

# Ceruloplasmina y metabolismo del hierro: sus implicaciones en la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson y la aceruloplasminemia

F. Pérez-Aguilar

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

## Introducción

El estudio de enfermedades como la hemocromatosis hereditaria (HH), el Wilson (EW) y la aceruloplasminemia nos ha permitido conocer mejor el papel que desempeña la ceruloplasmina (Cp) no sólo en el transporte del cobre, sino sobre todo en el metabolismo del hierro, comprobándose una mayor o menor implicación de la Cp en las tres entidades; así, en pacientes hemocromatósicos la Cp y su actividad ferroxidasa suelen estar disminuidas. En algunos pacientes con EW los tratamientos prolongados estándar con D penicilamina ocasionan un descenso de los niveles de Cp y una disminuida actividad ferroxidasa con incremento del hierro depositado en el hígado, ferritinas elevadas y aumento de transaminasas, llegando a requerir flebotomías. En la aceruloplasminemia, debido a la disminuida actividad ferroxidasa, hay un cúmulo importante de hierro en ganglios basales, páncreas, hígado y retina, cursando con ferritinas elevadas y hierro sérico descendido. Consecuentemente consideramos de interés abordar algunos aspectos de la fisiopatología de la Cp del hierro y del cobre en dichas metabolopatías y exponer algunas implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

## Funciones de la ceruloplasmina y su importancia en el metabolismo del hierro

La Cp es una  $\alpha_2$  glucoproteína sérica que contiene más del 95% del cobre presente en la sangre. El gen de la Cp está localizado en el cromosoma 3, siendo sintetizada ésta como una apoproteína (apoceruloplasmina) primordialmente en el hígado, a la que se le incorpora el cobre a nivel del aparato de Golgi por mediación del gen ATP7B, localizado en el cromosoma 13, siendo entonces vertida en la sangre como holo-ceruloplasmina, conteniendo 6 átomos de cobre por molécula. La concentración intracelular de cobre no afecta la síntesis o secreción de apoceruloplasmina; sin embargo, un fallo en la incorporación del cobre durante su biosíntesis, como ocurre en la EW, da lugar a la secreción en el plasma de una apoproteína

inestable, de ahí los niveles bajos de Cp en esta enfermedad. Su función parece involucrada en el transporte del cobre (cobre multioxidasa), en el metabolismo del hierro (ferroxidasa), y también tiene funciones antioxidantes. En el plasma la Cp, por su actividad ferroxidasa, transforma el hierro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) en hierro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ), facilita su incorporación a la transferrina (Tf) y ocasiona un gradiente negativo que acelera la liberación del hierro celular, aunque se ignora el mecanismo por el que el  $\text{Fe}^{2+}$  atraviesa la membrana celular; el  $\text{Fe}^{3+}$  plasmático vehiculado por la Tf y transportado a la médula ósea coopera en la biosíntesis de la hemoglobina; ulteriormente el hierro ligado a la hemoglobina es de nuevo liberado a nivel del sistema reticuloendotelial al ser destruidos los eritrocitos<sup>1</sup> (fig. 1).

## Metabolismo del hierro normal y en la hemocromatosis

El hierro  $\text{Fe}^{3+}$  plasmático vehiculado por la Tf se acopla a los receptores de la transferrina (TfR) situados en la membrana celular; dicho complejo constituido por Tf,  $\text{Fe}^{3+}$  y TfR es introducido en las células mediante vesículas endosómicas, donde al acidificarse los iones férricos son liberados del complejo TfR-Tf y vertidos mediante los transportadores de hierro DMT1 localizados en la membrana endosómica al citoplasma. El hierro citoplasmático está disponible para los requerimientos metabólicos o para almacenarse en forma de ferritina. El TfR con la Tf son reciclados en la membrana celular, desde donde son liberadas las moléculas de Tf al plasma.

En las células de las vellosidades duodenales recientemente se han identificado tres proteínas transportadoras de hierro denominadas DMT1, hephasteína y ferroportina 1. En la luz intestinal el  $\text{Fe}^{3+}$  es primero reducido a  $\text{Fe}^{2+}$  por la ferrireductasa del reborde en cepillo de los enterocitos o por el ácido ascórbico, tras lo cual es bombeado por los DMT1 o transportadores de metales divalentes localizados en la membrana apical de los enterocitos de las vellosidades intestinales al interior de los mismos; también los DMT1 intervienen en el vertido del hierro desde el endosoma al citoplasma del enterocito. La hephasteína es una ferroxidasa (homóloga de la Cp) situada en la membrana basolateral de los enterocitos de las vellosidades duodenales, que transfiere el hierro desde el interior del enterocito a la Tf de la circulación. La ferroportina 1 es un exportador de hierro, expresado en la membrana basolateral de los enterocitos de las

Correspondencia: F. Pérez-Aguilar.  
Servicio de Medicina Digestiva.  
Hospital La Fe.

Avda. del Campanar, 21  
46009 Valencia.

Correo electrónico: fperezaguilar@terra.es

Aceptado para su publicación el 18 de abril de 2002.

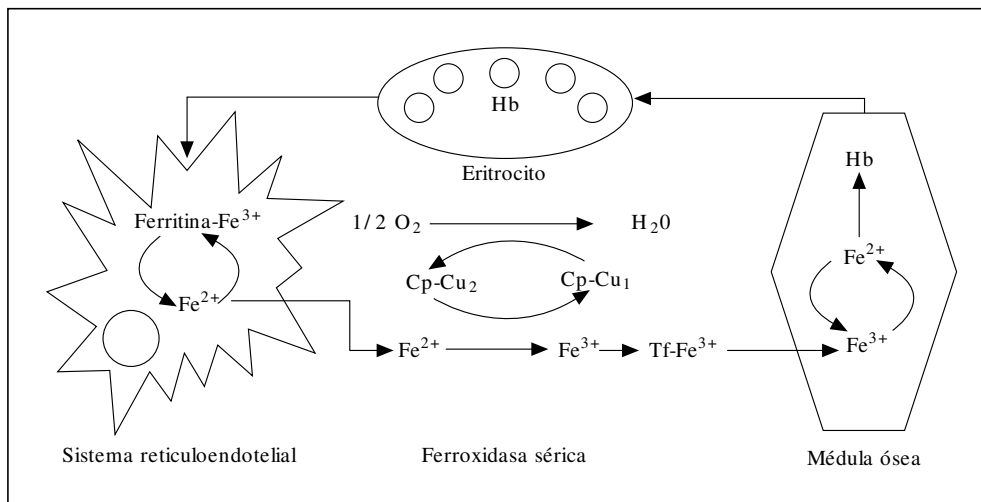


Fig. 1. Papel de la ceruloplasmina como plasmáferroxidasa. En el plasma la ceruloplasmina (Cp), por su actividad ferroxidasa oxida, el hierro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) a hierro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ), facilitando la incorporación del  $\text{Fe}^{3+}$  a la transferrina (Tf), produciendo un gradiente negativo que acelera la salida del  $\text{Fe}^{2+}$  celular al plasma. El  $\text{Fe}^{3+}$  vehiculado por la Tf es transportado a la médula ósea y coopera en la biosíntesis de la hemoglobina. Posteriormente el hierro de la hemoglobina es liberado de nuevo en el sistema reticuloendotelial al ser destruidos los eritrocitos (modificada de Gitlin JD<sup>10</sup>).

vellosidades duodenales; media también la transferencia de hierro desde el interior de los enterocitos a la circulación, estando, pues, la salida del hierro a través de la membrana basolateral mediada por la ferroportina 1 en conjunción con la hephasteína<sup>2</sup>.

En la HH se desconoce con exactitud el mecanismo del fallo en la regulación de la absorción del hierro. Es de resaltar que en la HH y en las deficiencias de hierro, la DMT1 y la ferroportina 1 están significativamente elevadas, permaneciendo sin cambios en las sobrecargas secundarias de hierro. Los hepatocitos no parecen estar implicados en la patogenia de la HH, como demuestra que hígados trasplantados inadvertidamente de pacientes con HH a receptores con metabolismo normal del hierro rápidamente pierden el exceso de hierro acumulado.

La mutación C282Y (la más implicada en la HH asociada al HFE), al impedir la unión de la beta 2 microglobulina a la proteína HFE, ésta no puede ser transferida a la membrana plasmática basolateral y se queda en el citosol, pudiendo impedir la captación del hierro circulante mediada por los TfR en las células de las criptas y así dar una falsa señal de que los depósitos de hierro están bajos (sideropenia paradójica); como resultado de los bajos niveles de hierro en los enterocitos de las criptas se incrementaría la producción de DMT1 en los enterocitos maduros de las vellosidades, y en consecuencia captarían más hierro<sup>3</sup>.

### Hemocromatosis y ceruloplasmina

Varios autores<sup>4</sup> encuentran niveles de Cp más bajos en pacientes con HH que en los controles, sin diferencias significativas entre los HH tratados con flebotomías y los no tratados, objetivando también niveles de Cp más elevados en pacientes con sobrecarga adquirida de hierro que en los HH, pero similar a la de los controles. Otros<sup>5</sup> sólo detectan que la Cp y su actividad ferroxidasa están disminuidas en los varones HH antes de iniciar las flebotomías, como si el exceso de hierro actuara modulando la expresión del gen de la Cp, pero tras múltiples flebotomías los varones

con HH mantienen unos niveles séricos de Cp y de actividad ferroxidasa no significativamente diferentes de los controles.

### Enfermedad de Wilson y ceruloplasmina

El gen ATP7B, situado en el entramado trans Golgi de los hepatocitos, tiene dos acciones fundamentales: la de incorporar el cobre a la apoceruloplasmina y así poder transferirlo a la circulación sistémica ligado a la holoceruloplasmina, y la de excretarlo en la bilis. La concentración intracelular de altos niveles de cobre hace que la proteína ATP7B se desplace desde la localización trans Golgi a un compartimento vesicular post Golgi en la vecindad de la membrana plasmática del canalículo biliar, siendo esta ruta vesicular crítica para la excreción biliar del cobre. Tras la acumulación del cobre en estas vesículas, la disminución del cobre citoplasmático ocasiona una redistribución de la ATP7B al entramado trans Golgi y la excreción del cobre en la bilis<sup>6</sup>. La concentración intracelular de cobre no afecta la síntesis de apoceruloplasmina, pero en la EW, como hemos citado con anterioridad, la incapacidad de ser incorporado el cobre para la biosíntesis de la holoceruloplasmina da lugar a un descenso de los niveles séricos de Cp secundaria a la rápida degradación de la apoceruloplasmina segregada primordialmente por los hepatocitos. En la EW no llegan a presentarse los síntomas de la aceruloplasminemia debido a que la producción extrahepática de holoceruloplasmina es suficiente para proveer el 5% de la concentración normal sérica, requerida para el reciclaje del hierro plasmático. En la EW, aunque la mayoría tienen un déficit de Cp, un 5%-15% de pacientes pueden tener niveles séricos normales. El déficit de Cp no parece desempeñar un papel causal en las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, siendo tan sólo un epifenómeno secundario a la disfunción del gen ATP7B<sup>7</sup>. Mientras que el cobre total sérico está disminuido en relación con los niveles descendidos de la Cp y tiene poco valor diagnóstico, el cobre sérico libre está generalmen-

te aumentado en la EW sintomática y es una determinación potencialmente útil.

### D penicilamina y metabolismo del hierro

Recientemente se ha descrito que tratamientos prolongados estándar con D penicilamina ocasionan un descenso aún más acusado de los niveles de Cp y una disminuida actividad ferroxidasa en algunos varones con EW, detectándose un incremento del hierro depositado en el hígado, ferritinas elevadas y aumento de transaminasas, llegando a requerir flebotomías para mejorar los parámetros bioquímicos hepáticos<sup>8</sup>. La D penicilamina al inducir una deficiencia relativa del cobre intracelular puede disminuir la síntesis de proteínas con actividad ferroxidasa como la Cp. El cúmulo de hierro hepático tras tratamientos prolongados con D penicilamina puede ser secundario a una disminuida salida del hierro intrahepatocitario (por la disminuida actividad ferroxidasa), un aumento de la absorción de hierro por los enterocitos, un aumentado reciclaje de los eritrocitos y del hierro, o una combinación de estos factores<sup>9</sup>, pudiendo, por tanto, estar también implicadas la hephasteína (homóloga de la Cp) y la ferropotina 1.

### Aceruloplasminemia

La aceruloplasminemia es una enfermedad metabólica hereditaria autosómico-recesiva recientemente descrita, caracterizada por una disminución de la actividad ferroxidasa en relación con mutaciones en el gen de la Cp, dando lugar a una hemosiderosis caracterizada por ferritinas elevadas, hierro sérico descendido y cúmulo de hierro principalmente en retina, páncreas, ganglios basales e hígado, ocasionando a partir de los 40-50 años degeneración retiniana, diabetes y síntomas neurológicos tales como distonía, disartria y demencia, con evolución letal hacia los 65 años. En la aceruloplasminemia la disminuida actividad ferroxidasa plasmática conlleva que el  $\text{Fe}^{2+}$  no sea oxidado a  $\text{Fe}^{3+}$ ; con ulterioridad, al no poder la Tf ser saturada por el  $\text{Fe}^{2+}$  se origina un cúmulo de hierro principalmente en las células parenquimatosas de los órganos antes citados y una disminución del hierro circulante<sup>10</sup>. Es de interés resaltar que en cerdos con déficit de cobre mediante restricción dietética se detecta una disminución de los niveles de Cp circulante, una menor liberación del hierro tisular al plas-

ma y un cúmulo tisular de hierro, revirtiendo estos hechos tras la administración de Cp. En la aceruloplasminemia, aunque se detectan valores disminuidos del cobre sérico total (ligado a la Cp), el metabolismo del cobre es normal, por consiguiente se detectará una ausencia casi total de Cp sérica, con hierro y cobre total séricos descendidos y ferritinemias elevadas. El estudio secuencial del ADN de la Cp puede revelar diferentes mutaciones específicas en esta enfermedad. 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; la desferroxamina, monitorizando que no provoque una anemia significativa, puede mejorar los síntomas, incluso prevenir las manifestaciones neurológicas y la diabetes en pacientes todavía asintomáticos<sup>11</sup>; las flebotomías empeoran el cuadro clínico, como se ha reflejado en los pacientes erróneamente diagnosticados de hemocromatosis.

Por otro lado, la detección de Cp descendidas y manifestaciones neurológicas pueden plantear el diagnóstico de una EW, y la de ferritinas elevadas, asociadas a diabetes y a cúmulo hepático de hierro pueden hacer pensar en una hemocromatosis. Por tanto es necesario conocer esta enfermedad para evitar posibles diagnósticos incorrectos o tardíos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Harris ZL, Durley AP, Man 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.
2. Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Haemochromatosis in the new millennium. *J Hepatol* 1999;32 Suppl 1:48-62.
3. Pérez-Aguilar F. Hemocromatosis hereditaria: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Med Clin* 2002;118:103-10.
4. Gairo, Conte D, Bianchi L, Fraquelli M, Recalcati S. Reduced serum ceruloplasmin levels in hereditary haemochromatosis. *Br J Haematol* 2001;114:226-9.
5. Lainé F, Ropert M, Le Lan C, Loréal O, Bellissant E, Jard C, et al. Serum ceruloplasmin and ferroxidase activity are decreased in HFE C282Y homozygote male iron-overloaded patients. *J Hepatol* 2002;36:60-4.
6. Riordan SM, Williams R. The Wilson's disease gene and phenotypic diversity. *J Hepatol* 2001;34:165-71.
7. Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's disease. *Semin Liver Dis* 2000;20:353-64.
8. Shiono Y, Wakusawa S, Hayashi H, Takikawa T, Yano M, Okada T, et al. Iron accumulation in the liver of male patients with Wilson's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3147-51.
9. Schilsky ML. The irony of treating Wilson's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3055-7.
10. Gitlin JD. Aceruloplasminemia. *Pediatr Res* 1999;44:271-6.
11. Miyajima H, Takahashi Y, Kamata T, Shimizu H, Sakai N, Gitlin JD. Use of desferrioxamine in the treatment of aceruloplasminemia. *Ann Neurol* 1997;41:404-7.