

FISIOPATOLOGIA FUNDAMENTAL DE LAS PLASMOPROTEINAS Y SU IMPORTANCIA EN CLINICA PEDIATRICA

Dr. RAMON MONTERO SCH.

Cátedra de Pediatría del Prof. Dr. A. Ariztía.
Hospital "Luis Calvo Mackenna".

Segunda Parte:

LAS DISPROTEINEMIAS

Hemos presentado en la Parte General de esta Monografía (Rev. Ch. de Ped. números 9-10 de 1958) la nomenclatura y características de las euproteínas, o sea de los prótidos que, equilibrada y permanentemente, están presente en el plasma o suero sanguíneo del individuo sano.

Hemos citado al final de la exposición a la *Properdina de Pillemer* o, mejor dicho, al Sistema Properdínico, que se compone de: Properdina (euglobulina de un peso molecular 8 veces mayor que la gamma globulina y que forma el 3 por mil de las proteínas del plasma) magnesio y complemento. Además el ácido pantoténico es necesario para que su tasa se mantenga.

Este prótido termolábil tiene variadas actividades *in vitro*⁵. Favorece la lisis de ciertos bacterios y de los eritrocitos anormales, inactiva a algunos virus (el de la polio es muy resistente a su acción) y a ciertos protozoos, entre ellos el *Toxoplasma Gondii*.

Susceptibles a la acción *in vitro* de la properdina suelen ser también muchos entero-bacterios como las *Shigellas*, *Salmonellas*, *Proteus* y *Escherichias*, siéndolo más los gram negativos que los positivos.

No ha sido posible, sin embargo, encontrar *in vivo*, hasta hoy, una acción específica de la properdina en la inmunidad; pero es muy probable que ella exista realmente, como factor de la Resistencia o "Inmunidad Natural", por pruebas hechas en roedores especialmente ratas.

Algunos lipopolisacáridos, como el zimósán, hidrato de carbono de las paredes celulares de la levadura y quizá si la omnadina, estimulan la formación de la properdina.

Después de un descenso transitorio de ella, luego de la inyección de zimósán y que dura una hora, aumenta su tasa hasta en un 200 a 300% de su valor inicial. En el "stress agudo" bajan considerablemente la properdina y el complemento¹⁸.

¿Qué son las paraproteínas?

Son prótidos francamente diferentes a los ya citados antes (véase Parte General) y que aparecen en el plasma sanguíneo o en la orina, de ciertos síndromes; ej.: las *Macroglobulinas* de Waldström, con peso molecular sobre 1.000.000, presentes en algunos púrpuras graves, las *Crioglobulinas*, las *Haptoglobinas*, la llamada "Proteína C", originalmente extraída de las cápsulas de determinados eumococos, pero que se puede encontrar también en ciertas inflamaciones, la más típica de todas el reumatismo de Bouillaud en sus fases de actividad, sobre todo cuando hay complicaciones viscerales (Carditis). La *Uroproteína de Bence-Jones*, casi específica del Mieloma o de algunas leucemias. Nos referiremos a ella más adelante.

Respuesta a la 2ª pregunta de la exposición. —¿Cuáles son los métodos que facilitan el estudio de las plasmó o seroproteínas, sean ellas euproteínas o paraproteínas?

Podemos citar *Métodos Químicos*: como el tan conocido y útil de Howe, con el sulfato de sodio; los de Cohn y colaboradores; de Kjeldahl, el del Biuret de Kingsley para los polipéptidos, los del éter, del alcohol, del rivanol para la gamma globulina, del sulfato de plomo para los aminoácidos azufrados, etc.

Entre los métodos químicos de deter-

minación globulínica cuantitativa, llamadas pruebas de labilidad plasmoserológicas o pruebas de floculación, los más conocidos son: de Takata, del Cadmio, del Sulfato de Zinc, de Hanger o de la Cephalina-Colesterol, del Formol, de Weltmann, de las euglobulinas en agua destilada, del Oro y del Rojo Coloidal, de la turbidez del Timol o de Maclagan, etc.

Métodos Físicos, como: Determinación del peso específico, Interferométrico, Viscosimétrico, etc., son poco usados. El Método Refractométrico sigue siendo útil para calcular aproximadamente la proteíne-mia total y su uso es de rutina, aunque poco científico, si así pudiera decirse, pues sólo informa sobre hipo o hiperproteíne-mias globales.

Métodos más exactos que los citados son los *Físico-químicos*, de los cuales nombraremos: 1º *La Ultracentrifugación*, procedimiento caro por el aparato que emplea y algo difícil, pues requiere mucha experiencia para familiarizarse en él; está especialmente diseñado para estudiar las macroglobulinemias que ya nombramos. Los suecos, suizos y alemanes, grandes investigadores de los prótidos humanos, lo emplean cada vez más y a ellos se debe buena parte del progreso de esta técnica.

El otro método físico-químico, que es hoy día quizá el más exacto y más sencillo para justipreciar los prótidos del plasma y suero sanguíneo, es el llamado *electroforético* o *electroforesis*^{1-2-8*}.

La etimología viene del griego: "phoros", llevar, transportar. Consiste fundamentalmente en la acción separadora que una corriente determinada, actuando dentro de un campo eléctrico, ejerce sobre las partículas albuminoideas de carga negativa, especialmente sobre las seroalbúminas, haciéndolas migrar hacia el polo positivo y esta acción es más intensa (Velocidad de migración), mientras más pequeño es el tamaño de las moléculas y mayor la carga electronegativa propia o adquirida de las mismas.

La constelación así obtenida se llama *Diagrama Electroforético*.

La corriente eléctrica separa los componentes del suero a examinar (o leche

o exudados o LCR., etc.) en serinas y globulinas, nombradas alfas, betas o gamas, según sea la distancia, mayor o menor, a que han migrado desde su punto de origen.

Los métodos empleados para este proceso son varios, micro y macroelectroforéticos; entre estos últimos el de Tiselius, investigador sueco, verdadero padre del sistema y creador del gran aparato que lleva su nombre, empleado aún por muchos.

Hay numerosos otros, tal vez más perfeccionados: "Toepler - Longworth", Lamm, "Philpot-Svensson", "Labhard-Staub-Lotmar". Cook, Wiedemann, Antweiler, este último muy preciso².

Nosotros usamos el de electroforesis en papel (o Método de Grassman-Hannig-Knedel) con el aparato Elphor H, muy difundido. Es hasta hoy el más sencillo y barato; está en pleno período de perfeccionamiento, tanto en lo que se refiere a economía de tiempo, como al empleo conjunto de isótopos para estudiar la fosforilación de los eritrocitos humanos¹⁰⁻¹¹.

No separa el fibrinógeno; por ello es un seroproteínograma.

Los detalles técnicos fundamentales están en los textos clásicos¹⁻²⁻³.

En el Laboratorio de Investigación de la Cátedra del Prof. Ariztía, se le han introducido algunas modificaciones de detalle, muy prácticas y útiles⁹.

Coloreando las tiras de papel filtro obtenidas, con azul de bromofenol o negro amidado, se obtiene el llamado *Proteínograma*, con serinas, alfa 1, alfa 2, beta y gama globulinas.

Coloreándolas con negro sudán se obtiene el llamado *Lípidograma*, que muestra las combinaciones estables globulino-lípídicas, especialmente alfa 1 y beta¹⁻⁴.

Coloreándolas con fucsina sulfitada se obtiene el llamado *Glúcidograma*, que muestra las combinaciones estables globulino-glucídicas (esp. alfa 1 y alfa 2).

El estudio conjunto del proteínograma, glúcidograma y lípidograma y muchas veces sólo del primero, unido a otros exámenes, entre los cuales no puede ser menospreciado el más importante de todos: el clínico semiológico, permite al médico, frente al enfermo, obtener importantes elementos para su diagnóstico y pronóstico y para orientar su tratamiento.

* Publicamos en Enero y Febrero de 1955 en la Rev. Ch. de Ped. sus fundamentos y aplicaciones en Clínica; pero creemos vale la pena insistir nuevamente en él por la importancia que tiene y los avances que ha habido desde entonces a ahora.

La electroforesis le señala permanentemente una visión muy aproximada de lo que pasa en el "órgano líquido" de la economía: el plasma sanguíneo.

Respuesta a la 3ª pregunta de la exposición: ¿Cuáles son los principales diagramas electroforéticos que acompañan a las enfermedades? o en otras palabras, ¿cuáles son las disproteinemias más frecuentes y conocidas?

El Prof. Guido Riva¹ clasifica las disproteinemias en 3 tipos (él habla en realidad de 4, pero su cuarto tipo, en que sólo la beta globulina está aumentada, no posee significación en patología; tiene sólo un interés científico y no merece ser comentado en una monografía de alcance clínico).

Habla de Disproteinemia tipo I si hay aumento significativo de las gama globulinas. De tipo II si hay aumento significativo de las alfa globulinas y de tipo III si hay aumento significativo de todas las globulinas, pero especialmente de las alfas y gamas en conjunto.

Las Disproteinemias tipo I, o tipo I-III, las presentan las hepatopatías de todos los tipos, las enfermedades de curso subagudo y crónico, incluídas la tuberculosis, lúes, reumatismos y colangenosis, las virosis y protozoosis, como asimismo las reticulosis y granulomatosis.

Las Disproteinemias tipo II, o tipo II-III, se presentan especialmente en el síndrome nefrótico, toxemia gravídica, carcinomas, infartos miocárdicos, quemaduras, dermatosis y en general en las infecciones agudas.

Hay aún otras nomenclaturas al respecto, procedentes de grandes autoridades en la materia; pero nosotros, por comodidad y hallarla quizá la más clínica de todas, hemos adoptado, por ahora, la de los autores suizos Wuhrmann y Wunderly² quienes clasifican las Disproteinemias en la siguiente forma:

Tipo I: De las inflamaciones agudas.

Tipo II: De los procesos inflamatorios de tipo subagudo y crónico.

Tipo III: De las hepatitis (o daños difusos no crónicos del parénquima hepático).

Tipo IV: De las cirrosis (o daños difusos crónicos del parénquima hepático).

Tipo V: De las ictericias obstructivas (Okklusionsikterus).

Tipo VI: Del complejo sintomático nefrótico.

Mencionan también, los autores nombrados, los tipos VII o de las patoproteínas de los tumores malignos, y los tipos VIII y IX de los plasmocitomas beta o gama globulínicos, de escasa significación en Clínica Pediátrica.

Cada uno de estos tipos tiene las correspondientes características en sus proteiogramas, glúcido y lípidogramas y no es el caso de exponerlas en todos sus detalles.

Debemos insistir en que, para hablar de *Disproteíemia*, es necesario que se presenten las siguientes condiciones:

1º Que haya una alteración del cociente o índice A/G, el cual de 1,5, que es su mínimo valor normal, bajará de esta cifra, llegando hasta 1 o menos de 1 y ello en relación directa a la gravedad de la Disproteíemia y por ende de la afección causal.

2º Puede haber una hipoproteíemia total (bajo 56 grs. por litro), una normoproteíemia total (entre 58 y 78 grs. por litro) o una hiperproteíemia total (sobre 80 grs. por litro); pero las proteíemias totales analizadas aisladamente no tienen valor semiológico significativo.

3º Las hiperproteíemias son siempre hiperglobulinemias; no se conocen las hiperserinemias, ni puras ni acompañando a hiperglobulinemias, salvo en algunos casos iniciales de deshidratación hiperelectrolitémica brusca, en que el organismo sufre una substracción o pérdida de agua sola, concentrándose así todos los valores del plasma, tanto cristaloides como coloides³.

4º *En clínica pediátrica* y de acuerdo a la clasificación de Wuhrmann y Wunderly las *Disproteíemias más frecuentes* se encuentran:

I. *En el hambre crónico:* o sea en las distrofias. Cuanto más avanzadas, mayores serán las hipoproteíemias totales; las serinas serán entonces las más expoliadas; el edema aparece, en general, cuando la serinemia se acerca a la cifra de 20 grs. por litro de plasma. El organismo compensa la falta de proteínas de origen hepático, acudiendo a las de génesis extrahepático, para mantener la proteíemia total y por ende el valor oncótico, es decir, a las globulinas de tipo gama⁴. Algo muy semejante sucede en la toxicosis, antes y sobre todo después de la hidratación por fleboclisis, del lactante distrófico⁵; pero estas gama globulinas en nin-

CUADRO SINOPTICO DE LOS DIAGRAMAS ELECTROFORETICOS MAS IMPORTANTES EN CLINICA PEDIATRICA

Afecciones o Síndromes	Prot. tot.	Serinas	G l o b u l i n a s			Fibrinógeno	Glucoproteínas		Lipoproteínas		Paraproteínas.
			alfa	beta	gamma		alfa 1	alfa 2	alfa 1	beta	
Afecciones agudas	N - A	N - D	A	Ss	N - A	A	D	D	Ss	Ss	No hay.
Afecciones sub-agudas o crónicas	Ss	D	N - A	N - A	A	A	D	D	Ss	Ss	Pueden existir según la etiología.
Hambre y Distrofia	D - N	D	N - A	N - A	A	N - D	D	D	D	N - A	No.
Hepatopatías agudas	N - D	D	N - D	N - A	N - A	N - D	D	D	D	N - A	No.
Hepatopatías crónicas	Ss	D	D	A	A	N - D	D	D	D	A	No.
Cirrosis hepáticas	A - N	D	N - D	A	A +	N - A - D	A	A	A	D	No.
Íctericia obstructiva	N - A	N - D	N - D	N - A	N - A	N - A	A	A +	D	A	Pueden presentarse según la etiología.
Colagenosis	N - A	D	N - A	N - A	A	A	N - A	N - A	Ss	N - A	Pueden presentarse.
Síndrome nefrótico	D	D +	A +	A	N - D - D +	A	D	D	A	A	No.

Significado de las abreviaturas:

- Ss : — Sin significación importante.
 D : — Disminuida.
 A : — Aumentada.
 N : — Normal.
 + : — Muy aumentada o muy disminuida.

gún caso pueden ser consideradas todas como inmuno globulinas (véase anteriormente la parte general de esta monografía).

La cifra de proteinemia total tiene, repetimos, muy poco valor como índice de curación o mejoría; incluso puede ser normal en muchas distrofias medianas y leves, pero el Cuociente "A/G" es siempre inferior a 1,5.

Habrà una Disproteinemia de tipo III de W. y W., propia del daño difuso hepático, que para el caso de las distrofias, es la esteatosis moderada o severa^{6.8}.

II. *En las enfermedades agudas febriles.* Habrà un tipo I de W. y W.: Hiposerinemia discreta; globulina alfa 2 moderadamente alta, beta normal, gama normal o moderadamente alta, especialmente al final de la afección y durante la convalecencia.

Este mismo diagrama electroforético, pero más acentuado, acompaña al reumatismo de Bouillaud en sus fases activas, siendo frecuentemente la presencia de la "Proteína C" y de la alfa mucoproteína en el glúcidograma, hechos importantes, pues otros estados febriles no los presentan.

III. *En las enfermedades subagudas (febriles o no).*

Habrà un tipo II de W. y W.:

Se mantiene el diagrama de las agudas, incluso aunque no haya temperatura y el pulso y la sedimentación sean normales.

La gama globulina no desciende a lo normal o tiene tendencia a elevarse.

Muy importante es, entonces, controlar con el Método Electroforético los periodos apiréticos del reumatismo o la actividad de la tuberculosis. También la convalecencia de la escarlatina o de otras estreptococias en periodos de epidemias, con complicaciones sépticas o de hipersensibilización. (Nefritis, reumatoides, etc.).

IV. *En las enfermedades crónicas:* hay también un tipo II de W. y W.; pero mantenido o acentuado. El índice A/G está cerca de 1 o bajo esta cifra; (serinas medianamente descendidas), la hiperproteinemia total es lo más frecuente, ya sea moderada o severa; hay también hipergama globulinemia moderada o severa; las beta-globulinas frecuentemente algo aumentadas.

V. *En las hepatopatías agudas icterí-*

cas o no, hay hiposerinemia moderada o mediana; alfa globulinas (esp. alfa 2) ligeramente altas al comienzo de la afección; normales o bajas, durante el período de estado, salvo complicaciones infecciosas de otro orden; beta, ligeramente alta; gama, moderada o medianamente alta, pero en forma permanente y constante. Se debe dudar del diagnóstico de hepatopatía sin respuesta de gama. El lípidograma muestra la ausencia de la alfa-lipoproteína. El glúcidograma muestra glucoproteínas bajas, al revés de lo que pasa en las ictericias obstructivas, sobre todo al iniciarse el cuadro icterico.

La hipergama globulinemia puede persistir, en los individuos que han sufrido hepatitis, durante mucho tiempo (varios meses) y aún en casos en que la hepatomegalia ha desaparecido y las pruebas de floculación están normales. (Presentamos estudio electroforético de 15 casos de hepatitis, en niños de 2 a 12 años, al Congreso de Sociedades de Pediatría en Lima, Agosto de 1957).

Importante además es el *proteínograma en la ictericia del primer trimestre de la vida*, pues creemos que un diagrama electroforético normal, en un lactante pequeño que inicia ictericia con coluria y acolia, nos señalará la indemnidad inicial del hepatocito, o sea, nos inclinará con mayor probabilidad hacia una ictericia obstructiva que hacia una hepatocelular, cuyo tratamiento es fundamentalmente diverso. En la primera habrá éxito entre un 10 y 15%, según las estadísticas conocidas, si quirúrgicamente la obstrucción es corregible y no se trata de la agenesia o atresia total de los conductos excretores de la bilis, incompatible con la vida.

Por supuesto que este examen será valioso, si lo practicamos desde el comienzo de la ictericia, pues posteriormente y ello es el término fatal de estos desgraciados casos, la cirrosis colostática inicia su marcha; cierto es también que el *proteínograma* la señala muy claramente: cae la cifra de serina y sube in crescendo la gama globulina hasta llegar, muchas veces, a ser por sí sola más de la mitad, o los 2/3, de todas las proteínas del suero. La hiperproteinemia acompaña al cuadro casi hasta la fase final, premortem. (Constelaciones de tipo IV y V de W. y W.).

Las probabilidades de éxito quirúrgico, con un hígado cirrótico, son escasas o nulas. (Tenemos en preparación un trabajo, sobre el particular, en colaboración con otros colegas de la Cátedra del Prof. Ariztia).

En la *insuficiencia hepática grave*, llamada antes atrofia amarilla aguda, caen severamente las serinas y el fibrinógeno, caen también las alfa y beta globulinas; se mantienen hasta el final, altas o normales, las gama globulinas (Tipo III severo de W. y W.).

IV. En la práctica pediátrica es útil conocer el comportamiento electroforético del *complejo sintomático nefrótico (o síndrome nefrótico)*.

Hay siempre hipoproteinemia total, moderada o severa, con hiposerinemia mediana o intensa y alfa 2 globulina alta; puede haber gama normal (nunca alta), baja o muy baja, según la gravedad de la afección; en el último caso también frecuentemente betas altas¹⁻²⁻³⁻⁴.

El lípidograma de los nefróticos muestra que sus alfa y gama lipoproteínas son de una estabilidad muy inferior que sus beta lipoproteínas y por supuesto que todas las lipoproteínas correspondientes a individuos normales⁴. El *proteínograma* de la orina o *uroproteínograma*, señala muy aproximadamente lo inverso de lo que pasa en el plasma o suero, o sea muestra serinuria y gama proteinuria; lamentablemente, esta última, formada indudablemente por inmuno-gama; ello explicaría la baja inmunidad de casi todos los nefróticos.

Con tratamientos acertados (corticoides, ACTH, Tb₁, resinas, etc.) el *proteínograma* mejora y creemos firmemente que es el examen más fiel para seguir la evolución de este tipo de enfermos y para tener un índice de remisión o curación¹⁻³⁻⁵. Tipo VI de W. y W.

En las *Colagenosis* la hipergamaglobulinemia severa es de regla, casi siempre con alfa 2 normal o moderadamente alta. Tipos II y IV de W. y W.¹⁻³⁻¹².

Las hipersensibilizaciones agudas con signos de "stress" ej.: la llamada subsepsis hiperérgica de Fanconi-Wissler, muestran alfa 2 alta y gama normal. Son cuadros alarmantes, pero pasajeros y benignos (tipo I de W. y W)¹².

Hay colagenosis, especialmente lupus,

con *proteínograma* idénticos a los de las cirrosis hepáticas; pero en estas últimas las alfas lipoproteínas y las mucoproteínas son altas, las beta lipoproteínas tienden a bajar.

En la infancia son raras las paraproteinemias, pero no dejan de presentarse y entre ellas la del mieloma o plasmocitoma que muestra una beta (o gama) enormes, pero encontrándose casi siempre positiva la determinación de la llamada uroproteína de Bence-Jones.

Las beta o gama paraproteínas efectúan un verdadero reemplazo de las euglobulinas correspondientes.

Son las disproteinemias tipo VIII y IX de W. y W.

De lo expuesto, en esta monografía elemental, se desprende que tanto el médico práctico como el pediatra tienen que (y mal que les pese) orientar muchas veces su criterio con la ayuda frecuentemente decisiva de estas nuevas adquisiciones de la fisiopatología, pues de lo contrario corren el riesgo de no hacer un diagnóstico o de no controlar un tratamiento en forma, o lo que es peor, de limitar su visión pronóstica.

Pueden existir, es cierto, afecciones orgánicas sin alteraciones momentáneas en el plasma sanguíneo, es decir, que en algunas etapas de su evolución pueden no presentar disproteinemia; han sido descritas así diabetes, cánceres, hepatitis y otras; pero estos casos son la excepción. No pueden plantearse los diagnósticos de neurosis, ansiedad o estados semejantes, sin un estudio del plasma y suero sanguíneo junto a otros exámenes, todos los cuales tampoco se harán en forma aislada o inconexa.

El estudio semiológico de las plasmoproteínas ha entrado, por fin, a adquirir el valor que realmente tiene y ojalá estas páginas que reúnen experiencias y publicaciones de autores extranjeros de prestigio, junto a aportes hechos entre nosotros, estimulen a difundir su conocimiento entre todos los pediatras.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—RIVA, G. — Das Serumweißbild, Verlag Hans Huber, Bern u. Stuttgart (1957).
- 2.—ANTWEILER, H. J. — Die Quantitative Elektrophorese in der Medizin, 29 Auflage, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957).

- 3.—WUERMANN, F. und WUNDERLY, CH. — Die Blutweißkörper des Menschen. 3^o Auflage. Benno Schwabe y Co. Basel. (1957).
- 4.—FREISLEDERER, W. und KASTNER, E. — Vortrag des 56. Tagung der Deutsche Gesellschaft für Kinder-Heilkunde. (Wiss.-Ausstellung). Düsseldorf. (1957). Nº 17. Pág. 17.
- 5.—WEDGWOOD, R. J. — The Properdin System. Pediatrics, Vol. 22, Nº 5, Pág. 991 (1958).
- 6.—BOLLO, F. A. y MONTERO SCH., R. — El Proteinograma en la distrofia con edemas. Rev. Ch. Ped. Año XXVIII, Nº 1, Pág. 6 (1957).
- 7.—BARDALES, P. G. y MONTERO SCH., R. — El Proteinograma en la Toxicosis. Rev. Ch. Ped. Año XXIV, Nº 6 (1958).
- 8.—MONTERO SCH., R. — La Electroforesis (Sus fundamentos). La Electroforesis cuantitativa en Medicina. Rev. Ch. Ped. Año XXVI, Nº 1 y 2, 27-27; 27-32 (1955).
- 9.—MASJUAN, FCO. — El Proteinograma del lactante normal de 4 a 30 meses de edad. Tesis U. de Ch. (1957).
- 10.—BERG, G.; GORZ, H. und SCHEIFFARTH. — Klinische Wochenschrift. 33:447 (1955).
- 11.—MENZEL, K. — 56 Tagung der Deutsche Gesellschaft für Kinder-Heilkunde. Düsseldorf (1957) (Wiss.-Ausstellung Nº 2), Pág. 9.
- 12.—ALTHOFF, H. und KROPP, K. — Weitere Untersuchungen über die Dysproteinämie beim Rheumatismus verus u. verwandten Krankheiten. Zeitsch. Kinderheilkunde. 72:549 (1953).
- 13.—Resumen publicado del 6^o Congreso de la Sociedad Hematológica de Copenhague (1957). Citado por la Revista Roche, Vol. XV, Nº 78, Pág. 77 (1958).

*
* *
*