

Niveles plasmáticos de ceruloplasmina y cobre en el daño hepático del niño

DRES.: F. LARRAIN *, A. M. URBINA *, CECILIA LORENZO S. **, O. DANUS*.

Con cierta frecuencia se observa en pediatría cuadros hepáticos crónicos que terminan en una cirrosis post necrótica, sin que sea posible precisar el diagnóstico etiológico. Muchos de estos casos son atribuidos en forma empírica, a secuelas de hepatitis viral.

En la Enfermedad de Wilson es frecuente que se produzca un daño hepático crónico, especialmente en niños. Walshe (1), en un estudio de 25 niños con esta enfermedad, encuentra un daño hepático en el 55% de los casos; la gran mayoría de estos niños (85%) no presentaba las alteraciones neurológicas características que se describen en el adulto. El compromiso hepático en estos pacientes fue muy severo ya que el 70% de ellos fallecieron debido a la insuficiencia hepática.

Las alteraciones hepáticas de la enfermedad de Wilson se traducen por síntomas y signos inespecíficos que no permiten orientarse en el diagnóstico. La lesión histológica corresponde a una cirrosis post necrótica con signos degenerativos de los núcleos celulares a infiltración plasmacelular (2). Este mismo aspecto histológico puede ser observado en otros cuadros hepáticos crónicos como es por ejemplo la cirrosis post necrótica secundaria a una hepatitis viral.

El diagnóstico debe fundamentarse por lo tanto en exámenes de laboratorio más específicos como son la determinación de la ceruloplasmina plasmática y del cobre tisular. En esta enfermedad se produce un descenso de la ceruloplasmina del plasma (3-4) y un aumento del depósito de cobre en los tejidos (3-4-5-6).

La cifra de ceruloplasmina varía en numerosas condiciones clínicas. Es así como disminuye en la desnutrición, nefrosis, síndrome de mala-absorción, enteropatía exudativa y en la enfermedad de Wilson. Aumenta en procesos infecciosos

agudos y crónicos (7). No existe sin embargo, un criterio uniforme respecto a la cifra de esta globulina en las afecciones hepáticas. Para Walshe (8) y Sternlieb (7), las afecciones hepáticas cursarían con cifras normales o altas. Walshe estudió 18 casos de cirrosis en adultos que presentaron cifras elevadas y 4 hepatitis graves, en las cuales los valores estuvieron discretamente disminuidos.

En pacientes pediátricos sólo existe un estudio que fue realizado en niños sanos de diferentes edades. En este estudio se demuestra que la cifra de ceruloplasmina es baja al nacer y aumenta progresivamente hasta alcanzar el valor del adulto al año de vida (9).

Con el fin de disponer de un método de diagnóstico sencillo que nos permita separar algunas etiologías del daño hepático crónico del niño, hemos decidido estudiar el comportamiento de esta globulina tanto en niños sanos como en portadores de afecciones hepáticas agudas y crónicas.

MATERIAL Y MÉTODO. Para los efectos de la investigación, se estudiaron los valores de ceruloplasmina y Cobre plasmático en 3 grupos de niños. Un primer grupo de control, constituido por 110 niños sanos con estado nutritivo normal, cuya distribución etaria fue la siguiente:

| | | |
|---------------|------------|----------|
| 1er. semestre | (0 - 6 m): | 26 niños |
| 2do. semestre | (6 -12 m): | 17 niños |
| 2do. año | (12-24 m): | 9 niños |
| Preescolares | (2 - 6 a): | 13 niños |
| Escolares | (6 -12 a): | 45 niños |

Un segundo grupo constituido por 13 pacientes con hepatitis viral aguda, en período icterico (preescolares y escolares) y un tercer grupo, formado por 4 escolares, portadores de un daño hepático crónico.

La ceruloplasmina se determinó mediante el método de Rice Modificado (10-11-12 y 13). El

* Departamento de Pediatría, Gastroenterología, Hospital Roberto del Río.

** Q. Farmacéutico, Instituto Bacteriológico.

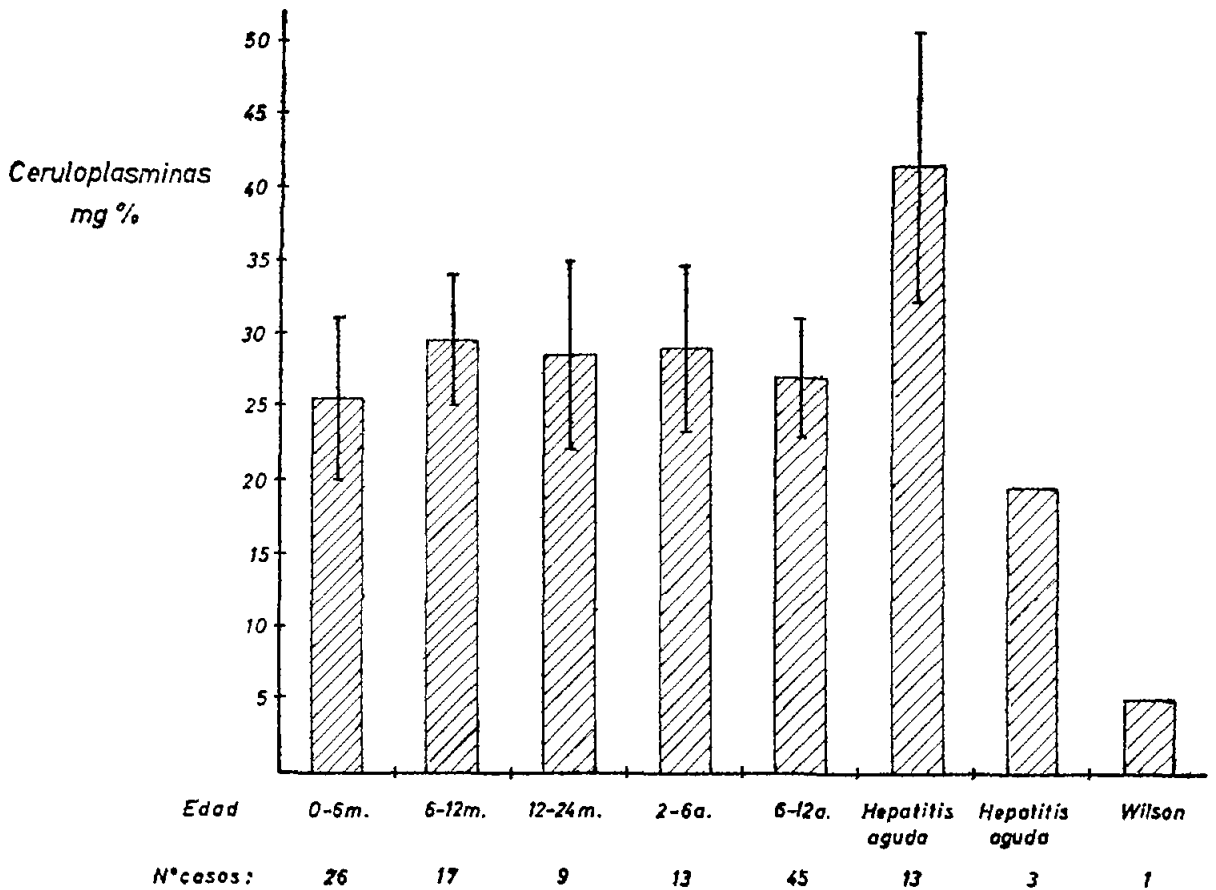


Figura Nº 1. Valores promedio \pm DS de Ceruloplasminas en 110 niños sanos, eutróficos, en 13 niños con hepatitis viral aguda y en 4 niños con daño hepático crónico.

Cobre plasmático se midió mediante la técnica de Olson y Hamlin (14). Se usó el espectrofotómetro de absorción atómica A. Perkin Elmer, Model 303.

T A B L A Nº 1

VALORES PROMEDIO \pm DS Y RANGO DE CERULOPLASMINAS EN 110 NIÑOS SANOS, EUTROFICOS Y EN 13 NIÑOS CON HEPATITIS VIRAL AGUDA.

| | E d a d | Nº niños | Cerulopl | |
|--------------------|----------|----------|------------------|-------------|
| | | | mg.% \pm DS | Rango |
| \bar{X} | | | | |
| CONTROLES SANOS | 0 - 6 m. | 26 | 25,31 \pm 5,63 | 13,6 - 37,9 |
| | 6 -12 m. | 17 | 29,78 \pm 4,80 | 21,7 - 34 |
| | 12-24 m. | 9 | 28,43 \pm 6,40 | 18,4 - 38,5 |
| | 2 - 6 a. | 13 | 28,85 \pm 6,05 | 20,2 - 38,8 |
| | 6 -12 a. | 45 | 27,25 \pm 3,99 | 19,9 - 40,6 |
| HEPATITIS | 2 -13 a. | 13 | 42,21 \pm 9,68 | 25 - 64,3 |

RESULTADOS. En las tablas Nº 1, 2 y 3, figuras Nº 1 y 2, se encuentran los valores de ceruloplasminas y Cobre plasmático obtenidos en los distintos grupos de edad y en los pacientes con hepatitis viral aguda. Como puede apreciarse, existe una relación directa entre las cifras de ceruloplasmina y cobre plasmático, de manera que el aumento o la disminución de una se acompaña de un aumento o disminución de la otra.

En el grupo control, no existe una diferencia significativa entre los promedios obtenidos en las distintas edades, aunque la cifra más baja correspondió al grupo de menor edad (Entre 0 y 6 m). Los promedios de ceruloplasminas variaron entre 25,3 y 29,7 mg % y los de Cobre plasmático entre 162,7 y 185 gamas %.

En la hepatitis aguda, los promedios tanto de ceruloplasminas como los de Cobre plasmático, fueron mayores a los obtenidos en los grupos controles (39,2 y 226,2 respectivamente), pero existió un rango de variación bastante amplio (entre 24,4 y 64,3 para las ceruloplasminas y entre 140 y 266 para el cobre).

En 4 escolares que tenían un daño hepático

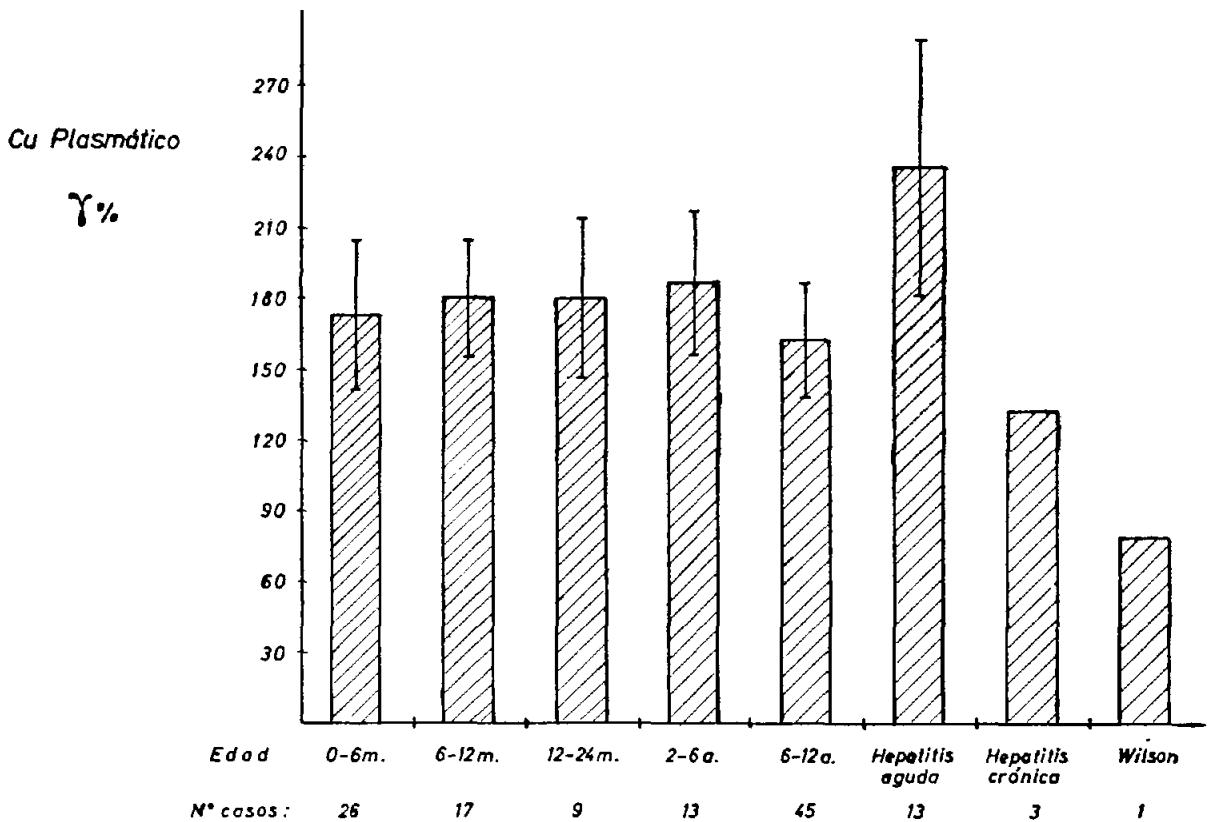


Figura N° 2. Valores promedios \pm DS de Cobre plasmático en 110 niños sanos eutróficos, en 13 niños con hepatitis viral aguda y en 4 pacientes con daño hepático crónico.

T A B L A N° 2

VALORES PROMEDIOS \pm DS Y RANGO DE CU PLASMÁTICA EN 110 NIÑOS SANOS, EUTRÓFICOS Y EN 13 NIÑOS CON HEPATITIS VIRAL AGUDA.

| Edad | N° niños | Cu Gammas % \pm DS | Rango |
|------------------|----------|----------------------|-------------|
| | | \bar{X} | |
| 0-6 m. | 26 | 173,61 \pm 31,17 | 128 - 230,6 |
| 6-12 m. | 17 | 179,05 \pm 24,40 | 130 - 216,8 |
| 12-24 m. | 9 | 178,92 \pm 33,88 | 125,3 - 226 |
| 2-6 a. | 13 | 185,06 \pm 29,93 | 144 - 230 |
| 6-12 a. | 45 | 162,76 \pm 23,76 | 110 - 210 |
| HEPATITIS | | | |
| 2-13 a. | 13 | 238,30 \pm 55,68 | 140 - 266 |

crónico se hicieron las mismas determinaciones (Tabla N° 3 y figuras 1 y 2). Los 3 primeros eran portadores de una hepatitis crónica y las cifras de ceruloplasminas y Cu plasmático fueron algo inferiores a los obtenidos en los grupos controles. La cifra menor de ceruloplasminas encon-

tradas en este grupo fue de 19,6 mg %. El caso N° 4, se obtuvo un valor de ceruloplasmina de 5,2 mg%. El examen se repitió, encontrándose reiteradamente cifras muy bajas, todas inferiores a 6 mg %. Este niño fue estudiado exhaustivamente comprobándose el diagnóstico de Enfermedad de Wilson. Hasta antes de realizar esta investigación no se había sospechado el diagnóstico (este caso fue motivo de otra publicación).

T A B L A N° 3

VALORES DE CERULOPLASMINAS Y CU PLASMÁTICO OBTENIDOS EN 4 NIÑOS CON DAÑO HEPÁTICO CRÓNICO

| Caso N° | Edad | Cerulopl. mg % | Cu Plasmát. % |
|---------|------|----------------|---------------|
| 1 | 6 a | 20,5 | 112,4 |
| 2 | 10 a | 27,4 | 175 |
| 3 | 15 a | 19,6 | 108 |
| 4 | 10 a | 5,2 | 78,8 |

COMENTARIO. La ceruloplasmina es un alfa 2 globulina, a la cual se encuentra unido aproximadamente el 96% del Cobre plasmático. Tiene propiedades oxidativas frente a numerosos sustratos, como la benzidina, la parafenilendiamina, etc. Además tiene propiedades antigénicas; al ser inyectada en conejos, se obtiene suero anticeruloplasmina humana.

En estas dos propiedades (enzimática y antigénica) se fundamentan los métodos para medir su concentración en el plasma. Se han usado dos grupos principales de métodos.

- 1) Métodos enzimáticos, que miden la velocidad de oxidación de la p-fenilendiamina o compuestos similares en un espectrofotómetro.
- 2) Métodos inmunoquímicos (basados en su propiedad antigénica).

Los más usados son los métodos enzimáticos (10-11-12-13); uno de ellos es el utilizado en este estudio.

Los valores de ceruloplasminas obtenidos en los controles, son similares a los señalados en otras publicaciones.

Pojerová y Tovarek (9) estudiaron los niveles de ceruloplasminas desde el período de Recién nacido, demostrando que a esta edad su valor es aproximadamente la mitad que el del adulto, aumenta progresivamente en los meses siguientes para alcanzar el nivel del adulto al final del primer año de vida. En el presente estudio no se demostró una diferencia significativa en los distintos grupos de edad; esto puede explicarse debido a que el primer grupo (de 0 a 6 meses) estuvo constituido fundamentalmente por niños mayores de 3 meses y no se incluyeron recién nacidos. De todos modos, el promedio menor estuvo en este grupo de edad.

No hemos encontrado en la literatura determinaciones de ceruloplasminas en niños con hepatitis aguda. El haber encontrado un valor francamente elevado en estos casos, tiene gran importancia para hacer el diagnóstico diferencial en aquellos casos de Enfermedad de Wilson que se presentan como una hepatitis aguda.

Tal como se describe en la literatura, los valores obtenidos en niños con daño hepático crónico resultaron inferiores a los de los controles, pero de ningún modo estuvieron cercanos a las cifras propias de la Enfermedad de Wilson.

Finalmente debemos decir que el hacer este estudio nos permitió diagnosticar un caso de enfermedad de Wilson y estudiar toda la familia, en circunstancias de que no existían (aparte del daño hepático crónico) otros elementos que nos hicieran sospechar esta enfermedad.

Se presentan los valores de ceruloplasmina y Cobre plasmático obtenidos en niños normales de diferente edad y en pacientes portadores de daño hepático agudo y crónico.

Los promedios de ceruloplasmina oscilaron entre 25,3 y 29,7 mg. % para los niños normales, en relación a las distintas edades. En la hepatitis aguda el promedio fue de 42,21 mg % y en el daño hepático crónico fue de 22,5 mg %.

El promedio de Cobre plasmático, en relación a los grupos señalados anteriormente correspondió a 162-185 gamas %, para los niños normales, 238,30 para la hepatitis y 131,6 gamas % para el daño hepático crónico.

En la realización de este estudio se pesquisó un niño portador de enfermedad de Wilson, no diagnosticada previamente.

SUMMARY

A study was performed on the values of ceruloplasmin and plasmatic copper in children at different ages and in patients with acute and chronic hepatic damage.

In normal children, mean values of ceruloplasmin ranged between 25,3 and 29,7 mg %, in relation to different ages. In acute hepatitis, the mean was 42,2 mg %, while in chronic liver damage was 22,5 mg. %.

Mean values of plasmatic copper were: 238,3 gamas % in acute hepatitis and 131,6 gamas % in chronic liver damage, as compared to the normal range of 162 to 185 gamas %.

A child with Wilson's disease, previously undiagnosed, was recognized in the course of these studies.

REFERENCIAS

- 1.—Walshe, J. M. Wilson's disease. The presentig symptoms. Arch. of dis. in child 37: 253, 1962.
- 2.—Shaffner, F., Sternlieb J. Hepatocellular changes in Wilson's disease. The Am. J. of Path. 3: 315, 1962.
- 3.—Sternlieb, J., Scheinberg I. H. J.A.M.A. The Diagnosis of Wilson's disease in Asyntomatic patiens 9: 747, 1963.
- 4.—Ravin, H. A. Rapid test for Hepatolenticular degeneration. The Lancet 270: 726, 1956.
- 5.—Scheinberg I. H. Sternlieb, I. S. The Pathogenesis and clinical significance of the liver Disease in hepatolenticular Degeneration (Wilson's Disease). Med. Clin. of N. A. 44: 665, 1960.

- 6.— *Cantwright, G. E. et Al.* Studies on Copper Metabolism XIII. Hepatolenticular Degeneration. The J. of Clin. Invest. 2: 1487, 1954.
- 7.— *Sternlieb J., Schemberg H.* Ceruloplasmin in Health and Disease. Ann. New York Acad. of Sc. 94: 71, 1961.
- 8.— *Walshe, J. M., Brigger, J.* Ceruloplasmin in liver Disease. A diagnostic pit fall. The lancet 11: 263, 1962.
- 9.— *Pojerová, A. Továrek, J.* Ceruloplasmin in early Childhood. Acta Pediátrica 49: 113, 1960.
- 10.— *Ravin, Herbert A.* An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. The J. of Lab. and Clin. Med. 58: 161, 1961.
- 11.— *E. W. Ann. Biochem.* Standarization of Ceruloplasmin activity in ternied of International Enyime Units. Rice, 3: 452, 1962.
- 12.— *Houchin, O. B.* A Rapid colorimetric Method for the cuantitative determination of copper oxidase activity. Clin. Chem, 4: 519, 1958.
- 13.— *Rice, E. W.* Ceruloplasmin assay in Serum. Standarization of ceruloplasmin activity in terms of International enzyme units St. Methods of Clin., Chem. 4: 39, 1963.
- 14.— *Olson, Hamlin.* Serum Copper and Zinc by atomic absorption spectrophoto metry. Atomic Absorption Newsletter 7: 69, 1968.