganeso (48); pero, las lesiones mas severas se observaron en el globo pálido y el núcleo subalámico.

Gupta y col (31) reportaron que después de 18 meses de exposición a cloruro de manganeso, los monos intoxicados presentaron debilidad muscular y rigidez de los miembros inferiores. Observaron una degeneración neuronal marcada, con gliosis y despigmentación, de la sustancia negra.

En ratas intoxicadas con cloruro de manganeso administrado por vía intraperitoneal, el examen neuropatológico mostró degeneración neuronal en la corteza cerebral y el cerebelo, observándose una estrecha correlación entre la concentración tisular del manganeso y el daño neuronal (20). En ratas intoxicadas por vía oral se han detectado alteraciones neuronales en la corteza frontal, hipocampo, neocórtex, cerebro medio y puente (18).

## DISTRIBUCION NORMAL DEL MANGANESO EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Lehman y col (39), mediante espectrofotometría de absorción atómica con llama, analizaron 7 regiones cerebrales en 5 niños con edades comprendidas entre los 9 y 28 meses. Las mayores concentraciones de manganeso se localizaron en la sustancia gris cortical ( $5.2 \pm 1.0$  ug Mn/g peso seco) y las menores, en el puente ( $1.9 \pm 0.2$ ).

Barbeau y col (4) estudiaron la distribución del manganeso en 14 regiones de 9 cerebros humanos. La mayor concentración del metal se obtuvo en la glándula pineal (8.79 ug/g peso seco) y la menor, en el bulbo (1.33 ug/g). Elevados niveles fueron reportados también en el hipotálamo, razón por la cual señalaron la posibilidad de que el manganeso desempeñe un papel importante en la regulación de las funciones endocrinas.

Larsen y col (38) determinaron el contenido de manganeso en 24 áreas de cerebros humanos normales provenientes de 2 mujeres y 3 hombres. Las mayores concentraciones fueron observadas en el núcleo caudado, globo pálido y putamen.

En nuestro laboratorio, mediante espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito (8), analizamos la concentración de manganeso en 39 áreas cerebrales de 8 hombres con edades comprendidas entre los 11 y los 75 años. Observamos que este elemento se encuentra distribuido irregularmente. Las mayores concentraciones se comprobaron en la glándula pineal ( $4.20 \pm 1.03$  ug Mn/g peso seco) y el bulbo olfatorio ( $3.36 \pm 0.69$  ug/g). En general, en la sustancia gris, el contenido de manganeso es mayor que en la sustancia blanca. En la cola del núcleo caudado se observaron mayores niveles del metal que en el cuerpo y la cabeza de la misma estructura (12).

## ASPECTOS BIOQUIMICOS DE LA INTOXICACION CON MANGANESO

**Manganismo crónico y catecolaminas.**— Neff y col (47) estudiaron las concentraciones de dopamina, norepinefrina y serotonina en el cerebro de monos inyectados con dióxido de manganeso. Observaron una disminución selectiva del contenido de dopamina y serotonina en el núcleo caudado. La concentración de norepinefrina no fue afectada. El descenso de la dopamina se correlacionó con el grado de toxicidad. No detectaron cambios histopatológicos en neuronas o células gliales de corteza cerebral, núcleo caudado, hipocampo, globo pálido, tálamo, cerebelo y sustancia negra. Por esta razón, dedujeron que las anomalías bioquímicas pueden aparecer antes de que se produzcan las alteraciones citológicas.

Mustafa y Chandra (46) confirmaron el déficit de dopamina en el cerebro de conejos inyectados con dióxido de manganeso por vía intratraqueal. También observaron una disminución de la concentración de norepinefrina; pero, no encontraron ninguna variación en los niveles de serotonina.

En nuestro laboratorio observamos que la administración a ratas, de 5 mg de  $MnCl_2$  por ml de agua de bebida, durante 7 meses, produjo un descenso en la concentración cerebral de dopamina y ácido homovanílico (7). La enzima descarboxilasa de la L-Dopa no fue afectada, porque la administración de L-Dopa se acompañó de un incremento en el contenido cerebral de dopamina. Por otra parte, tanto en las ratas controles como en las intoxicadas, aumentaron las concentraciones cerebrales de dopamina y de ácido homovanílico, cuando se inyectaron con L-Dopa. Este hallazgo apoya el concepto de que el manganeso no afectó a las enzimas descarboxilasa de la L-Dopa, monoaminoxidasa (MAO) y catecoloximetiltransferasa (COMT). Estos resultados sugirieron que el defecto se encontraba en la hidroxilasa de la tirosina, enzima limitante de la producción de las catecolaminas (7). En efecto, en un estudio posterior observamos que en la intoxicación crónica con manganeso en ratas adultas la actividad de la hidroxilasa de la tirosina aumentó en el neocórtex, el cerebro medio e hipocampo, durante los primeros 3 meses de intoxicación. Sin embargo, cuando se continuó la administración del metal la actividad de la enzima disminuyó, aunque solamente en el neocórtex (11). Una distribución bifásica similar se ha observado con relación a la concentración de dopamina en el cerebro. En efecto, al comienzo de la intoxicación los niveles de dopamina aumentan (21); posteriormente, si se continúa la administración de Mn las concentraciones de dopamina disminuyen (7).

Deskin y col (24) administraron manganeso a ratas, desde el nacimiento hasta los 24 días después del parto. Observaron una reducción significativa de la concentración de dopamina en el hipotálamo, sin variaciones en

los niveles de norepinefrina. A dosis mayores (20 ug/g peso corporal/día) se produjo una reducción de la actividad de la hidroxilasa de la tirosina del hipotálamo. Concomitantemente se observó un aumento significativo de la actividad de MAO en la misma región. En el cuerpo estriado no notaron alteraciones en las actividades de estas dos enzimas, a pesar de haberse producido un aumento en la concentración de manganeso.

Shukla y Chandra<sup>(53)</sup> observaron un aumento significativo del recambio metabólico de la dopamina en el estriado de ratas a las cuales les habían administrado cloruro de manganeso por vía oral, durante 30 días.

Autissier y col<sup>(3)</sup> administraron cloruro de manganeso por vía intraperitoneal (1 mg/100 g/día), durante 4 meses, a ratas adultas. Observaron un incremento en la concentración de norepinefrina en el tallo cerebral y en el hipotálamo. El recambio metabólico de la norepinefrina estaba aumentado en el tallo cerebral, disminuído en el hipotálamo y normal en el resto del cerebro. La concentración de norepinefrina aumentó en el tallo cerebral y en el hipotálamo. El contenido tisular y el recambio de la dopamina disminuyeron significativamente sólo en el cuerpo estriado. Estos resultados demuestran que la administración crónica de manganeso puede originar alteraciones diferentes en el recambio metabólico de las catecolaminas. En efecto, recientemente, nosotros hemos reportado que después de 8 meses de ingestión de manganeso se produce un descenso significativo en la concentración de norepinefrina en el estriado y el puente de ratas tratadas con 0.1 mg Mn/ml de agua de bebida. También observamos un descenso significativo de los niveles del ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) en el estriado e hipotálamo de ratas que ingerían 0.1 y 1.0 mg Mn/ml agua. El ácido homovanílico disminuyó en el estriado del grupo tratado con 0.1 mg Mn/ml agua. La concentración de la serotonina se redujo en el cerebro medio de los animales que recibían 1.0 mg Mn/ml agua. El ácido 5-hidroxiindolacético disminuyó en el hipocampo y puente de este mismo grupo de animales, y en el hipocampo de las ratas que ingerían 0.1 mg Mn/ml. Estos hallazgos confirman que la intoxicación con manganeso disminuye la actividad de las neuronas serotoninérgicas en algunas regiones cerebrales<sup>(14)</sup>. Los efectos de la dosis, especie de animal estudiado o del tiempo de intoxicación serían algunas de las razones por las cuales en algunos estudios<sup>(34, 47)</sup>, los niveles cerebrales de serotonina se encontraron descendidos, mientras que en otros no se detectaron cambios después de la intoxicación con manganeso<sup>(46)</sup>. Sin embargo, es interesante señalar que las neuronas serotoninérgicas parecen ser menos sensitivas al efecto tóxico del manganeso que las neuronas catecolaminérgicas.

Estas alteraciones neuroquímicas parecen reflejarse en el comportamiento del animal. Chandra y col<sup>(21)</sup> proporcionaron evidencias de que

en ratones expuestos al manganeso desde antes el nacimiento, indirectamente a través de las madres y luego, mediante el agua de bebida, se produjo un incremento en la actividad motora espontánea a los 90 días del tratamiento, cuando se observaron aumentos significativos en las concentraciones estriatales de dopamina y norepinefrina. Estos hallazgos sugieren que los cambios en estas catecolaminas son responsables de la producción de la disfunción conductual observable en la fase temprana de la intoxicación con el metal.

En nuestro laboratorio estudiamos dos grupos de ratas adultas tratadas con manganeso agregado al agua de bebida en concentraciones de 0.1 y 5.0 mg de Mn/ml. La actividad motora espontánea se midió durante 8 meses. Al primer mes de tratamiento se observó un aumento significativo pero transitorio, ya que durante los 5 meses siguientes la actividad motora no se diferenció de la observada en los controles. Pero, en los meses 7 y 8 se produjo una reducción significativa en todos los parámetros medidos: actividad horizontal total, tiempo total de actividad, tiempo de ambulación, número de movimientos verticales. Tanto la hiper, como la hipoactividad eran independientes de la dosis, ya que los resultados obtenidos en los dos grupos de animales tratados con manganeso fueron similares (13).

Lai y col (36) reportaron un descenso en la captación de dopamina por parte de sinaptosomas hipotalámicos de ratas intoxicadas con manganeso. Esta disminución era dependiente de la edad, ya que desapareció después de 100 días de tratamiento. Recientemente, Lai y col (37) estudiaron el efecto de la administración crónica de manganeso (1 mg  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$  por ml de agua de bebida), durante toda la vida de la rata, sobre varios parámetros neuroquímicos. Durante el desarrollo, el tratamiento con manganeso condujo a un descenso, transitorio pero dependiente de la edad, en la captación de dopamina por sinaptosomas aislados del hipotálamo, el estriado y el cerebro medio. Observaron, además, un descenso en la captación de colina por sinaptosomas hipotalámicos y un aumento en la captación de colina en sinaptosomas provenientes del estriado. Sin embargo, no hubo cambios en las captaciones de norepinefrina y serotonina por los sinaptosomas aislados de esas mismas regiones. Durante el desarrollo, el tratamiento con manganeso condujo a pequeños descensos en la actividad de la colina acetiltransferasa en el cerebelo y cerebro medio de ratas de 2 meses de edad, pero no se afectó la distribución regional de la descarboxilasa glutámica ni de la acetilcolinesterasa. La exposición a manganeso, durante la vida del animal contrarresta los descensos, dependientes de la edad, de las actividades de la acetilcolinesterasa, descarboxilasa glutámica, deshidrogenasa isocítrica y colina acetiltransferasa. Es decir, el manganeso parece ejercer un efecto beneficioso sobre el envejecimiento cerebral.

El déficit de proteínas incrementa la neurotoxicidad del manganeso. Alí y col (2) estudiaron el efecto de la administración simultánea de manganeso (3 mg/ml de agua) y de una dieta deficiente en proteínas, sobre los niveles cerebrales de dopamina, norepinefrina y serotonina. Observaron un aumento en la concentración de los dos primeros neurotransmisores, así como una disminución de la serotonina, después de 90 días de tratamiento.

**Manganismo crónico y acetilcolina.**— Sitaramayya y col (52) reportaron una disminución en la actividad de la acetilcolinesterasa en corteza cerebral, cerebelo y el "resto del cerebro" de ratas intoxicadas mediante la inyección intraperitoneal de  $MnCl_2$  (8 mg/kg) diariamente durante 120 días. Sin embargo, la acetilcolinesterasa no es un buen marcador de las neuronas colinérgicas ya que su actividad se detecta tanto en esas neuronas como en las colinoceptivas (16).

Martínez y Bonilla (42) observaron que en las ratas adultas tratadas con 10 mg de  $MnCl_2$ /mg de agua de bebida durante 8 meses, la actividad de la colina acetiltransferasa no se modificó en ninguna de las regiones cerebrales analizadas (núcleo caudado, hipotálamo, cerebro medio, hipocampo, puente, cerebelo y corteza frontal). La actividad de la acetilcolinesterasa disminuyó solamente en el núcleo caudado al octavo mes de tratamiento. En ninguna de las otras regiones se observaron alteraciones de esta enzima. Simultáneamente, Lai y col (35) reportaron que en ratas tratadas crónicamente con cloruro de manganeso (1 mg/ml agua de bebida) por más de 2 años, no se produjeron alteraciones en las actividades de la colina acetiltransferasa y acetilcolinesterasa en las mismas regiones cerebrales.

Los estudios señalados parecen indicar que las neuronas colinérgicas son resistentes a los efectos tóxicos del manganeso.

**Manganismo crónico y metabolismo del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA).**— En ratas tratadas con 10 mg de  $MnCl_2$ , por ml de agua de bebida durante 2 meses, hemos reportado un incremento altamente significativo de la concentración de GABA en el núcleo caudado. Pero no se produjeron modificaciones en las actividades de las enzimas responsables de la síntesis ( Descarboxilasa glutámica) y degradación (transaminasa) del GABA. Postulamos que la sobrecarga con manganeso produjo una inhibición del flujo del impulso nervioso y una reducción de la liberación de GABA desde las neuronas GABAérgicas hacia las neuronas dopaminérgicas nigrales. Como consecuencia, se originaría un incremento neto en la concentración de GABA en el caudado (9). Gianutsos y Murray (29) examinaron los cambios de las concentraciones de GABA en el cerebro de ratones, después de la

administración de cloruro de manganeso en la dieta, durante 6 meses. Encontraron un aumento del contenido de GABA en el estriado de los animales tratados con el metal, pero no observaron variaciones en el cerebelo y la sustancia negra. La concentración de dopamina disminuyó en el estriado, y en el tubérculo olfatorio. Estos autores sugirieron que los cambios en las concentraciones de GABA no son el resultado directo de la administración del manganeso, sino una manifestación secundaria a las alteraciones neurodegenerativas producidas sobre las neuronas dopaminérgicas.

Recientemente, estudiamos los niveles de GABA en el estriado, cerebro medio y corteza frontal de ratas intoxicadas durante 3 meses con 1.0 mg  $Mn^{2+}$ /ml de agua de bebida. No encontramos ninguna diferencia en la concentración de GABA en los animales tratados con manganeso. Al parecer, las neuronas GABAérgicas son también muy resistentes al efecto tóxico del manganeso (Bonilla y col., resultados no publicados). En efecto, Lai y col.<sup>(35)</sup> no encontraron alteraciones en la actividad de la descarboxilasa glutámica en ratas intoxicadas con manganeso (1 mg  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$  por ml de agua de bebida) durante 2 y 24 meses, cuando la compararon con la de los animales controles de la misma edad.

Por el contrario, en ratas tratadas por vía intraperitoneal con Mn (6 mg/kg) administrado diariamente durante 30 días, Chandra y col.<sup>(22)</sup> observaron una disminución significativa de los niveles cerebrales de GABA, así como en las actividades de las enzimas descarboxilasa glutámica y transaminasa del GABA.

Es necesario, por lo tanto, realizar estudios más detallados de la interacción entre el manganeso crónico y el metabolismo del GABA, ya que varios factores pueden incidir y explicar la variabilidad en algunos resultados reportados hasta ahora. En este contexto, se ha demostrado que el déficit en la ingestión de proteínas hace muy vulnerable a las neuronas GABAérgicas al efecto neurotóxico del manganeso (1).

## EFFECTO DE LA INTOXICACION CON MANGANESO SOBRE LOS RECEPTORES A LOS NEUROTRANSMISORES

Seth y col.<sup>(50)</sup> han reportado que la administración intraperitoneal de cloruro de manganeso (10 y 15 mg/kg) diariamente durante 15 días produce un aumento significativo en la fijación estriatal de  $H^3$ -espiroperidol, el cual es un antagonista dopaminérgico que se fija a los receptores dopaminérgicos en esta región cerebral. Con la menor dosis de manganeso no observaron ningún cambio en la fijación de  $H^3$ -serotonina,  $H^3$ -

diazepam y  $H^3$ -estricnina, a las membranas de la corteza frontal, o del  $H^3$ -muscimol a las membranas obtenidas del cerebelo. Tampoco encontraron ninguna variación en la fijación de  $H^3$ -QNB a las membranas del estriado. Cuando usaron la dosis mayor (15 mg/kg) disminuyó la fijación de la  $H^3$ -serotonina a las membranas de la corteza frontal, la de  $H^3$ -muscimol a las membranas cerebelosas y la de  $H^3$ -QNB a las membranas del estriado. Estos estudios sugieren la afectación de las neuronas dopaminérgicas, serotoninérgicas y GABAérgicas, como consecuencia de la intoxicación crónica con manganeso (51).

En nuestro laboratorio confirmamos el efecto de la ingestión crónica de manganeso sobre los receptores GABAérgicos. En ratas intoxicadas por vía oral, durante 8 meses, con manganeso en concentraciones de 1 y 5 mg/ml de agua de bebida se produjo una disminución en la captación específica de  $H^3$ -GABA en el cerebelo (44).

Donaldson y LaBella (27) demostraron que la incubación de tejido cerebral de rata en presencia de productos de la autooxidación de la dopamina produjo un descenso en la fijación de  $H^3$ -QNB. Tales efectos pueden deberse a la destrucción del receptor o a su inactivación por efecto de los radicales libres o quinonas citotóxicas originadas a partir de la autooxidación de la dopamina. Por el contrario, la administración de manganeso a ratas neonatas, durante 14 días, produjo un incremento en la fijación de  $H^3$ -QNB en el estriado, aunque no varió en la corteza y en el hipotálamo. El tratamiento con manganeso también ocasionó una inhibición de la peroxidación lipídica, especialmente en el estriado. Como se ve, el manganeso presenta una dicotomía funcional, al actuar como pro-oxidante y antioxidante. La función dominante puede depender, en condiciones patológicas, del estado de oxidación-reducción de una región particular del cerebro, así como de la cantidad de manganeso en esa región. La disminución, in vitro, y la estimulación, in vivo, de los receptores muscarínicos se correspondería con los múltiples estados de oxidación del manganeso. El manganeso, en solución alcalina junto con la dopamina, es probable que se encuentre bajo la forma de  $Mn^{4+}$  que tiene un poderoso efecto oxidante. En el estado de oxidación  $Mn^{2+}$  actúa como un poderoso antioxidante y secuestrador de los radicales superóxido (26). Esta última acción probablemente explicaría la inhibición de la peroxidación lipídica encontrada por estos autores (27).

La intoxicación con manganeso también afecta a los receptores dopaminérgicos estriatales, relacionados íntimamente con la actividad de la adenilato ciclasa. En efecto, después de la ingestión de manganeso (2.5, 5.0 y 10.0 mg Mn/ml agua) durante 8 meses la actividad basal de la adenilato ciclasa del estriado disminuyó significativamente. Por otra parte, la

dopamina no produjo estimulación de la actividad enzimática en ninguno de los grupos ensayados. Además, la adición de Mn al medio de incubación no acarreoó ningún cambio en la actividad basal de la adenilato ciclasa. Como el sitio de interacción del  $Mn^{2+}$  con esta enzima parece ser la subunidad catalítica, nuestros resultados señalan que la administración de manganeso produce cambios en el sitio catalítico que impiden la estimulación de la enzima por parte de la dopamina. Si este efecto sobre la adenilato ciclasa ocurre in vivo, se traduciría en cambios de la actividad de las neuronas que contienen los receptores dopaminérgicos acoplados a esta enzima. De allí la necesidad de realizar un estudio detallado de los otros tipos de neuronas situadas en el estriado (15).

Previamente, Prasad (49) mediante estudios in vitro con células de neuroblastoma demostró que las concentraciones elevadas de manganeso (1 y 10 mM) inhiben la actividad basal de la adenilato ciclasa y estimulan la actividad de la fosfodiesterasa. Estos hallazgos indican que el exceso de manganeso puede reducir marcadamente los niveles intracelulares de AMP-cíclico. Especuló sobre la posibilidad de que algunos de los síntomas de la intoxicación crónica con manganeso sean debidos a la disminución del AMP-cíclico intracelular. Es de hacer notar, sin embargo, que la adenilato ciclasa sensible a la dopamina no fue estudiada por dicho autor; por lo cual, desconocía el estado del receptor dopaminérgico asociado a la adenilato ciclasa, en estas células de neuroblastoma.

## PATOLOGIA MOLECULAR DE LA NEUROTOXICIDAD POR MANGANESO

Donaldson y col (25, 26) han postulado que la degeneración de las neuronas catecolaminérgicas, observada durante la intoxicación crónica con manganeso, se debe al incremento en la oxidación no enzimática de las catecolaminas. Una de las características más importantes del manganeso es, precisamente, su habilidad para acelerar la oxidación de las catecolaminas. Esta propiedad resultaría de la facilidad para oxidarse de  $Mn^{2+}$  a  $Mn^{3+}$ . El  $Mn^{3+}$  oxidaría las catecolaminas mediante reacciones de transferencia de 1 electrón, las cuales generarían semiquinonas, ortoquinonas y los radicales superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) e hidroxilo ( $OH^{\cdot}$ ) (30). Esta catálisis regenerativa sería la responsable de la lesión de las neuronas catecolaminérgicas, debido al aumento en la peroxidación lipídica, a alteraciones del ADN originadas por los productos de la reducción univalente del oxígeno y a la inhibición irreversible de las enzimas sulfidrilas. Sin embargo, en el manganismo crónico también se afectan otros tipos neuronales. Para explicar las alteraciones en estas últimas neuronas, Graham (30) especuló sobre la probabilidad de una degeneración

transináptica. Cabría también la posibilidad de que los productos de oxidación de la dopamina y de la reducción parcial del oxígeno se generen en cualquier región donde las concentraciones de dopamina y de manganeso trivalente sean suficientemente elevadas. Según esta hipótesis, no solamente los terminales sinápticos y los cuerpos celulares de las neuronas catecolaminérgicas serían vulnerables a la degeneración, sino que, en las regiones ricas en innervación dopaminérgica, tales como el cuerpo estriado, las concentraciones extracelulares suficientemente elevadas de dopamina y manganeso trivalente producirían alteraciones en las neuronas adyacentes, aún cuando no sean dopaminérgicas.

Según Halliwell (32) la variabilidad de la valencia del manganeso le dota de una considerable habilidad para catalizar reacciones de óxido-reducción. Esta propiedad sería utilizada en el sitio activo de la superóxido dismutasa dependiente de manganeso, que es una enzima indispensable para secuestrar los radicales superóxido. En el manganismo crónico se alteraría el balance entre los estados de oxidación del manganeso y se afectaría la actividad de esta enzima, lo cual produciría una pérdida de la actividad antioxidante, así como alteraciones de la integridad neuronal.

Es necesario tener en cuenta que la lesión de las neuronas catecolaminérgicas, por los productos de oxidación de las catecolaminas, se produciría como consecuencia del agotamiento de los agentes protectores de las células; la superóxido dismutasa, la catalasa, la peroxidasa del glutatión y el glutatión reducido (30). Heilbronn y col (33) observaron que en los cultivos de neuroblastoma, en presencia de manganeso (100  $\mu\text{M}$ ), se produce una disminución acentuada en el número de grupos -SH. En un estudio posterior, Eriksson y Heilbronn (28) demostraron que en los mismos cultivos, cuando son expuestos a manganeso (25-100  $\mu\text{M}$ ), el contenido de grupos tioles disminuyó hasta un 40%. Esta reducción se reflejó en un descenso de la actividad de una tiolenzima, la deshidrogenasa del gliceraldehído-3-fosfato.

## ABSTRACT

**Chronic manganese poisoning. Recent advances. Review.** Bonilla E. (*Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia e INBIOMED-FUNDACITE, Apartado Postal 1151, Maracaibo, Venezuela*). *Invest Clín* 27(1): 49-64, 1986.— Chronic manganese poisoning has been considered as a model of extrapyramidal bradykinesia accompanied by a dystonic syndrome of a striatal nature. From the pathological point of view the most characteristic lesion is the cellular destruction in caudate nucleus, putamen, and pallidum. The dopaminergic and noradre-

nergic neurons seem to be the most susceptible to the toxic effect of manganese, though alterations in serotonergic and to a lesser degree, in GABA-ergic neurons have been reported. On the contrary, cholinergic neurons are resistant to the chronic toxicity with this metal. The alterations reported in experimental animals depend on the animal species, the dose and route of administration of the metal, and the duration of the treatment. The degeneration of catecholaminergic neurons observed in chronic manganese intoxication seems to be due to the increase in the oxidation of catecholamines. As a consequence, semiquinones, orthoquinones and superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radicals are generated. This "regenerative catalysis" would be responsible for the neuronal lesion brought about by an increase in lipid peroxidation, alterations in DNA and inhibition of sulphhydryl enzymes.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— ALI M.M., MURTHY R.C., SAXENA D.K., CHANDRA S.V.: Effect of low protein diet on manganese neurotoxicity. I. Brain-GABA and seizure susceptibility. *Neurobehav. Toxicol Teratol* 5: 385-390, 1983.
- 2— ALI M.M., MURTHY R.C., MANDAL S.K., CHANDRA S.V.: Effect of low protein diet on manganese neurotoxicity: III. Brain neurotransmitter levels. *Neurobehav Toxicol Teratol* 7: 427-431, 1985.
- 3— AUTISSIER N., ROCHETTE L., DUMAS P., BÉJEN A., LOIREAU A., BRALET J.: Dopamine and norepinephrine turnover in various regions of the rat brain after chronic manganese chloride administration. *Toxicology* 24: 175-182, 1982.
- 4— BARBEAU A., INOUE N., CLOUTIER T.: Role of manganese in dystonia. *Adv. Neurol* 14: 339-352, 1976.
- 5— BARBEAU A.: Manganese and extrapyramidal disorders. *Neurotoxicology* 5: 13-36, 1984.
- 6— BERNHEIMER H., BIRKMAYER W., HORNYHEWICZ O., JEL-LINGER K., SEITELBERGER F.: Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington-clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 20: 415-425, 1975.
- 7— BONILLA E., DIEZ-EWALD M.: Effect of L-DOPA on brain concentration of dopamine and homovanillic acid in rats after chronic manganese chloride administration. *J Neurochem* 22: 297-299, 1974.

- 8- BONILLA E.: Flameless atomic absorption spectrophotometric determination of manganese in rat brain and other tissues. *Clin Chem* 24: 471-474, 1978.
- 9- BONILLA E.: Increased GABA content in caudate nucleus of rats after chronic manganese chloride administration. *J Neurochem* 31: 551-552, 1978.
- 10- BONILLA E., LEVINE S., DE SALAZAR E.: Intoxicación crónica con manganeso. *Acta Cient Venezolana* 29: 332-337, 1978.
- 11- BONILLA E.: L-tyrosine hydroxylase activity in the rat brain after chronic oral administration of manganese chloride. *Neurobehav Toxicol* 2: 37-41, 1980.
- 12- BONILLA E., SALAZAR E., VILLASMIL J.J., VILLALOBOS R.: The regional distribution of manganese in the normal human brain. *Neurochem Res* 7: 221-227, 1982.
- 13- BONILLA E.: Chronic manganese intake induces changes in the motor activity of rats. *Exp Neurol* 84: 696-700, 1984.
- 14- BONILLA E., PRASAD A.L.N.: Chronic manganese intake and levels of biogenic amines in rat brain. *Neurobehav Toxicol* 6: 341-344, 1984.
- 15- BONILLA E.: Chronic manganese poisoning and striatal adenylate cyclase activity. *Invest Clín* 26 (1): 45-50, 1985.
- 16- BONILLA E.: Bases moleculares de la neurotransmisión. p 177. Editorial Universitaria Maracaibo, Venezuela, 1985.
- 17- CANAVAN M.M., COBB S., DRINKER C.K.: Chronic manganese poisoning. Report of a case, with autopsy. *Arch Neurol Psychiat (Chicago)* 32: 501-512, 1934.
- 18- CARDOZO J., BONILLA E.: The neuropathology of experimental chronic manganese poisoning in rats. A preliminary report. *Invest Clín* 26 (1): 117-124, 1985.
- 19- CASAMAJOR L.: An unusual form of mineral poisoning affecting the nervous system: manganese? *J Amer Med Ass* 60: 646-649, 1913.
- 20- CHANDRA S.V., SRIVASTAVA S.P.: Experimental production of early brain lesions in rats by parenteral administration of manganese chloride. *Acta pharmacol et toxicol* 28: 177-183, 1970.

- 21— CHANDRA S.V., SHUKLA G.S., SAXENA D. L.: Manganese-induced behavioral dysfunction and its neurochemical mechanism in growing mice. *J Neurochem* 33: 1217-1221, 1979.
- 22— CHANDRA S.V., MALHOTRA K.M., SHUKLA G.S.: GABAergic neurochemistry in manganese exposed rats. *Acta pharmacol et toxicol* 51: 456-458, 1982.
- 23— COOK D.G., FAHN S., BRAIT K.A.: Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 30: 59-64, 1974.
- 24— DESKIN R., BURSIA S.J., EDENS F.W.: Neurochemical alterations induced by manganese chloride in neonatal rats. *Neurotoxicology* 2: 65-73, 1980.
- 25— DONALDSON J., LABELLA F.S., GESSER D.: Enhanced autooxidation of dopamine as a possible basis of manganese neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2: 53-64, 1981.
- 26— DONALDSON J., MCGREGOR D., LABELLA F.S.: Manganese neurotoxicity: a model for free radical mediated neurodegeneration? *Canad J Physiol Pharmacol* 60: 1398-1405, 1982.
- 27— DONALDSON J., LABELLA F.S.: The effects of manganese on the cholinergic receptor in vivo and in vitro may be mediated through modulation of free radicals. *Neurotoxicology* 5: 105-112, 1984.
- 28— ERIKSSON H., HEILBRONN E.: Changes in the redox state of neuroblastoma cells after manganese exposure. *Arch Toxicol* 54: 53-59, 1983.
- 29— GIANUTSOS G., MURRAY M.T.: Alterations in brain dopamine and GABA following inorganic or organic manganese administration. *Neurotoxicology* 3: 75-82, 1982.
- 30— GRAHAM D.G.: Catecholamine toxicity: a proposal for the molecular pathogenesis of manganese neurotoxicity and Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 5: 83-96, 1984.
- 31— GUPTA S.K., MURTHY R.C., CHANDRA S.V.: Neuromelanin in manganese-exposed primates. *Toxicology Letters* 6: 17-20, 1980.
- 32— HALLIWELL B.: Manganese ions, oxidation reactions and the superoxide radical. *Neurotoxicology* 5: 113-118, 1984.
- 33— HEILBRONN E., ERIKSSON H., HAGGBLAD J.: Neurotoxic effects of manganese: studies on cell cultures, tissue homogenates and intact animals. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4: 655-658, 1982.

- 34- KIMURA M., YAGI N., ITOKAWA Y.: Effect of subacute manganese feeding on serotonin metabolism in the rat. *J Environ Pathol Toxicol* 2: 455-461, 1978.
- 35- LAI J.C.K., LEUNG T.K.C., LIM L.: Brain regional distribution of glutamic acid decarboxylase, choline acetyltransferase, and acetylcholinesterase in the rat: effects of chronic manganese chloride administration after two years. *J Neurochem* 36: 1443-1448, 1981.
- 36- LAI J.C.K., LEUNG T.K.C., GUEST J.F., DAVISON A.N., LIM L.: The effects of chronic manganese chloride treatment expressed as age-dependent, transient changes in rat brain synaptosomal uptake of amines. *J Neurochem* 38: 844-847, 1982.
- 37- LAI J.C.K., LEUNG T.K.C., LIM L.: Differences in the neurotoxic effects of manganese during development and aging: some observations on brain regional neurotransmitter and non-neurotransmitter metabolism in a development rat model of chronic manganese encephalopathy. *Neurotoxicology* 5: 37-48, 1984.
- 38- LARSEN N.A., PAKKENBERG H., DAMSGAARD E., HEYDORN K.: Topographical distribution of arsenic, manganese, and selenium in the normal human brain. *J Neurol Sci* 42: 407-416, 1979.
- 39- LEHMAN B.H., HANSEN J.D.L., WARREN P.J.: The distribution of copper, zinc and manganese in various regions of the brain and in other tissues of children with protein-caloric malnutrition. *Br J Nutr* 26: 197-202, 1971.
- 40- MAGOUR S., MASER H., STEFFEN I.: Effect of daily oral intake of manganese on free polysomal protein synthesis of rat brain. *Acta pharmacol et toxicol* 53: 88-91, 1983.
- 41- MAGOUR S., MASER H., STEFFEN I.: Effect of manganese on cerebral RNA polymerase and free ribosomal protein synthesis: a possible mechanism of the retardation in learning and memory. In, *Chemical Toxicology and Clinical Chemistry of Metals*. p 287. Eds. Brown S.S., Savoy J. Academic Press, New York, 1983.
- 42- MARTINEZ H., BONILLA E.: Water intake and brain choline-acetyltransferase and acetylcholinesterase activities in manganese treated rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 3: 277-280, 1981.
- 43- MELLA H.: The experimental production of basal ganglia symptomatology in macacus rhesus. *Arch Neurol Psychiat* 11: 405-417, 1924.
- 44- MORENO C.M., BONILLA E.: Disminución de la captación de H<sup>3</sup>-GABA en cerebelo de ratas intoxicadas con manganeso. *Invest Clín* 25 (2): 193-197, 1984.

- 45- MURTHY R.C., LAL S., SAXENA D.K., SHUKLA G.S., ALI M.M., CHANDRA S.V.: Effect of manganese and copper interaction on behavior and biogenic amines in rats fed a 10% casein diet. *Chem Biol Interactions* 37: 299-308, 1981.
  - 46- MUSTAFA S.J., CHANDRA S.V.: Levels of 5-Hydroxytryptamine, dopamine and norepinephrine in whole brain of rabbits in chronic manganese toxicity. *J Neurochem* 18: 931-933, 1977.
  - 47- NEFF N.H., BARRETT R.E., COSTA E.: Selective depletion of caudate nucleus dopamine and serotonin during chronic manganese dioxide administration to squirrel monkeys. *Experientia* 25: 1140-1141, 1969.
  - 48- PENTSCHER A., EBNER F.F., KOVATCH E.M.: Experimental manganese encephalopathy in monkeys. A preliminary report. *J Neuropath Exp Neurol* 22: 488-499, 1963.
  - 49- PRASAD K.N.: Manganese inhibits adenylate cyclase activity and stimulates phosphodiesterase activity in neuroblastoma cells: its possible implication in manganese-poisoning. *Exp Neurol* 45: 554-557, 1974.
  - 50- SETH P.K., HONG J.S., KILTS C.D., BONDY S.C.: Alteration of cerebral neurotransmitter receptor function by exposure of rats to manganese. *Toxicol Lett* 9: 247-254, 1981.
  - 51- SETH P.K., CHANDRA S.V.: Neurotransmitters and neurotransmitter receptors in developing and adult rats during manganese poisoning. *Neurotoxicology* 5: 67-76, 1984.
  - 52- SITARAMAYYA A., NAGAR N., CHANDRA S.V.: Effect of manganese on enzymes in rat brain. *Acta pharmacol et toxicol* 35: 185-190, 1974.
  - 53- SHUKLA G.S., CHANDRA S.V.: Striatal dopamine turnover and L-DOPA treatment after short-term exposure of rat to manganese. *Arch Toxicol* 47: 191-196, 1981.
  - 54- SHUKLA G.S., CHANDRA S.V.: Manganese toxicity: Lipid peroxidation in rat brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 48: 9-10, 1981.
-