

La ceruloplasmina (Cp) es una  $\alpha_2$ -glucoproteína sérica que contiene más del 95% del cobre presente en el plasma humano. El gen de la Cp está localizado en el cromosoma 3q25, que mide 36 kb y está compuesto de 19 exones. Es sintetizada como una apoproteína primordialmente en el hígado, y está formada por una cadena polipeptídica única de 1.046 aminoácidos a la que se incorpora el cobre en el aparato de Golgi, 6 átomos de cobre por molécula. Su función parece relacionada con el transporte del cobre (cobre multioxidasa) y el metabolismo del hierro (ferroxidasa), y también como antioxidante, previniendo la peroxidación lipídica. Por su actividad ferroxidasa, facilita el gradiente para el flujo celular del Fe<sup>2+</sup>, aunque se ignora el mecanismo por el que el Fe<sup>2+</sup> atraviesa la membrana celular<sup>4</sup>. Pese a que el grado de flujo celular del hierro en ausencia de Cp es inicialmente suficiente para mantener la eritropoyesis, con posterioridad se produce una acumulación progresiva de hierro en los órganos anteriormente mencionados y una disminución del hierro sérico. En la aceruloplasminemia se detecta una ausencia casi total de ceruloplasmina sérica, con cobre y hierro séricos descendidos, y ferritinemia elevada. El estudio secuencial del ADN de la Cp puede revelar diferentes mutaciones específicas<sup>2,3</sup>.

La incidencia de aceruloplasminemia se estima en al menos uno por 2.000.000<sup>5</sup>. Ésta permanece asintomática durante la infancia, pero la lenta acumulación de hierro hace que los síntomas neurológicos empiecen a manifestarse a partir de los 40 o 50 años de edad, con distonía, disartria y demencia, y la muerte suele ocurrir antes de los 65 años<sup>6</sup>. Aunque la Cp prácticamente no atraviesa la barrera hematoencefálica, se ha detectado mediante estudio del ARN de la Cp su expresión local tanto en el cerebro como en la retina<sup>7</sup>. El líquido cefalorraquídeo evidencia un incremento de la concentración de hierro significativamente correlacionado con los productos de peroxidación lipídica. La resonancia magnética nuclear revela en las secuencias en T<sub>2</sub> una disminuida intensidad de señal en los ganglios basales, tálamo y núcleo dentado. El examen oftalmológico evidencia una ausencia de anillo de Keiser-Fleischer y la presencia de degeneración retiniana. Los islotes pancreáticos acumulan hierro en exceso ocasionando una diabetes similar a la de la hemocromatosis. También se da una acumulación importante de hierro en los hepatocitos y en las células de Kupffer, pero a diferencia de la hemocromatosis no se ha visto que induzca fibrosis hepática, y cursa con mínima alteración de la función hepática, aunque la ferritinemia esté elevada. Se asocia a anemia ferropénica, y se comprobó que las flebotomías no movilizan el hierro depositado en el hígado, lo que confirma que el mecanismo de acumulación del hierro es diferente en ambas entidades<sup>8</sup>. Así, la presencia de ferritina elevada asociada a diabetes y a una acumulación de hierro intrahepático puede plantear el diagnóstico diferencial con la hemocromatosis. La aceruloplasminemia es completamente diferente de las otras enfermedades que cursan con alteración del metabolismo del cobre como son la de Wilson y la de Menkes, en las que el déficit de Cp es un mero epifenómeno.

Debe efectuarse un estudio familiar para conseguir diagnósticos tempranos, pues la enfermedad neurodegenerativa se desarrollará implacablemente en todos los individuos afectados. No hay tratamientos probadamente eficaces, aunque se ha descrito que la administración reiterada de plasma fresco congelado (que aporta Cp) mejora los parámetros del hierro sistémico, pero no se traduce en una clara mejoría neurológica<sup>4,9</sup>; la desferoxamina, realizando monitorización para que no provoque una anemia significativa, puede mejorar los síntomas, incluso prevenir las manifestaciones neurológicas y la diabetes en pacientes todavía asintomáticos<sup>10</sup>. Las flebotomías empeoran el cuadro clínico, como se ha reflejado en los pacientes erróneamente diagnosticados de hemocromatosis; también hay que evitar los suplementos de hierro, aunque detectemos una anemia ferropénica.

F. PÉREZ-AGUILAR

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe. Valencia.



Localizador web  
Artículo 43.311

## ACERULUPLASMINEMIA, UNA NUEVA ENFERMEDAD POR ACUMULACIÓN DE HIERRO

**Sr. Director:** La aceruloplasminemia es una enfermedad metabólica hereditaria recesiva descrita de forma reciente, caracterizada por una disminución de la actividad ferroxidasa en relación con mutaciones en el gen de la ceruloplasmina, dando lugar a una hemosiderosis caracterizada por ferritina elevada, hierro sérico descendido y acumulación de hierro principalmente en la retina, el páncreas, los ganglios basales y el hígado, llegando a ocasionar degeneración retiniana, diabetes y síntomas neurológicos como distonía, disartria y demencia<sup>1-3</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gitlin JD. Aceruloplasminemia. *Pediatr Res* 1998;44:271-6.
2. Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, Serizawa M, MacGillivray RTA, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:2539-43.
3. Yoshida K, Furihata K, Takeda S, Nakamura A, Yamamoto K, Morita H, et al. A mutation in the ceruloplasmin gene associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet* 1995;9:267-72.

4. Harris ZL, Durley AP, Mann TK, Gitlin JD. Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:10812-7.
5. Miyajima H, Kohno S, Takahashi Y, Yonekaba O, Kanno T. Estimation of the gene frequency of aceruloplasminemia in Japan. *Neurology* 1999;53:617-9.
6. Morita H, Ikeda S, Yamamoto K, Morita S, Yoshida K, Nomoto S, et al. Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis: a clinicopathological study of a Japanese family. *Ann Neurol* 1995;37:646-56.
7. Klomp LW, Gitlin J. Expression of the ceruloplasmin gene in human retina and brain: implications for a pathogenic model in aceruloplasminemia. *Hum Mol Genet* 1996;5:1989-96.
8. Hellman NE, Schaefer M, Gerhke S, Stegen P, Hoffman WJ, Gitlin JD, et al. Hepatic iron overload in aceruloplasminemia. *Gut* 2000;47:858-60.
9. Mukhopadhyay CK, Mazumder B, Fox PL. Role of hypoxia-inducible Factor-1 in transcriptional activation of ceruloplasmin by iron deficiency. *J Biol Chem* 2000;275:21048-54.
10. Miyajima H, Takahashi Y, Kamata T, Shimizu H, Kaneko E, Gitlin JD. Use of desferrioxamine in the treatment of aceruloplasminemia. *Ann Neurol* 1997;41:404-7.