

Arginasa sérica en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Palabras clave: Arginasa, lupus eritematoso sistémico.

Key words: Arginase, systemic lupus erithematosus.

Recibido: 16/01/2009

Aceptado: 20/02/2009

Eliseo Ruiz Bedolla*

* Laboratorio Clínico, Hospital Infantil de México «Federico Gómez».

Correspondencia:

Eliseo Ruiz Bedolla

Hospital Infantil de México «Federico Gómez». Laboratorio Clínico

Dr. Márquez 162. Col. Doctores. 06720 México, D.F.

Tel: 52-28-99-17 ext 1305. E mail: labcentralhim@yahoo.com.mx

Resumen

Se determinaron los niveles de arginasa sérica en sujetos clínicamente sanos y en enfermos con lupus eritematoso sistémico (LES). Los resultados obtenidos fueron de 5 a 17 U/L en personas sanas y de 0 a 8 U/L en individuos enfermos; 74% de pacientes con LES tuvieron valores bajos de arginasa. Con base en los resultados obtenidos, pensamos que la determinación de los niveles de actividad de la arginasa sérica puede ser utilizada como apoyo al diagnóstico integral de la enfermedad.

Abstract

Levels of seric arginase were determined on healthy clinically subjects and patients with systemic lupus erithematosus (SLE). The results obtained were of 5 to 17 U/L in healthy people and 0 to 8 U/L in patients with SLE; 74% of patients with SLE had low values of arginase. With the results obtained we think that determination of seric arginase levels can be support to integral diagnostic of the disease.

45

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de la colágena que se puede producir por una serie de factores ambientales y también por predisposición hereditaria. En la predisposición hereditaria, probablemente es debido a alguna alteración enzimática como la deficiencia de acetiltransferasa y peptidil-lisil-oxidasa que participa en la síntesis de colágeno.¹⁻³ La última enzima necesita cobre y fosfato de piridoxal. Cuando esta enzima se encuentra inhibida, se altera la síntesis

de colágena, de tal manera que los péptidos no se unen y se incrementan en la sangre de los pacientes con LES; ellos eliminan en su orina pequeños péptidos de prolina-glicina-hidroxiprolina.^{4,5} El LES se caracteriza por presencia de anticuerpos anti-nucleares en el suero del paciente; el complemento sérico se encuentra disminuido, pero todavía no se sabe si estos valores bajos de complemento sérico se deben a una utilización excesiva por la formación de complejos inmunes o bien porque su síntesis se encuentra disminuida. Otro encuentro muy común es la presencia de células LE y la

actividad de linfocitos T también está disminuida. De los pacientes con LES, 90% comienzan con aparente artritis reumatoide, varios presentan fiebre, pérdida de apetito y de peso. Después de seis meses aparece la sintomatología clínica característica de la enfermedad.⁶ Por esta razón, es necesario tener una prueba de laboratorio que ayude al médico a establecer un diagnóstico oportuno de la enfermedad. Se piensa que la mayoría de las lesiones presentes en los pacientes con LES son provocadas por los anticuerpos que causan alteración de la pared de los vasos sanguíneos que llevan a un mecanismo de rompimiento de la membrana basal en el glomérulo renal. Esto es debido a que hay depósito de inmunoglobulinas, complemento y fibrinógeno. Por esta razón, las enfermedades reumáticas se consideran que son de naturaleza autoinmune; sin embargo, se desconoce la causa de formación de anticuerpos contra ADN. Varias drogas alteran los antígenos nucleares, como hidralazina e isoniazida que interactúan con la nucleoproteína soluble; mientras que hidantoína y cloropromazina interactúan con el ADN desnaturalizado. El daño a los tejidos puede cambiar el patrón de varios aminoácidos en plasma sanguíneo y también puede producir cambios de actividad sobre los principales aminoácidos que forman la colágena como son prolina, hidroxiprolina, glicina y lisina.

Se ha observado que la prolina ingerida en los alimentos se metaboliza a CO_2 y agua; solamente 3% se utiliza en la síntesis de la colágena. Por lo tanto, la prolina e hidroxiprolina del cuerpo humano se sintetiza a partir de otros aminoácidos. Así, la prolina se sintetiza desde arginina y en la primera reacción participa la arginasa, produciéndose ornitina y urea, como se observa en la figura 1.

Los niveles séricos de prolina e hidroxiprolina han sido investigados y se ha encontrado que estos aminoácidos no se alteran en pacientes con LES.⁷ Sin embargo, la excreción urinaria de estos aminoácidos se incrementa considerablemente. Esto indica que hay sobreproducción de estos aminoácidos; por lo tanto, probablemente hay un umbral renal para estos aminoácidos y, cuando se rebasa este umbral, el exceso se elimina en la orina igual que la glucosa. La prolina se sintetiza desde arginina; por lo que es probable que la actividad de la arginasa esté alterada al igual que las enzimas peptidil-lisil-oxidasa y acetiltransferasa. Además, en la etapa activa de LES hay daño tisular. Esto produce un cambio en la concentración del patrón de aminoácidos en el plasma sanguíneo y también en los niveles de actividad de varias enzimas.

Por otra parte, para el tratamiento de LES se utilizan esteroides con buenos resultados. La principal acción de los esteroides es estimular la actividad de la arginasa; por esta razón, el propósito de este estudio es conocer los niveles de actividad de arginasa en el suero de pacientes con LES y observar si hay diferencia significativa para utilizarla como apoyo para hacer un diagnóstico oportuno de la enfermedad.

Material y métodos

Para obtener los valores de referencia para arginasa sérica, se estudiaron 101 sueros del mismo número de personas clínicamente sanas con edades entre 18 a 40 años. Para la evaluación de la actividad de arginasa sérica en pacientes con LES se analizaron 116 sueros de mujeres con edades de 20 a 45 años de edad. El diagnóstico de la enfermedad se hizo clínicamente y con estudios de

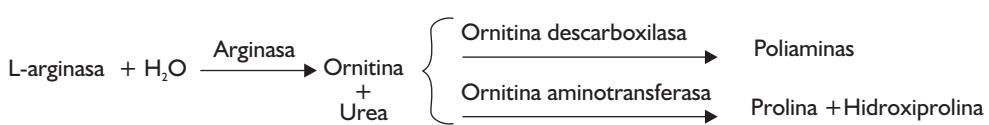


Figura 1.

laboratorio. Los niveles de arginasa sérica se correlacionaron con los títulos de anticuerpos antinucleares.

La actividad de arginasa se determinó con el método de Konarska⁸ y los anticuerpos antinucleares se observaron mediante immunofluorescencia con el método de González.⁹

Resultados

Los niveles de actividad de arginasa en suero de personas clínicamente sanas fueron de 5 a 17 U/L (media de 10.5 ± 3.0). Los pacientes con LES tuvieron niveles de 0 a 8 U/L (media de 2.2 ± 1.7). En el cuadro I se observa que 74% de los enfermos con LES tienen valores bajos de arginasa sérica y 89% valores menores de 7 U/L. El cuadro II muestra que los sueros con títulos de anticuerpos antinucleares mayores de 64 tuvieron niveles bajos de actividad de arginasa (menos de 6 U/L).

Discusión

La arginasa es una enzima que cataliza la hidrólisis de arginina a ornitina y urea. Se ha encontrado en hígado, eritrocitos, leucocitos, saliva, riñón, próstata, etcétera.¹⁰⁻¹³ La deficiencia de arginasa en humanos produce hiperargininemia y el diagnóstico se hace por la alta concentración de arginina en plasma, orina y líquido cefalorraquídeo. El incremento se ha observado en infarto de miocardio, en diferentes tipos de anemia y cirrosis hepática. Los leucocitos de pacientes con leucemia no tienen actividad de arginasa.¹⁴⁻¹⁷

La arginasa renal transforma la arginina a ornitina y esta última, con la enzima ornitina-descarboxilasa dependiente de piridoxal-fosfato, se transforma en poliaminas que tienen una función muy importante en los procesos de crecimiento, multiplicación y diferenciación celular; por lo tanto, cuando la actividad de arginasa se modifica, también hay cambios en los procesos antes mencio-

Cuadro I. Valores de arginasa sérica encontrados en sujetos sanos y con lupus eritematoso sistémico (LES).

Arginasa (U/L)	Sujetos sanos n	Pacientes con LES n	%
0	—	55	47.4
1	—	7	6.0
2	—	8	7.0
3	—	8	7.0
4	—	8	7.0
5	9	6	5.1
6	6	12	10.2
7	0	9	7.7
8	16	3	2.6
9	3	—	—
10	8	—	—
11	4	—	—
12	10	—	—
13	8	—	—
14	14	—	—
15	11	—	—
16	2	—	—
17	10	—	—

Cuadro II. Comparación de los títulos de anticuerpos antinucleares con los niveles de arginasa sérica en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).

N	Anticuerpos antinucleares (Títulos)	Arginasa sérica (U/L)
3	16	8
9	32	7
12	64	6
8	64	4
3	64	5
8	128	3
5	128	2
6	128	0
6	256	0
7	256	1
3	512	5
3	512	2
28	512	0
11	1,024	0
3	2,048	0
1	2,560	0

nados. Las poliaminas son: putrescina, espermidina y espermina que, entre otras funciones, estimulan la síntesis de ADN y ARN; por lo que también estimulan la síntesis de proteínas. Así, cuando disminuye la actividad de la arginasa, en consecuencia disminuye la síntesis de poliaminas, dando como resultado la presencia de eritropenia, leucopenia y trombocitopenia. También se observa decremento de linfocitos T y disminución de la síntesis de hemoglobina.

El catabolismo de arginina se inhibe con la alta concentración de ornitina y leucina. El nivel de actividad de la arginasa también depende de influencias hormonales. La actividad de la arginasa en suero humano normal es bajo en comparación con la actividad en eritrocitos que es 200 veces superior y en leucocitos neutrófilos es todavía mayor.

La actividad de arginasa sérica se incrementa en pacientes con cirrosis hepática, hepatitis; permanece con valores normales en ictericia obstructiva, hematomas e hígado graso; también es normal en casos de neumonía, fiebre y cáncer metastático, pero se incrementa en coma hepático, deficiencia de hierro, leucemias, infecciones y uremia.¹³

Siempre que hay daño tisular cambia el patrón de varios aminoácidos y enzimas en el plasma sanguíneo. Así, por ejemplo, la enzima beta-acetilglucosaminidasa se incrementa en pacientes con dermatomiositis y en casos de LES se incrementa en 63%.¹⁸ En este estudio se esperaba observar una alteración de la arginasa en pacientes con LES, lo cual se comprobó al encontrar que 74% de los pacientes tienen valores bajos de la actividad de arginasa sérica (*cuadro I*).

La determinación de arginasa se hizo sin saber que los enfermos estuvieran recibiendo tratamiento médico; algunos estaban recibiendo esteroides. Nosotros pensamos que por esta razón algunos sujetos con LES tienen valores de actividad de arginasa, aunque tienen títulos elevados de anticuerpos antinucleares. Es necesario hacer un

estudio familiar de los pacientes con LES para determinar los valores de arginasa y, con base en ellos, posiblemente se pueda predecir qué miembros de la familia tienen predisposición a sufrir la enfermedad. Nosotros pensamos que es probable que los familiares de pacientes con LES tengan valores bajos de arginasa porque tienen la tendencia a desarrollar linfocitos citotóxicos.¹

Los niveles de arginasa sérica encontrados en pacientes con LES mostraron disminución (*cuadro I*) debido a un factor todavía desconocido; 74% de los sujetos con LES tiene valores bajos de arginasa y esto coincide con el porcentaje de pacientes que tienen células LE positivas y anemia normocítica normocrómica. Sin embargo, 89% de los enfermos con LES tiene valores de arginasa de 0 a 6 U/L. Los valores de arginasa se compararon con los títulos de anticuerpos antinucleares del mismo paciente y se observó que hay una buena correlación: a medida que aumentan los valores de los títulos de anticuerpos antinucleares disminuyen los valores de arginasa sérica (*cuadro II*). Con base en los resultados obtenidos, nosotros pensamos que todas las personas con 6 U/L de arginasa sérica o menos deben ser considerados sospechosos de padecer la enfermedad de LES.

Siguiendo la secuencia del estudio bioquímico del LES, después de cuantificar prolina e hidroxiprolina séricas en donde no se encontró ninguna diferencia entre personas sanas y enfermos,⁷ se evaluó indirectamente la glicina, cuantificando un producto de su metabolismo: la creatina sérica, la cual se encuentra incrementada en 60% de los pacientes.¹⁹ Como se indicó anteriormente, la arginasa puede ser inhibida por concentraciones elevadas de ornitina; sin embargo, el incremento de la ornitina sérica solamente se observó en 65% de los casos con LES,²⁰ lo cual indica que hay otros factores adicionales que inhiben la actividad de la arginasa. Como los esteroides estimulan la actividad de la arginasa, se recomienda que la evaluación de la enzima se haga en pacientes que no

hayan ingerido esteroides para obtener resultados que correlacionen bien con el estado clínico del paciente. En la bibliografía consultada no encontramos datos de alguna otra enfermedad en la cual disminuyan los niveles séricos de arginasa. Por esta razón, se propone la evaluación de los niveles séricos de arginasa como un estudio de mucha utilidad para el diagnóstico de LES.

La evaluación de la actividad de arginasa es una prueba sencilla, económica y rápida en comparación con la evaluación del complemento hemolítico a 50% y los anticuerpos antinucleares. Por lo tanto, se propone la determinación de arginasa sérica como prueba screening o de rutina en pacientes sospechosos de sufrir LES, ya sea para confirmar o como apoyo para un diagnóstico integral de la enfermedad.

Referencias

1. Ruiz BE, Suárez RJT. Lupus eritematoso sistémico. Acta Médica 1992; 28: 93-102.
2. Dennis E, Drayer D, Reindenberg MM. Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drugs. Clin Pharmacol Ther 1977; 22: 251-258.
3. Gallup P, Blumenfield O, Seifter S. Structure and metabolism of connective tissue proteins. Ann Rev Biochem 1972; 41: 617-620.
4. Millar EJ, Matukas VJ. Biosynthesis of collagen. Fed Proc 1974; 33: 1197-1204.
5. Nemethy G, Scheraga HA. Stabilization of collagen fibrils by hidroxiproline. Biochemistry 1986; 25: 3184-3188.
6. Manolios N, Serieber L. Current concepts in the etiopathogenesis of systemic lupus eritematosus. Arth Rheum 1986; 29: 457-460.
7. Ruiz BE, Farfán AM. Evaluación de prolina e hidroxiprolina séricas en lupus eritematoso. Rev Mex Patol Clin 1995; 42: 82-85.
8. Konarska L, Tomaszewski L. A simple quantitative micromethod of arginase assay in blood spots dried on filterpaper. Clin Chem Acta 1986; 154: 7-17.
9. González EN, Rothfield NF. Immunoglobulin in class and pattern of nuclear fluorescence in systemic lupus erythematosus. New Engl J Med 1966; 274: 1333-1337.
10. Featherson WR, Rogers QR, Freedland RA. Relative importance of kidney and liver in synthesis of arginine by the rat. Am J Physiol 1973; 224: 127-129.
11. Adrian BDA, Sisto Ana L, Efron G. Arginine stimulates lymphocyte immune response in healthy human beings. Surgery 1981; 90: 244-251.
12. Azizi ED, Wallis K. Arginase activity in erythrocytes of healthy children. Clin Chem Acta 1970; 28: 191-196.
13. Barry EH, Pretlow TP et al. Arginase activity in prostatic tissue of patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. Cancer Res 1983; 43: 3008-3012.
14. Tanaka MD, Rovichd R et al. The arginase activity of human leukocytes. J Lab Med 1960; 56: 754-759.
15. Fukumoto K, Farsi IN et al. Erythrocytes arginase activity as an indicator of lead exposure. Br J Ind Med 1983; 40: 106-110.
16. Poremska Z, Kedra M. Early diagnosis of myocardial infarction by arginase activity determination. Clin Chem Acta 1975; 34: 355-361.
17. Dionisio Al, Álvarez GP, Ruiz BE. Evaluación de la actividad de arginasa en pacientes con leucemia. Acta Médica 1996; 29: 59-63.
18. Kar NC, Pearson CM. Serum B-acetylglucosaminidase and arylsulfatase inflammatory disorders of muscle and connective tissue. Proc Soc Exp Biol Med 1972; 140: 1480-1483.
19. Ruiz BE, Dionisio Al. Evaluación de los niveles de creatina sérica en lupus eritematoso sistémico. Rev Mex Patol Clin 1996; 43: 35-37.
20. Ruiz BE, Bravo MJ. Ornitina sérica en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Rev Mex Patol Clin 1997; 44: 217-221.