

# *Neuromicotoxinas, neuromicotoxicosis y neuromicotoxicología*

**Fidias E. León, Martha I. Carpintero**

**Un nuevo tipo de intoxicación que afecta al sistema nervioso de los seres humanos se ha descrito recientemente, la cual es causada por los metabolitos secundarios de diferentes clases de hongos. Definimos aquí los nuevos conceptos de neuromicotoxinas, neuromicotoxicosis y neuromicotoxicología, los cuales deben ser tenidos en cuenta en el estudio de las entidades que hacen parte de las micotoxicosis asociadas a la neurología en los humanos.**

## **Introducción**

**L**os efectos que una gran cantidad de tóxicos producen en los humanos, principalmente a nivel del sistema nervioso, son bien conocidos y ampliamente estudiados en el mundo. Según Schaumburg, hay cinco clases de intoxicaciones que interesan a la neurología, las cuales son producidas: a) Por agentes farmacéuticos. b) Por agentes biológicos, c) Por exposición a químicos (riesgo ocupacional). d) Por exposición a químicos ambientales y e) Intoxicaciones autoadministradas (2). Sin embargo, la presencia de unas sustancias tóxicas que son producidas por hongos y que afectan el sistema nervioso de manera considerable, no han sido tenidas en cuenta hasta la fecha, en la neurotoxicología humana, y nos referimos a las intoxicaciones causadas por las micotoxinas (3-18). En investigaciones realizadas alrededor de los años sesenta se descubrió que algunos hongos, presentes en los alimentos, tenían la capacidad de producir toxinas, las cuales fueron llamadas micotoxinas, (4,14-17). Esto originó una gran cantidad de investigaciones, principalmente en medicina veterinaria (7, 14), y se demostró que algunas de estas micotoxinas, principalmente las aflatoxinas, podían afectar al ser humano de manera signifi-

cativa, siendo el hígado el órgano más comprometido en aquellos estudios iniciales (4, 6, 15-18). Posteriormente, otros investigadores encontraron que estas micotoxinas también podían afectar los sistemas renal, óseo, hematológico e inmune en los humanos, llegando en ocasiones a ser carcinogénicas o inmunosupresoras (17, 18). En este sentido, nosotros recientemente informamos que algunas de las alteraciones neurológicas que se presentaron en un grupo de excombatientes de la Segunda Guerra Mundial correspondían clínica y epidemiológicamente a las lesiones neurológicas halladas en animales afectados por micotoxinas, y fue así como describimos la neuromicotoxicosis humana (8). Curiosamente, un grupo de excombatientes, también de la Segunda Guerra Mundial, y quienes vivieron en condiciones higiénicas, nutricionales y ambientales muy similares a las comentadas por nosotros en el grupo anteriormente nombrado, desarrollaron neurolatirismo, el cual se cree (pero no se ha comprobado), es causado por el *Latyrus sativus* (19, 20). Sin embargo, hoy se sabe que hongos tóxicos si han sido hallados en

Dr. Fidias E. León-S, PhD: Department of Neurology, The University of Alabama, United States of America; Dra. Martha I. Carpintero: Químico, MSc. Laboratorio Químico de Monitoreo Ambiental, Santa Fe de Bogotá, Colombia.

## Neuromicotoxinas

*Latyrus sativus*, y esto indicaría entonces que el latirismo por sus características clínicas y antecedentes epidemiológicos, entraría a ser parte de las micotoxinas asociadas a la neurología (MAN) (León-S y col, neurology, manuscrito enviado). Estas MAN incluyen, además, una variedad de enfermedades neurodegenerativas y retrovirales (11-13). Estos hechos nos han motivado a presentar esta comunicación con el fin de alertar al médico colombiano de la existencia de estos trastornos, y a la vez definir los diferentes términos que a esta entidad le conciernen.

Como es bien sabido, las toxinas son venenos que dañan o asesinan cosas vivientes (3,4); las fitotoxinas son sustancias tóxicas a las plantas; las zootoxinas son compuestos tóxicos a los animales, y en esa misma línea, las micotoxinas, que son sustancias de bajo peso molecular, y producidas como metabolitos secundarios de cepas toxigénicas de varios géneros de hongos; serían compuestos tóxicos a los hongos, pero esto no es tomado así (3). Esta palabra se ha usado a nivel mundial para describir toxinas producidas por hongos que intoxican otros organismos (2). De cualquier forma, y tomando como base el concepto de toxina, tal y como se acepta en patología, implicaría que las micotoxinas son metabolitos secundarios de cepas toxigénicas de varios géneros de hongos, que producen lesiones o son letales, en diferentes concentraciones, a otros organismos vivos.

### *Neuromicotoxinas*

Estas corresponderían a los metabolitos secundarios de los hongos que suelen ser tóxicos a

los seres humanos, y los cuales producen alteraciones macro y microscópicas y moleculares en el sistema nervioso de los individuos afectados; y en ocasiones, como dijo John Bu'Locks, afectarían a algunos de nuestros más queridos animales (3, 21).

### *Neuromicotoxicosis humana*

Son las enfermedades neurológicas producidas por la exposición a micotoxinas, principalmente a través de la cadena alimenticia (7,12). Estas enfermedades pueden ser agudas o crónicas, las cuales incluyen encefalopatía, mieloneuropatías, miopatías, e incluyen también las micotoxinas tremorgénicas, las cuales se habían considerado un capítulo aparte dentro de las micotoxicosis animales (14). La división entre lo humano y lo animal debe ser clara, debido a que los trabajos iniciales de investigación fueron realizados precisamente en animales, y así entonces, esta patología se ha considerado como un problema fundamentalmente de tipo veterinario. Dicha división entre lo humano y lo animal también es importante, porque se sabe que los efectos de las micotoxinas y en este caso de las neuromicotoxinas varían de acuerdo al sexo, y la capacidad de detoxificación de cada uno de las especies afectadas, entre muchos otros factores, los cuales serán discutidos en una posterior comunicación (13-17).

La forma como esta neuromicotoxicosis es adquirida, puede ser por la vía oral, al ingerir alimentos contaminados con estas toxinas; por la vía inhalatoria, debido a la absorción de esporas de los hongos contaminados con micotoxinas; por la vía intra-

venosa, debido al uso de drogas ilícitas como por ejemplo la heroína, la cual se ha encontrado contaminada con hongos toxigénicos, o aun otras vías menos convencionales (5-13).

De otro lado hay que aclarar que las neuromicotoxicosis y las micotoxicosis en general se deben diferenciar de las micosis porque como es bien sabido, estas últimas son causadas por la invasión patológica directa de los hongos (3, 4, 21).

### *Neuromicotoxicología*

esta rama correspondería, entonces, al estudio de las micotoxinas y de las micotoxicosis que afectan al sistema nervioso. El número de micotoxinas se está incrementando cada día más, dentro de las cuales se incluyen las aflatoxinas, el aflatrem, brevinamide A, citroviridin, citrinin, ácido ciclopiazónico, citocalasin, alcaloides de la ergotamina, fumonisin, luteoskirin, moniliforme, ocratoxinas, penitrem, roquefortine, esterigtomatocistin, ácido tenuazónico, y tricotecenos, entre otros (3-6, 12-15). Los científicos que estudian las neuromicotoxinas serán llamados neuromicotoxicólogos.

### **Abstract**

A new type of intoxication which affects the nervous system of human beings has recently been described. It is caused by secondary metabolites from different kinds of molds. We define here the term of neuromycotoxin, neuromycotoxicosis and neuromycotoxicology which have to be taken into account in further studies on mycotoxins-associated neurological disorders in man.

### Agradecimientos

Parte de la información obtenida para realizar este manuscrito fue posible gracias al apoyo del doctor Alonso Gómez, ex ministro de Salud de Colombia (contrato de investigación No. 270-95).

Igualmente, apreciamos la colaboración prestada por los doctores Manuel Camacho, Henry Balaguera, Néstor Avila, Gustavo Leal y Carlos Iván Rodríguez durante la elaboración de este manuscrito.

La oportuna información de la referencia 1 y otros apoyos intangibles brindados por el doctor Gustavo Pradilla, algunos de los cuales nos permitieron llegar al conocimiento y descripción de las patologías descritas en el presente manuscrito, son bien reconocidos. Las ideas expresadas aquí no comprometen a ninguno de las personas o entidades antes mencionadas y son sólo responsabilidad de los autores.

### Referencias

1. **Ludolph A, Spencer P.** Tremorgens and mycotoxins. In: Chang LW, Dyer RS, eds. *Handbook of Neurotoxicology*. New York: Marcel Dekker. 1995; 591-679.
2. **Moshe SL.** Report on AACN's ninth annual meeting, AACN, Spring 1995, p. 6.
3. **Bennet JW.** Mycotoxins, mycotoxicosis, mycotoxicology and mycopathology. *Mycopathology* 1987; **100**: 3-5.
4. **Berry CL.** The Pathology of mycotoxins. *J Pathol* 1988; **154**: 301-311.
5. **Carpintero MI.** Micotoxinas producidas por diversas especies de hongos que atacan los granos. En: Seminario internacional sobre micotoxinas. Asogranos, Santa Fe de Bogotá, 1991; 71-85.
6. **Hadidane R, Roger-Regnaut C, Bouttour H, Ellouze F,** y col. Correlation between alimentary mycotoxin contamination and specific diseases. *Hum Toxicol* 1985; **4**: 491-501.
7. **Krogh P.** The role of mycotoxins in disease of animals and man. *J Appl Bacteriol Symp Suppl* 1989; 99S-104S.
8. **León-S FE.** Neuromycotoxicosis during the second world war. *Can J Neurol Sci* 1993; **20**: S185.
9. **León-S FE.** Bacteria No! Fungus Yes! *J Clin Epidemiol* 1995; **48**: 1183.
11. **León-S FE.** Kurú, volcanes y virus lentos: No es la canción, es el cantante. 1995; **2**: 81-84.
12. **León-S FE, Zaninovic V, De Merino Nhora V.** Hechos, factores y cofactores en el camino de los retrovirus. *Médicas-UIS* 1995; **9**: 68-72.
13. **León-S FE, Zaninovic V.** Síndrome de neuromycotoxicosis humana: la otra posibilidad en enfermedades neurodegenerativas. *Acta Neurol Col* 1995; (en prensa).
14. **Mantle PG, Penny HC.** Tremorgenic mycotoxins and neurological disorders- a review. *Vet Ann* 1981; **21**: 51-62.
15. **Norred WP.** Fumonisin-mycotoxins produced by *Fusarium moniliforme*. *J Toxicol Environm Health* 1993; **38**: 309-328.
16. **Bullock JD.** Secondary metabolism in fungi and its relationship to grow and development. En: Smith JE, Berry DR, eds. *The Filamentous Fungi*. Vol 2. London: biosynthesis and Metabolism E. A., press; 1976; 33-58.
17. **Diaz G, Boerman HJ.** Fumonisin toxicosis in domestic animals: a review. *Vet Hum Toxicol* 1994; **36**.
18. **Smith JE.** Mycotoxins: Formation, analysis and significance. New York: John Wiley & Son, 1985; 1-72.
19. **Weintraub S, Cohen DF, Salama R, Streifler M, Weissman SL.** Skeletal findings in human neuroleptism. Is there a human osteolathyrism. *Eur Neurol* 1980; **19**: 121-127.
20. **López Aydillo NR, Ramírez Gómez C.** Probable etiología de la alopecia en los enfermos latíricos españoles. Resultado de la investigación de toxinas en los hongos que se desarrollan en la superficie externa de las semillas *Lathyrus sativus* (almortas). *Archivos de Neurobiología* 1978; **41**: 461-486.
21. **Forgacs J, Carll WT.** Mycotoxicosis. *Adv Vet Sci* 1962; **7**: 273-370.