

Niveles de manganeso y de hierro en el encéfalo de ratas normales e intoxicadas con manganeso

A. López-Muñiz, M. E. Bengoechea, B. Blázquez^{*} y A. Pérez-Casas

Departamento de Anatomía
Facultad de Medicina
33080 Oviedo (España)

(Recibido el 25 de julio de 1985)

A. LOPEZ-MUÑIZ, M. E. BENGOCHEA, B. BLAZQUEZ and A. PEREZ-CASAS. *Manganese and Iron Levels in Encephalon of Normal and Manganese Poisoned Rats*. Rev. esp. Fisiol., 42 (4), 421-426, 1986.

Forty rats were poisoned by manganese inhalation and were sacrificed after six and nine months. Tissue concentrations (in mg/g dry weight) were measured in brain, cerebellum and stem-brain of the experimental animals and the twenty control rats, for atomic absorption spectrometry. The increase in tissue manganese concentrations were very pronounced in cerebellum, and minor in brain and stem-brain. The tissue iron concentrations undergo a light increase in cerebellum and stem-brain.

Key words: Manganese poisoning, Brain, Cerebellum, Encephalon, Stem-brain.

El manganeso es un oligoelemento necesario para la vida, siendo el sistema nervioso especialmente sensible tanto a su deficiencia como a la toxicidad del manganeso (27). Sin embargo, sus efectos tóxicos han sido conocidos muchos años antes que su necesidad en la dieta. En 1837 COUPER (8), describe la encefalopatía mangánica en cinco operarios que habían inhalado grandes cantidades de polvo que

contenía manganeso. Esta clásica descripción de un cuadro clínicamente extrapiramidal, cae en el olvido y, es redescubierta en 1901 por EMBDEN (9), prodigándose posteriormente los trabajos como consecuencia del desarrollo de la minería (5, 11, 12, 22). También se ha señalado la existencia de otras formas de intoxicación de tipo cerebeloso (1), alteraciones en los pares craneales (18), polineuritis y encefalitis (4), síndromes similares a la esclerosis lateral amiotrófica (28, 29).

Las lesiones anatomopatológicas, a nivel del sistema nervioso central, han sido poco estudiadas, siendo los resultados dis-

^{*} Servicios Técnicos de la Empresa Nacional de Siderurgia (ENSIDESA) y Servicios de Neurología de la Ciudad Sanitaria de Oviedo (INSALUD).

pares. CASAMAJOR (7) describió lesiones en el núcleo lenticular y en la porción lateral del tálamo. Se han observado alteraciones a nivel del neo-striatum (2), en el cuerpo estriado, y cortezas cerebral y cerebelosa (6), en las cortezas parietal y occipital (23), en el núcleo subtalámico (21), en el bulbo (28), en la sustancia negra y el núcleo rojo (3), en la corteza y los núcleos cerebelosos (13, 26).

Todos estos datos permiten apreciar la importancia clínica de la intoxicación por manganeso, siendo del máximo interés los efectos que se producen a nivel del sistema nervioso central, ya que si bien se conocen las repercusiones clínicas existen opiniones encontradas sobre las bases anatómicas de las lesiones, careciéndose de datos analíticos que orienten las investigaciones.

Con tal fin hemos procedido al estudio analítico de las concentraciones del manganeso en el encéfalo de ratas normales y en animales intoxicados con manganeso mediante su inhalación en condiciones semejantes a las que pudieran verificarse en determinados ambientes laborales.

Material y Métodos

Se emplean 60 ratas macho Wistar, de peso entre 370 y 400 g, alimentadas con pienso artificial Sandermus y agua potable *ad libitum*. Las condiciones ambientales similares para todos los animales, que se distribuyen en dos grupos, control y experimental y éste, a su vez, en dos subgrupos, el primero sometido a las condiciones experi-

mentales durante seis meses y el segundo durante nueve meses.

Todos los grupos están formados por 20 ratas; durante el experimento mueren dos animales del segundo lote experimental.

Los animales experimentales son intoxicados con manganeso, mediante la inyección de micropartículas en el aire que son inhaladas por las ratas.

La cantidad de manganeso empleada en el primer lote (intoxicadas seis meses) es de 11,2 kg y en el segundo (intoxicadas nueve meses) 16,8 kg, lo que traduce la utilización de 83 y 124 frascos con el tóxico, respectivamente.

Las muestras han sido analizadas por Espectrometría de Absorción Atómica.

Resultados

La cantidad de manganeso contenida en el encéfalo de los animales controles es máxima en el mesencéfalo y mínima en el cerebro (tabla I).

En condiciones experimentales, transcurridos nueve meses, la cantidad de manganeso en el tejido nervioso sufre un acusado incremento (tabla I), algo menor en los animales intoxicados durante seis meses (tabla I). El aumento de los niveles de manganeso es altamente significativo en todas las estructuras encefálicas tanto a los 9 como a los 6 meses, así como la elevación que se produce desde los 6 a los 9 meses (tabla II). El hierro alcanza su máxima concentración en el cerebelo, siendo seme-

Tabla I. Niveles de manganeso contenido en el encéfalo de rata ($\mu\text{g/g}$ de tejido seco). Valor medio $\pm$ SD. Incremento, porcentaje de aumento con respecto al valor control.

	Tronco-Encéfalo Δ %	Cerebelo Δ %	Cerebro Δ %
Controles	9,9 $\pm$ 0,8	5,7 $\pm$ 0,5	5,5 $\pm$ 0,6
Intoxicación 6 meses	15,8 $\pm$ 0,9 (60,2 %)	23,9 $\pm$ 1,5 (321,1 %)	8,1 $\pm$ 0,6 (47,6 %)
Intoxicación 9 meses	17,9 $\pm$ 0,9 (80,8 %)	31,7 $\pm$ 0,5 (456,1 %)	9,1 $\pm$ 0,7 (65,0 %)

Tabla II. *Valoración estadística de los niveles de manganeso contenidos en el encéfalo de rata.*
 Valor t de Student: Altamente significativo (a nivel de 0,01) en todos los resultados.

	Tronco-Encéfalo	Cerebelo	Cerebro
Intoxicación 6 meses*	21,374	50,167	13,370
Intoxicación 9 meses*	28,981	160,344	17,017
Intoxicación 9 meses**	7,193	21,497	4,727

* Respecto de los controles. ** Respecto de los intoxicados durante 6 meses.

Tabla III. *Niveles de hierro contenido en el encéfalo de rata ($\mu\text{g/g}$ de tejido seco).*
 Valor medio $\pm$ SD. Incremento, porcentaje de aumento con respecto al valor control.

	Tronco-Encéfalo Δ %	Cerebelo Δ %	Cerebro Δ %
Controles	131,3 $\pm$ 8,7	171,7 $\pm$ 9,5	131,7 $\pm$ 7,6
Intoxicación 6 meses	146,5 $\pm$ 8,7 (11,6 %)	181,6 $\pm$ 9,9 (5,6 %)	132,7 $\pm$ 7,8 (0,8 %)
Intoxicación 9 meses	155,4 $\pm$ 9,1 (18,4 %)	189,5 $\pm$ 9,9 (10,4 %)	133,3 $\pm$ 7,8 (1,2 %)

jante en el cerebro y tronco del encéfalo en los animales control (tabla III).

En los animales intoxicados durante seis meses, el incremento de hierro es escaso en el cerebro, y máximo en el tronco del encéfalo. A los nueve meses prosigue el aumento de las cantidades de hierro contenidas en el tejido nervioso del encéfalo (tabla III).

El estudio estadístico demuestra que el incremento en los niveles de hierro en animales intoxicados por manganeso es altamente significativo en el cerebelo y en el

tronco del encéfalo a los 6 y a los 9 meses; no siendo significativo, en ninguno de los dos períodos, en el cerebro. A su vez la elevación que se origina en los niveles de hierro desde los 6 a los 9 meses de intoxicación mangánica es altamente significativa en el tronco del encéfalo y el cerebelo, y no significativa en el cerebro (tabla IV).

Discusión

El cerebro y el cerebelo poseen una cantidad de manganeso semejante por unidad

Tabla IV. *Valoración estadística de los niveles de hierro contenidos en el encéfalo de rata.*
 Valor t de Student, * altamente significativo (a nivel de 0,01); en todos los resultados excepto en cerebro que no es significativo (a nivel de 0,05).

	Tronco-Encéfalo	Cerebelo	Cerebro
Intoxicación 6 meses*	5,384	3,144	0,400
Intoxicación 9 meses*	8,342	5,653	0,640
Intoxicación 9 meses**	3,096	2,459	0,237

* Respecto de los controles. ** Respecto de los intoxicados durante 6 meses.

de peso de tejido, siendo más elevada en el tronco del encéfalo, donde el peso del manganeso es casi doble que en las restantes partes encefálicas.

Por otro lado, en los animales intoxicados la cantidad de manganeso se incrementa especialmente en el cerebelo y en menor grado en el tronco del encéfalo y en el cerebro.

Estos datos sugieren que en el cerebelo de los animales intoxicados por manganeso, se produce el mayor acúmulo de tóxico y, en consecuencia, las lesiones originadas serán de mayor gravedad. También es notable la acumulación del manganeso en el tronco del encéfalo y en el cerebro, que desencadenarán importantes lesiones tisulares y repercusiones clínicas.

En los animales controles la cantidad de hierro es semejante en las distintas partes del encéfalo. En los animales intoxicados con manganeso se incrementa la cantidad de hierro por unidad de peso de tejido, aunque este aumento no es significativo en el cerebro y es escaso en el cerebelo y tronco del encéfalo.

Los datos son de poco valor si se comparan con el aumento de los valores del manganeso, pero destaca que el acúmulo de hierro aumenta los efectos tóxicos del manganeso en el tronco y cerebelo.

Existen escasos trabajos en los que se realice un estudio analítico de las concentraciones del manganeso en los tejidos; especialmente, pese a su precisión, con la técnica de la espectrofotometría atómica (30).

Con la excepción de MAYNARD y COTZIAS (15) quienes encontraron cantidades de manganeso en el cerebro humano, aunque mínimas y escasamente valorables, ni TIPTON (25), ni KITAMURA (14), han valorado el manganeso existente en el encéfalo humano.

En cerebro de conejo, FORE (10) ha encontrado que la cantidad de manganeso es de 0,4 mg/kg de tejido húmedo. MOURI (19), tras intoxicar ratones con manganeso observa un incremento en el

cerebro, alcanzando 5,9 mg/kg de tejido neto, las cifras aquí expuestas son superiores ya que están referidas a unidad de peso de tejido seco.

No se han encontrado trabajos que hagan referencia a las tres partes del encéfalo y, en consecuencia, establezcan comparaciones entre las mismas pese al interés clínico del cuadro neurológico observado en las intoxicaciones mangánicas.

Finalmente, el incremento del hierro se debe al conjunto de factores expuestos por diversos autores (16, 17, 20, 24).

Resumen

Se intoxican por inhalación de manganeso 60 ratas Wistar, que se sacrifican a los seis y a los nueve meses. Por espectrometría de absorción atómica se miden las concentraciones de manganeso y de hierro en el tronco del encéfalo, cerebelo y cerebro. El aumento del manganeso tisular en los animales experimentales es máximo en el cerebelo, siendo menor en el mesencéfalo y cerebro. También se obtiene un ligero aumento del hierro tisular en el cerebelo y tronco del encéfalo.

Bibliografía

1. Alonso, F.: «La intoxicación por el manganeso. El psiquismo subcortical y los síndromes extrapiramidales». Ed. Científico-Médica, Barcelona, 1961, pp. 1-37.
2. Ashizawa, R.: *Jpn. J. Med. Sci. Trans.*, **7**, 173-191, 1927.
3. Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O. y Seitelberger, F.: *J. Neurol. Sci.*, **20**, 415-455, 1973.
4. Boyer, J. y Rodier, J.: *Rev. Neurol.*, **90**, 13-27, 1954.
5. Buttner, H. E. y Lenz, E.: *Arch. Gewerbepath. Gewerbyhyg.*, **7**, 672-681, 1937.
6. Canavan, M. M. y Drinker, C. K.: *Arch. Neurol. Psychiatr.*, **32**, 501-513, 1934.
7. Casamajor, L.: *J. Am. Med. Assoc.*, **69**, 646-694, 1913.
8. Couper, J.: *Brit. Ann. Med. Pharm.*, **1**, 41-59, 1837.
9. Embden, H.: *Münch. Med. Wschr.*, **48**, 1852-1853, 1901.

10. Fore, H. y Morton, R. A.: *Biochem. J.*, **51**, 594-598, 1952.
11. Gallego, D. J.: En «Higiene y patología del trabajo con manganeso». Inst. Nac. Prev., Madrid, 1953, pp. 1-58.
12. García-Avila, M. y Peñalver, R.: *Industr. Med. Surg.*, **22**, 220-221, 1953.
13. Herrera, J. N.: *Arch. Hosp. Sto. Tomás (Panamá)*, **2**, 1-17, 1946.
14. Kitamura, S., Sumino, K., Hayakawa, K. y Shibata, T.: *Environ. Health Rep.*, **28**, 29-60, 1974.
15. Maynard, L. y Cotzias, G. C.: *J. Biol. Chem.*, **214**, 489-495, 1955.
16. Mena, I., Marín, O., Fuenzalida, S. y Cotzias, G. C.: *Neurology*, **17**, 128-136, 1967.
17. Mena, I., Horiuchi, K., Burke, K. y Cotzias, G. C.: *Neurology*, **19**, 1000-1006, 1969.
18. Morales, J. M.: En «Producción experimental de síndromes extrapiramidales». Facta, Valencia, 1969, pp. 1-19.
19. Mouri, T.: *Acta Med. (Shikoku)*, **29**, 118-129, 1973.
20. Panic, B.: *Acta Vet. Scand.*, **8**, 228-233, 1967.
21. Pfeifer, J. y Parnitzke, K. H.: *Arch. Psychiatr. Neurol.*, **192**, 405-429, 1954.
22. Rodier, J.: *Br. J. Ind. Med.*, **12**, 21-35, 1955.
23. Stadler, H.: *Z. Ges. Neurol. Psychiatr.*, **154**, 62-76, 1936.
24. Thomson, A. B., Olatunbosyn, D. y Valberg, L. S.: *J. Lab. Clin. Med.*, **78**, 642-655, 1971.
25. Tipton, I. H. y Cook, M. J.: *Health Phys.*, **9**, 103-145, 1963.
26. Tolszkaja, J.: *J. Neuropath. Psychiatr.*, **52**, 32-36, 1952.
27. Underwood, E. J.: En «Trace Elements in Human and Animal Nutrition» (E. J. Underwood, ed.). Academic Press, Nueva York, 1971, pp. 177-207.
28. Voss, H.: *Arch. Gewerbpathol. Gewerbhyg.*, **10**, 550-568, 1941.
29. Voss, H.: *Arch. Gewerbpathol. Gewerbhyg.*, **10**, 550-568, 1941.
30. World Health Organization: En «Manganese». W.H.O., Ginebra, 1981, pp. 1-10.

