

Antiproteasas séricas en el carcinoma hepático. Comportamiento de la alfa 1-antitripsina

M. Muñoz-Navas* / J. A. Amiguet* / L. Sánchez*
I. Lucas* / F. Conchillo* / P. Liso*

RESUMEN

La cuantificación sérica de un reactante de fase aguda, alfa 1-antitripsina, a la que se atribuye una misión fundamental como inhibidora de proteinasas, ha mostrado un incremento de sus valores en pacientes con hepatocarcinoma, con respecto a las cifras de sujetos normales. Asimismo, se encontró un aumento significativo de las cifras plasmáticas de esta proteína en el hepatocarcinoma desarrollado sobre cirrosis, al relacionar los valores de ambas circunstancias en la evolución de la enfermedad.

Se discute el posible significado biológico de este reactante de fase aguda respecto a la expansión tumoral, por su comentada actividad antiproteasa.

El interés del trabajo creemos reside en añadir un parámetro biológico al diagnóstico del hepatocarcinoma.

Introducción

Alfa 1-antitripsina (AAT) es una glicoproteína sintetizada en el hígado^{8, 11}, de migración alfa 1 en el proteinograma sérico³⁰. Posee un P.M. de 53.000 y en su estructura contiene un 12 % de carbohidratos dispuestos en 4 grupos, ligados a una sola cadena polipeptídica²⁸.

La función principal que actualmente se atribuye a esta proteína es la de inhibidora de proteinasas, que abarca una amplia forma de serin-proteasas como tripsina, quimiotripsina, catepsina, trombina, plasmina, acrosina, kallikreína y colagenasa³⁰.

La AAT forma parte de los denominados reactantes de fase aguda (APRPs)^{8, 19}. Se trata de glucoproteínas plasmáticas, sintetizadas en el

hígado fundamentalmente, y que elevan sus valores plasmáticos en diferentes situaciones clínicas de agresión o injuria, como inflamación, necrosis y tumoraciones malignas^{8, 9, 19}.

Dentro de estos APRPs han sido bien demostradas las relaciones de AAT con el hígado, no sólo por su síntesis principal en esta viscera, sino por la cirrosis^{4, 29} y posiblemente el hepatocarcinoma (HCC)²³ que pueden desarrollarse en los pacientes afectados de una deficiencia congénita de AAT, por predominio genético de la forma Z de esta proteína sobre su estructura normal M^{30, 10, 12}. Ambos hechos clínicos muestran el interés de los trabajos dirigidos a relacionar este APRPs y las enfermedades hepáticas.

El HCC puede desarrollarse sobre un hígado sano o con gran frecuencia en una cirrosis previa^{18, 24}. Tanto en la cirrosis del hígado¹, como en diversas tumoraciones digestivas malignas^{2, 7, 13, 16, 17, 32} se ha podido demostrar un incremento significativo de la AAT plasmática, como modificación atribuida de forma genérica a los APRPs. Por todo ello hemos creído de interés realizar el presente estudio de cuantificación de AAT sérica en HCC desarrollado sobre hígado sano o sobre cirrosis previa, con objeto de añadir un nuevo parámetro biológico para el diagnóstico de HCC y para el seguimiento evolutivo de la cirrosis hepática.

Material y métodos

Hemos estudiado 50 enfermos cirróticos, 15 pacientes afectados de HCC sobre hígado sano y 10 de HCC desarrollado sobre una cirrosis previa. Como controles se utilizaron 30 sujetos sanos. Todos los enfermos procedían del Servicio de Aparato Digestivo, Departamento de Medicina Interna, Clínica Universitaria de la Facultad de Medicina, Universidad de Navarra,

y los diagnósticos fueron comprobados en todos los casos por estudio histopatológico.

Los sueros se examinaron en fresco o tras su almacenamiento a -20 °C por un período inferior a 30 días.

Como inmunosuero utilizamos anti-suero monoespecífico para AAT de Laboratorios Behringwerke, Marburg Lahn, Alemania.

Para la técnica de cuantificación hemos empleado metódica de inmunodifusión radial simple sobre placa de Agar¹⁴.

El análisis estadístico de los resultados obtenidos lo realizamos utilizando el método de la T de Student.

Resultados

Los resultados obtenidos se resumen en la figura 1 y muestran un incremento significativo sobre los valores normales de la AAT plasmática, para el HCC desarrollado sobre hígado sano, así como para la cirrosis. De igual forma existe este incremento para el HCC desarrollado sobre cirrosis al compararlo con los controles normales y las cifras obtenidas en los pacientes cirróticos.

Discusión

El incremento de AAT plasmática en el HCC coincide con los resultados obtenidos en tumoraciones malignas del tubo digestivo^{2, 7, 13, 17, 26, 32}. Este incremento se encuadra, como ya vimos, en el concepto general de reacción frente a las neoplasias malignas por APRPs^{2, 7}.

No está aclarado el sentido funcional que puede tener este tipo de respuesta frente a estos procesos tumorales. Recientemente se intentó relacionar las actividades que se van demostrando para los APRPs con los mecanismos biológicos que facilitan el desarrollo de una tumoración³¹. En este sentido se

* Servicio de Aparato Digestivo. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

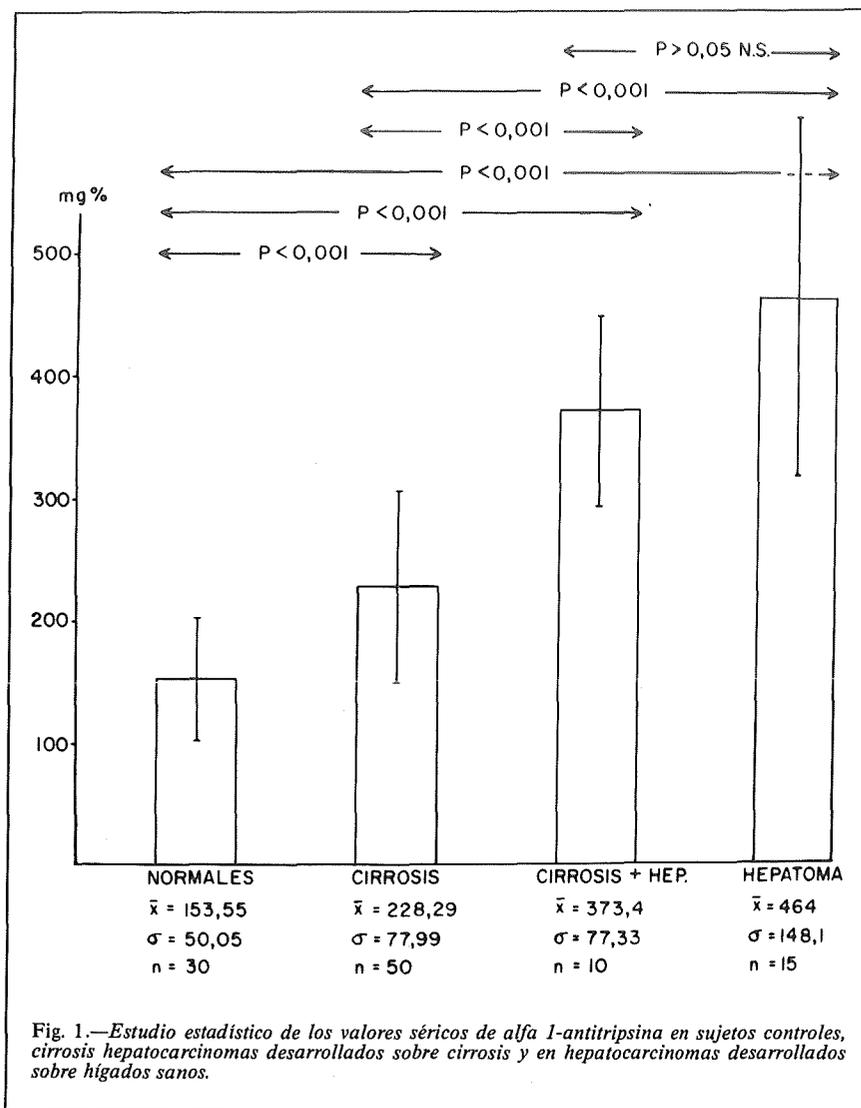


Fig. 1.—Estudio estadístico de los valores séricos de alfa 1-antitripsina en sujetos controles, cirrosis hepatocarcinomas desarrollados sobre cirrosis y en hepatocarcinomas desarrollados sobre hígados sanos.

conoce la función que juegan en la expansión tumoral enzimas proteolíticas como la Catepsina B, sintetizada y excretada por algunas clases de células tumorales malignas²¹. La AAT posee una demostrada función antiproteasa que incluye a esta clase de enzimas¹² y además por su pequeño tamaño puede actuar en los espacios intravascular y extravascular¹². Por ello se ha sugerido que el incremento plasmático pudiera obedecer a un mecanismo de neutralización de proteasas tumorales³, que condicionan la proteólisis del tejido perineoplásico, facilitando así el crecimiento del proceso²¹.

Por otra parte, existen también trabajos que han descrito para las antiproteasas una misión reguladora de la respuesta inmune al actuar sobre las proteinasas, que a su vez modifican la proliferación linfocitaria²⁷. Estos hechos sugieren un sentido funcional al incremento de AAT plasmática en el HCC.

Respecto a los mecanismos de estímulo para la síntesis de APRPs por el hígado, se conoce la existencia de una serie de sustancias procedentes del foco de injuria, que actuarían sobre el hepatocito, bien de forma directa o a través del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal^{8, 19}. Dada la principal misión inhibidora de proteinasas de la AAT, queremos en esta parte de la discusión, destacar el interés de una posible relación, entre el incremento de proteinasas circulantes, descrito en tumoraciones malignas²⁰ con el posible estímulo para la síntesis de AAT que puedan desempeñar estas proteasas. Este hecho desde el punto de vista biológico tiene importancia, pues sugeriría que la síntesis de los diferentes APRPs tendría especificidad de respuesta frente a los productos del foco de agresión.

Otra forma de explicar el incremento de AAT plasmático en el HCC pudiera

estar ligada a un incremento de su síntesis por el propio tejido tumoral²². Desde este punto de vista ha sido comunicada la existencia de AAT en la masa del HCC²⁵, pero pensamos que este hecho debe interpretarse como una explicación parcial del aumento sérico de AAT en el HCC, pues en tumores malignos de otro origen ya hemos visto que existe un incremento, sin la presencia de tumoración hepática¹³.

En un trabajo previo comunicamos el incremento de los valores plasmáticos de AAT en las cirrosis²¹, posiblemente relacionado con la suelta de proteinasas en los focos de necrosis⁶ e inflamación que pueden existir en este proceso^{5, 15}. Pensamos que el mayor incremento de este APRPs al desarrollarse el HCC puede explicarse por la suma de estímulos para la síntesis de AAT por estos dos procesos.

El interés del trabajo creemos reside en añadir un nuevo parámetro al diagnóstico del HCC, así como en la posible utilidad en la detección de la presencia de esta tumoración en la evolución de la cirrosis. Pensamos también que el estudio específico de una proteína del suero, como la AAT de actividad definida, posee mayor valor diagnóstico que el global del proteinograma de uso general en clínica y que este tipo de trabajos puede contribuir a un mejor conocimiento de las bases biológicas de reacción frente a las tumoraciones malignas por APRPs.

Por último conviene destacar que en la casuística de HCC vistos en nuestro Servicio a lo largo de 4 años, hemos encontrado mayor número de HCC asentando sobre hígado sano que sobre cirrosis, hecho que contrasta con las series de otros autores nacionales, en las que existe un claro predominio de HCC sobre cirrosis. En la actualidad tenemos en marcha un estudio epidemiológico prospectivo para intentar averiguar las causas de este fenómeno en nuestro medio.

Bibliografía

1. Amiguet JA, Bueno J, Barrao F, Jiménez A y Liso P. Comportamiento de la alfa 1-antitripsina y alfa 2-macroglobulina en la cirrosis hepática. Rev Esp Enf Ap Dig. En prensa.
2. Amiguet JA, Bueno J, Llorente P, Muñoz MA, Jiménez A y Liso P. Antiproteasas séricas en el carcinoma de colon. Estudio de la alfa 1-antitripsina. N Arch Fac Med (Madrid). En prensa.
3. Aoyagi T. Role of proteases and their inhibitors in proliferation of tumor cells. Taisha 18: 879-889, 1981.

4. Cox DW y Smyth S. *Risk for liver disease in adults with alpha 1-antitrypsin deficiency*. Am J Med 74: 221-227, 1983.
5. French SW. *Interpretation of liver biopsy and postmortem liver*. En "Hepatology". Editado por Zakim D y Boyer TD. Saunders, Filadelfia 1982, pp. 646-670.
6. Gove CD, Wardle EN y Williams R. *Circulating lysosomal enzymes and acute hepatic necrosis*. J Clin Pathol 34: 13-16, 1981.
7. Koj A. *Acute-phase reactants. Their synthesis, turnover and biological significance*. En "Structure and function of plasma proteins". Editado por Allison AC. Plenum Press, Londres 1974, vol. I, pp. 73-131.
8. Koj A, Regoeczi E, Toews CJ, Leveille R y Gauldie J. *Synthesis of antithrombin III and alpha-1-antitrypsin by the perfused rat liver*. Biochim Biophys Acta 539: 496-504, 1978.
9. Kushner I. *The phenomenon of the acute phase response*. Ann NY Acad Sci 389: 39-48, 1982.
10. Lambin P. *Les antiprotéinases*. Rev Fr Transfus Immunohematol 23: 147-183, 1980.
11. Laurell CB y Jeppson JO. *Protease inhibitors in plasma*. En "The Plasma Proteins". Editado por Putnam FW. Academic Press, Nueva York 1975, vol. 1, 2.ª ed., pp. 229-264.
12. Lenney JF. *Endogenous inhibitors of tissue proteinases*. En "Biological Function of Proteinases". Editado por Holzer H y Tschesche H. Springer Verlag, Berlin 1979, pp. 73-86.
13. Liso P, Muñoz Navas M, Amiguet JA y Conchillo F. *Alfa 1-antitripsina en el diagnóstico biológico del carcinoma gástrico*. Med Clin (Barcelona) 79: 122-125, 1982.
14. Mancini G, Carbonara AD y Heremans JF. *Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion*. Int J Immunochem 2: 235-254, 1965.
15. Millward-Sadler GH y Wright R. *Cirrhosis: an appraisal*. En "Liver and biliary diseases". Editado por Wright R, Alberti KGMM, Karran S y Millward-Sadler GH. Saunders, Londres 1979, pp. 688-714.
16. Muñoz Navas M, Amiguet JA, Conchillo F, Prieto J y Liso P. *Biological diagnosis of the hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis: clinical and experimental study*. Gut 22: 443-444, 1981.
17. Muñoz Navas M, Amiguet JA, Sánchez L, Conchillo F y Liso P. *Biological test in the diagnosis of the hepatic metastases of the gastric and colon carcinoma*. Scand J Gastroent 17, supl. 78: 334, 1982.
18. Okuda K y Nakahisma T. *Hepatocellular carcinoma: A review of the recent studies and developments*. En "Progress in Liver Diseases". Editado por Popper H y Schaffner F. Grune Stratton, Nueva York 1979, vol. 6, pp. 639-650.
19. Pepys MB y Baltz ML. *Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein*. Adv Immunol 34: 141-212, 1983.
20. Pietras RJ, Szego CM, Mangan CE, Seeler BJ, Burtnett MM y Osevi M. *Elevated serum cathepsin B1 and vaginal pathology after prenatal DES exposure*. Obstet Gynecol 52: 321-327, 1978.
21. Poole Ar, Recklies AD y Mort JS. *Secretion of proteinases from human breast tumor: Excessive release from carcinomas of a thiol proteinase*. En "Proteinases and tumor invasion". Editado por Sträuli P, Barrett AJ y Baici A. Raven Press, Nueva York 1980, pp. 81-95.
22. Reintoft I y Hågerstrand IE. *Demonstration of alpha 1-antitrypsin in hepatomas*. Arch Pathol Lab Med 103: 495-498, 1979.
23. Reintoft I y Hågerstrand IE. *Does the Z gene variant of alpha 1-antitrypsin predispose to hepatic carcinoma?* Hum Pathol 10: 419-424, 1979.
24. Sherlock S. *Diseases of the Liver and the Biliary System*. Blackwell, Oxford 1981, 6.ª ed., p. 457.
25. Shinzawa H. *Immunohistochemical study of alpha 1-antitrypsin on malignant hepatoma*. Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi 79: 1.747-1.756, 1982.
26. Simo E, Huguet J y Sala F. *Niveles elevados de alfa 1-antitripsina en el suero de pacientes afectos de cáncer*. Med Clin (Barcelona) 70: 111-113, 1978.
27. Stein-Streilein J y Hart DA. *Effect of proteases on the early events of in vitro antibody formation*. Fed Proc 38: 935, 1979.
28. Steinbuch M. *Regulation of proteinase activity*. En "Biological Function of Proteinases". Editado por Holzer H y Tschesche H. Springer-Verlag, Berlin 1979, pp. 207-222.
29. Tor J, Vilaseca J, Allende F, Guardia J y Tormo C. *Déficit de alfa 1-antitripsina y enfermedades hepatobiliares. Estudio de una familia*. Med Clin (Barcelona) 79: 43-46, 1982.
30. Travis J y Johnson D. *Human alpha 1-proteinase inhibitor*. En "Methods in Enzymology" 80. "Proteolytic Enzymes", parte C. Editado por Lorand L. Academic Press, Nueva York 1981, pp. 754-765.
31. Vaheri A, Vartio T, Stenman S, Saksela O, Hedman K y Alitalo K. *Fibronectin and proteinases in tumor invasion*. En "Proteinases in tumor invasion". Editado por Sträuli P, Barrett AJ y Baici A. Raven Press, Nueva York 1980, pp. 49-57.
32. Ward M, Cooper EH, Turner R, Anderson JA y Neville AM. *Acute-phase reactant protein profiles: An aid to monitoring large bowel cancer by cea and serum enzymes*. Br J Cancer 35: 170-178, 1977.

SERUM PROTEASE INHIBITORS IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA. RESPONSE OF ALPHA 1-ANTITRYPSIN

Summary

Fifteen patients with hepatic carcinoma and 10 with hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis showed significantly higher serum values of alpha-1-antitrypsin than 30 normal subjects.

This finding can constitute a new biologic parameter in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and has some interesting pathogenetic role mainly on tumoral extension.

EUNSA HISTORIA UNIVERSAL

14 VOLUMENES. PRECIO ESPECIAL DE LANZAMIENTO: 56.000 PTAS.

CADA VOLUMEN: 500 páginas (aproximadamente).
Formato: 242 x 195 mm. 607 ilustraciones y mapas.
Encuadernación: guaflex con estampación oro.

NOTA IMPORTANTE: Para todas las solicitudes recibidas, los 14 tomos de la HISTORIA UNIVERSAL tendrán un precio especial de 4.000 ptas. por tomo (precio total: 56.000 ptas.), en lugar del P.V.P. normal de 5.000 ptas. (precio total: 70.000 ptas.). El ahorro conseguido es, pues, de 14.000 ptas.



PIDA FOLLETO EXPLICATIVO

DE VENTA EN LIBRERIAS

Para mayor información en cuanto a:
— Contenido
— Condiciones especiales de pago aplazado, etc.,

DIRIJASE A:

EUNSA

EDICIONES UNIVERSIDAD DE NAVARRA, S.A.
Apartado 396
31080 PAMPLONA

úlcera
gástrica y duodenal

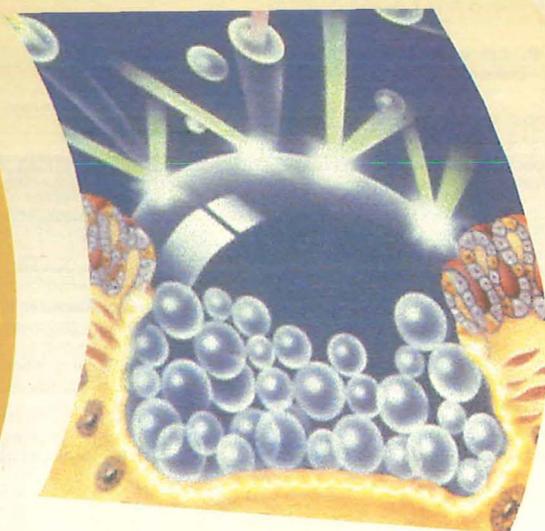
ventajas de la citoprotección, ventajas de URBAL:

- rápida mejoría clínica
- más tiempo libre de síntomas
 - seguridad clínica
- de elección en todo tipo de pacientes
- de elección en tratamientos prolongados

URBAL[®]

sucralfato original

no sistémico



MERCK

Composición cuantitativa: Cada tableta de Urbal contiene: Sucralfato, 1 g; Excipiente c.s. **Indicaciones:** Tratamiento de la úlcera gástrica o duodenal. **Posología y modo de empleo:** 1 tableta cuatro veces al día con el estómago vacío, como mínimo media hora antes de las comidas (desayuno, almuerzo y cena) y al acostarse. La tableta debe tomarse disuelta en medio vaso de agua. El tratamiento se prolongará de 4 a 8 semanas, a no ser que exista evidencia objetiva de que la úlcera ha cicatrizado. **Contraindicaciones y precauciones:** No se conocen contraindicaciones absolutas. Aunque la absorción intestinal es mínima, deberá emplearse con precaución en casos avanzados de insuficiencia renal. El medicamento no es teratogénico en animales, pero no existe experiencia de seguridad de uso en embarazo, lactancia o en niños. Se usará en estos casos sólo cuando, a estricto criterio médico, resulte indispensable. **Interacciones e incompatibilidades:** El sucralfato contiene iones aluminio, y podría inhibir la absorción de tetraciclinas si se administran conjuntamente. Es posible usar antiácidos simultáneamente, pero se recomienda distanciar al menos media hora la administración de ambos fármacos. **Efectos secundarios:** Son raros. En un 2 % de los casos aparece estreñimiento. Con incidencia menor (menos de 1 %) diarrea, náuseas, molestias gástricas, sequedad de boca, mareo, vértigo, erupciones cutáneas, dolor de espalda o insomnio. **Intoxicación y su tratamiento:** El riesgo de intoxicación es mínimo, debido a la escasa absorción del medicamento. En casos de sobredosisificación aguda, se ha descrito dolor abdominal como principal síntoma. Si se produce ingestión masiva accidental, se procederá a tratamiento sintomático. **Presentación:** Envase con 50 tabletas de 1 g. P.V.P.: 1.682,-- Ptas. (i.i.).

300 años
Medicamentos
150 años
Química