

6.º Gammagrafía hepática para descartar definitivamente si se trata de hígado.

7.º Urografía. Para observar el desplazamiento del uréter y el funcionalismo de ambos riñones. (Como sea que el uréter tiene íntima adherencia con el peritoneo parietal posterior cualquier tumoración con desplazamiento anterior debe ser retroperitoneal.)

8.º Retroneumoperitoneo.

9.º Renograma.

10.º Esplenoportografía en tumoraciones centrales (como en un caso de ARIAS VALLEJO).

11.º Colecistografía y Colecistocolangiografía.

Por último, exploración quirúrgica, pues la sorpresa operatoria no siempre es desagradable (GUBERN SALISACHS).

CORRELACIÓN ENTRE LEUCIN-AMINOPEPTIDASA Y FOSFATASA ALCALINA EN LAS HEPATOPATÍAS

A. SANCHÍS, J. M.ª PUIGDOLLERS, M. GONZÁLEZ

HISTORIA. — La determinación de LAP sérica y urinaria fue introducida en 1958 por RUTENBERG, GOLDBARG y PINEDA, como ayuda al diagnóstico de hepatopatías y cáncer de páncreas. El valor de esta prueba fue establecido más tarde en 1960 por HARKNESS y col., tasándolas sistemáticamente en enfermos afectados de cáncer de páncreas, ictericia obstructiva, pancreatitis, cirrosis, hepatitis infecciosa, colecistitis, cáncer con metástasis hepática y sin metástasis; concluyendo que esta prueba no tenía ventaja alguna sobre la fosfatasa alcalina. En el mismo año, BRESSLER, FORSYTH y KLATSKIN llegaron a conclusiones similares.

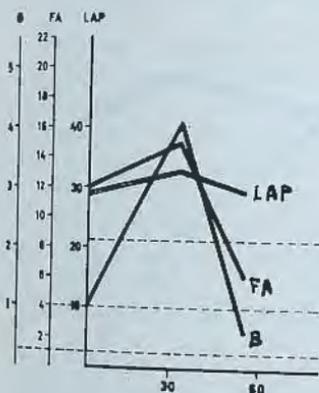
CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS. — Estas enzimas, según la clasificación de la International Union of Biochemistry (1961), se incluyen dentro de las hidrolasas (clase 3) y en la subclase 4 (peptidasas) correspondiendo a la subclase I (alfa aminopéptido aminoácidos) y siendo la primera enzima específica en esta clasificación.

De aquí que en la terminología ahora establecida se denominen con la numeración 3411.

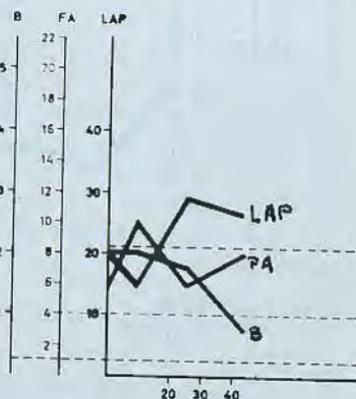
Como todas las enzimas, se trata de una proteína compleja de peso molecular entre 75.000 y 80.000.

Químicamente se trata de una metalenzima, esto es, enzimas que precisan de un ion metálico para ejercer su misión. Este metal suele ser el manganeso o el magnesio. EMIL SMITH, recordando los trabajos de HELLERMAN (1) con la arginasa, sugiere que el metal forma en la reacción enzimática un

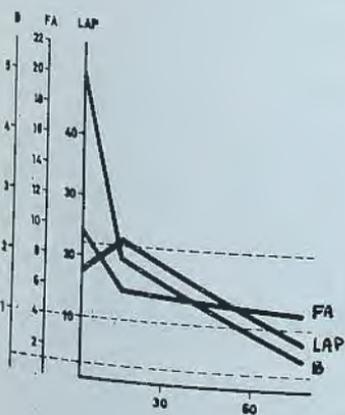
dena lateral alifática, aumentando la eficacia o intensidad de la reacción según aumenta el tamaño de la cadena lateral. También actúan sobre compuestos con un N fenilalanina terminal, tirosina, histidina o residuos de triptófano.



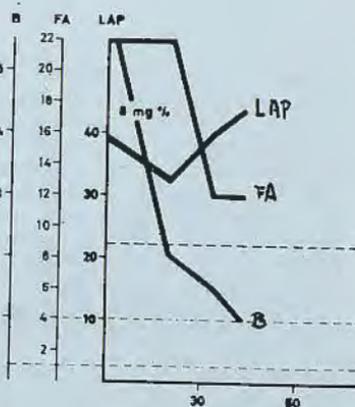
CIRROSIS SEPTAL



HEPATITIS COLESTÁSICA

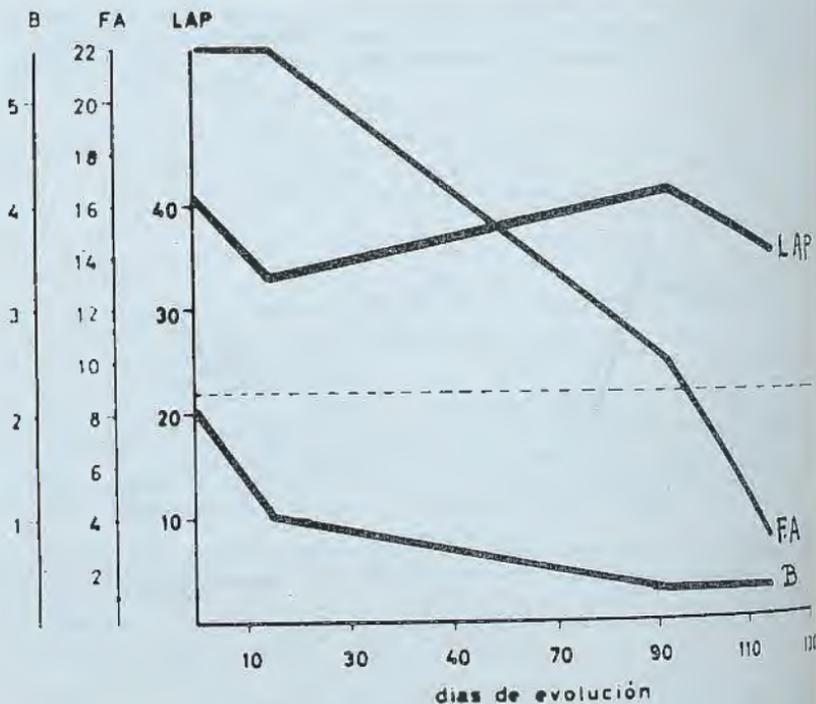


DIAS DE EVOLUCION



La estructura de los aminoácidos anexos o vecinos al punto de rotura es importante, y particularmente el de la izquierda.
Un residuo leucina tiene especial efecto favorable sobre cada enlace que se hidroliza.

LOCALIZACIÓN EN LA ULTRAESTRUCTURA CELULAR. — Estudios experimentales y en la especie humana muestran que las LAP están ampliamente distri-



buidas por diversos órganos y tejidos: especialmente se hallan en hígado, riñón, bazo, corazón, músculo esquelético, pulmón, mucosa gástrica, intestino delgado, intestino grueso, páncreas, cerebro, timo, testículos y sangre.

Datos tomados de GREEN indican que los órganos más ricos son, por orden de prioridad: músculo, riñón, intestino delgado, cerebro e hígado. Los estudios de histoquímica y centrifugación diferencial han demostrado que dentro de la célula el núcleo no contiene LAP. Las mitocondrias y microsomas, por pequeña cantidad y, por el contrario, la substancia sobrenadante contiene grandes cantidades.

TÉCNICA DE LABORATORIO. — La valoración de LAP en suero se la ha hecho por el método del test de color (TC LAP), los valores vienen expresados en miliunidades por mililitro, oscilante entre 8-22 la normalidad.

La fosfatasa alcalina en suero se ha tasado por el método «phosphatase tabs» (Warner Chilcott Laboratories), los valores vienen expresados en unidades Bodansky, oscilando entre 1,5 y 4 la normalidad.

La fosfatasa alcalina es producida por los osteoblastos del hueso y por las células del hígado, riñón, intestino y placenta. Estudios electroforéticos han demostrado que la fosfatasa alcalina está formada por tres fracciones asociadas con las globulinas α_1 - α_2 y α_2 - β (KEDING, 1959; BOSENBERG, 1959).

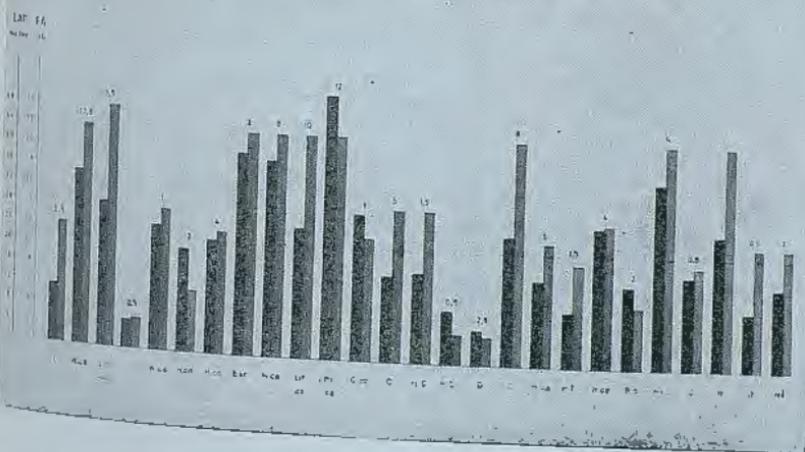
Niveles elevados de fosfatasa alcalina se encuentran en enfermedades óseas (hiperparatiroidismo, raquitismo, Paget, osteomalacia, metástasis óseas, fracturas, etc.) y hepáticas (ictericia obstructiva, colangitis, metástasis hepática, hepatitis, etc.).

MATERIAL Y MÉTODO. — Nuestra investigación ha sido realizada con 26 enfermos hospitalizados en nuestro servicio, afectos de diversas hepatopatías, cirrosis, hepatitis agudas y crónicas evolutivas con y sin factor colestásico sobreañadido, neoplasias metastásicas, ictericias obstructivas extrahepáticas de etiología calculosa y tumoral (compresión extrínseca), hidatidosis con o sin colestasis, esteatosis hepática.

Hemos polarizado nuestro estudio hacia los siguientes puntos:

- Estudio comparativo entre LAP y FA en cuadros que cursaban con colestasis.
- Control de LAP en procesos distrófico degenerativos hepáticos.

HOSPITAL DEL SDO. CORAZON
servicio de medicina interna; Dr. J. M. Puigdollers
departamento de hepatología; Dr. A. Sanchis
CORRELACION ENTRE FOSFATASA ALCALINA Y LEUCIN AMINOPEPTIDASA EN HEPATOPATIAS



Las columnas negras corresponden a los valores de LAP y las grises a los de FA. Los números que se expresan encima de las columnas corresponden a los valores de bilirrubinemia.
C = cirrosis; H. co. = Hepatitis colestásica; Lin co. = Linfosarcoma y colestasis; Est = Esteatosis hepática masiva; Lit co. = Litiasis coledocal; Hi co. = Quiste hidatídico hepático productor de colestasis; C co. = cirrosis colestásica; H. C. = Hepatitis crónica; G = síndrome de Gilbert; HT = Hepatitis tóxica; P. c. = Pancreatitis crónica recidivante; N = Neoplasia hepática metastásica; B = Banti; Hi = Quiste hidatídico acompañado de colestasis incipiente.

c) Valor pronóstico de ambas enzimas en las fases de remisión clínico del proceso colestásico.

A todos nuestros enfermos les ha sido practicada biopsia hepática por punción, para confirmar con la máxima seguridad el diagnóstico clínico.

RESULTADOS OBTENIDOS. — Dentro de los enfermos que presentan colestasis hemos de distinguir dos grupos, los que inician su enfermedad bruscamente con altos valores de bilirrubina por haberse instaurado el cuadro colestásico bruscamente, y los que inician la colestasis lenta y progresiva.

A) *Instauración lenta y progresiva de colestasis.* — Los datos iniciales muestran una elevación precoz de la FA, mientras la LAP se mantiene sobre sus niveles normales o ligeramente elevados, en una fase más avanzada de la enfermedad, comienza a elevarse la LAP mientras la FA mantiene sus valores iniciales o ha variado discretamente. Cuando nosotros creemos que tiene más importancia conocer el valor de LAP es en el período de supuesta resolución del proceso colestásico, en que las pruebas de función hepática vuelven a los valores normales o no son lo suficientemente demostrativas por apartarse sólo ligeramente de la normalidad, es entonces cuando encontramos valores anormales de LAP que en ocasiones tarda mucho tiempo en alcanzar la normalidad y que indicarían que el factor colestásico no se encuentra todavía resuelto.

La forma de comportarse esta enzima en los enfermos con colestasis, hace pensar que el estímulo, en este caso el aumento de presión dentro del árbol biliar, para producir una elevación anormal de LAP debe ser más prolongado que para la FA, pero una vez se ha producido el descarrilamiento de aquel enzima, sus valores permanecen elevados hasta la total resolución del factor de estasis biliar, prescindiendo de la normalización del resto de pruebas funcionales incluida la FA que proporciona cifras normales o poco elevadas, que en ausencia de la LAP podrían interpretarse como dependientes de la ligera distrofia residual al proceso hepático y no como índice de que exista todavía colestasis.

B) *Instauración brusca de colestasis.* — El comportamiento inicial de la FA es semejante al descrito en el apartado A, aunque alcanza valores altos con mayor rapidez en relación con el alto nivel de bilirrubina en plasma, y su valor diagnóstico el mismo. La LAP se comporta de modo diferente, pues acostumbra adquirir valores elevados demostrativos de colestasis desde el principio. El valor pronóstico no varía del descrito para los enfermos que comienzan lenta y progresivamente su colestasis.

C) *Valor de ambas enzimas en los procesos distrófico-degenerativos y neoplásicos que cursan sin colestasis.* — En enfermos afectados de hepatitis aguda vírica y tóxica, cirrosis, neoplasias metastáticas, esteatosis e hidatidosis hepáticas, hemos tasado la FA y LAP en suero, encontrando

frecuentemente valores elevados de FA, principalmente en hepatitis, cirrosis y metástasis hepática; hemos de añadir un caso de hepatitis tóxica con esteatosis masiva, en la que no se ha comprobado colestasis, que después de haber alcanzado la normalidad de las pruebas hepáticas (bilirrubina, 0,25 mg%; FA, 3 U. Bodansky, etc.) se mantienen los niveles de LAP en 35,6 mμ/ml, mostrando la biopsia hepática que coincide con esta última extracción de sangre para análisis, distrofia celular y degeneración grasa menos acusada que al principio de la enfermedad, pero evidente; por falta de mayor estadística en este tipo de lesión no podemos por ahora emitir ninguna conclusión.

En los enfermos descritos al principio, se ha comprobado por biopsia hepática la ausencia total de colestasis; los valores de LAP se encuentran en todos ellos dentro de la normalidad durante toda la evolución de la enfermedad. Es decir, obtenemos unas cifras de FA altas que traducirían la lesión distrófico-degenerativa que no sería captada por la LAP, en cuyo caso se demuestra más claramente la especificidad de ésta en los procesos colestásicos. Ello corrobora la afirmación de que la FA y la LAP no cursan con el paralelismo pretendido en todas las enfermedades hepáticas.

CONCLUSIONES. — 1.^a Disociación entre FA y LAP en procesos hepáticos, distrófico-degenerativos sin factor colestásico, en sentido de una elevación de la primera con respuesta dentro de la normalidad de la segunda.

2.^a Retraso cronológico en la elevación de LAP con relación a FA en procesos colestásicos de lenta instauración.

3.^a Valor diagnóstico importante de la FA en procesos colestásicos de lenta instauración; fase inicial.

4.^a Similitud de comportamiento inicial de ambas enzimas en colestasis de principio rápido.

5.^a Importante valor de LAP para poder confirmar, en caso de haber alcanzado valores normales, la total curación del proceso colestásico.

6.^a Falta de correlación, en la mayoría de los casos, entre valores de LAP y bilirrubinemia.

BIBLIOGRAFIA

1. HELLERMAN, L. y PERKINS, M. E.: *Jour. Biol. Chem.* 112, 175, 1935.
2. HELLERMAN, L. y STOCK, C. C.: *Jour. Biol. Chem.* 125, 771, 1938.
3. GREEN, M. N., TSOU, K. C., BRESSLER, R. y SELIGMAN, A. M.: *Arch. Biochem. Biophys.* 57, 458, 1955.
4. KOWLESSAR, O. D., HEFFNER, L. J. y SLEISENGER, M. H.: *J. Clin. Invest.* 39, 671, 1960.
5. DUBBS, C. A., VIVONIA, C. y HILBURN, J. M.: *Nature* 191: 1203, 1961.
6. FLEISHER, G. A., PANKOW, M. y WARMKA, C.: *Clin. Chim. Acta*, 9, 259, 1968.
7. SMITH, E. E. y RUTENBERG, G. A. M.: *Nature*, 197, 800, 1963.

Hospital del Sagrado Corazón (Barcelona). Servicio de Medicina Interna (Dr. J. M.^a PUIGDOLLERS). Departamento de Hepatología (Dr. SANCHÍS CLOSA).