

## CONTRIBUCION AL ESTUDIO DEL CUADRO ELECTROFORETICO EN LAS ARTERIOPATIAS OBLITERANTES CRONICAS DE LOS MIEMBROS INFERIORES: LAS GLICOPROTEINAS SERICAS\*

W. MONTORSI, C. GHIRINGHELLI, G. BOSELLI y G. GALLO  
*Clinica Chirurgica dell'Università di Milano (Prof. Guido Osselladore)*  
(Italia)

En trabajos precedentes (24, 25, 26, 27) hemos puesto en evidencia un particular modo de presentarse el cuadro seroproteico y lipoproteico en pacientes afectos de arteriopatías obliterantes crónicas periféricas según se trate de tromboangiosis o de arteriopatía aterosclerótica.

En efecto, en la tromboangiosis en el II° y III° estadio hemos podido comprobar con relativa constancia la inversión del cociente albúmina/globulina y una hipergammaglobulinemia, con una desviación del lipidograma hacia la derecha en general discreta y con frecuencia ausente; y la arteriopatía aterosclerótica, siempre en el II° y III° estadio, hemos observado la inversión de la relación albúmina/globulina y el aumento en total de todas las fracciones globulínicas, con alguna acentuación más marcada de las betaglobulinas y una desviación hacia la derecha del lipidograma mucho más pronunciada y en general constante.

En precedentes investigaciones de uno de nosotros (17) se puso, además, en evidencia en 102 arteriopáticos explorados un claro aumento de la colesteroemia en los pacientes afectos de arteriopatía aterosclerótica, lo que no se repetía en la misma medida y con la misma constancia en los pacientes afectos de tromboangiosis.

Tal diferencia de conducta del cuadro seroproteico y lipoproteico en las dos formas de arteriopatías consideradas fué señalada por nosotros y subrayada desde un punto de vista doctrinal, por cuanto permitía confirmar que existen para las dos formas de arteriopatía momentos etiológicos y patogénicos diferentes responsables, probablemente, de la distinta orientación del cuadro hematoquímico, y por que desde un punto de vista práctico habría podido constituir un ulterior dato semiológico de cierto valor diagnóstico para diferenciar ambas formas de arteriopatía.

Los resultados obtenidos por nosotros lo confirman y fueron en gran parte confirmados por los datos de otros autores italianos y extranjeros que se ocuparon del mismo tema, y podría constituir a nuestro juicio un poste-

---

\* Traducido del original en italiano por la Redacción.

rior dato favorable para la interpretación patogénica comúnmente aceptada de las dos formas de arteriopatías consideradas.

La hipótesis que incluye en el vasto capítulo de las mesenquimopatías difusas disreactivas las arteriopatías obliterantes crónicas periféricas, en las cuales se encuentran como es sabido numerosas alteraciones de la sustancia fundamental y por ello de los polisacáridos tisulares, nos ha inducido a proseguir nuestras investigaciones sobre diferentes aspectos humorales de las dos más frecuentes formas de arteriopatías periféricas haciéndonos tomar en consideración la conducta de los polisacáridos séricos y sobre todo sus eventuales variaciones cualitativas.

Las investigaciones histológicas sobre las paredes de los vasos ateroscleróticos (6, 20, 21) han puesto en evidencia una alteración primitiva de los mucopolisacáridos tisulares.

Por otra parte, es sabido que la sustancia metacromática presente normalmente en la íntima y media de los grandes vasos está aumentada de modo notable en la aterosclerosis (23, 32). El aumento de la metacromasia sería debida a un acúmulo de polisacáridos.

Las alteraciones de los polisacáridos tisulares serían las responsables de la alterada permeabilidad de los estratos subendoteliales de la arteria por cuanto favorecen la sucesiva infiltración lipídica (1, 16, 23, 28, 32).

Según CHARGAFF (14) los mucopolisacáridos tendrían la propiedad de escindir la molécula lipoproteica determinando la liberación del componente lipídico que precipita en la íntima de los vasos.

Según otros autores (3, 4, 5) es también posible que las gruesas moléculas lipídicas en la aterosclerosis pierdan la propiedad de mantenerse ligadas a su componente glicoproteico, precipitando en los sectores donde preexisten alteraciones polisacáridas.

En la aterosclerosis humana uno de los factores patogénicos más importantes sería, en definitiva (3, 4, 5), la alteración del metabolismo de los polisacáridos mesenquimatosos a la cual seguiría un aumento de la metacromasia de las arterias y la consiguiente precipitación de los lípidos.

Las modificaciones de las glicoproteínas séricas sería, además, la expresión de variaciones cuantitativas y cualitativas en los mucopolisacáridos tisulares (10, 19, 31). Según GERSH (18) la progresiva despolimerización de los glicoproteidos tisulares llevaría a un aumento de la hidrofilia de los mucopolisacáridos tisulares con fragmentación de su molécula; hasta un cierto punto tales moléculas se separarían de los tejidos y pasarían a la circulación (mucoproteínas circulantes).

BERKMAN y colaboradores (7), ANTONINI (2) y otros autores han observado con el análisis electroforético en papel, mediante coloración de Schiff de las tiras, más altos valores por ciento a cuenta de las glicoproteínas correspondientes a las beta y gamma globulinas en pacientes afectos de aterosclerosis.

BERNARDI y colaboradores (8) han estudiado la conducta de los glicoprotidos séricos en pacientes afectos de arteriopatía aterosclerótica y de tromboangiosis.

Las mucoproteínas han sido dosificadas, por otros autores, cuantitativa-

mente con la técnica de Winzler y colaboradores (33); la porción proteica ha sido dosificada mediante determinaciones del equivalente tirosinico, la porción glicídica por el método al triptófano de Greenspan y colaboradores (22). Los azúcares ligados a las proteínas han sido dosificados por el método de Shetlar y colaboradores (30, 31).

En la enfermedad de Bürger generalizada los autores han observado un notable aumento de los mucopolisacáridos séricos, aumento mucho más acentuado que en los arteriopáticos ateroscleróticos. En la tromboangiosis localizada en los miembros no se han hallado variaciones de lo normal. En todos los portadores de ulceraciones o de gangrena, tanto tromboangióticos como ateroscleróticos, los mucopolisacáridos séricos se ha observado constantemente aumentados.

Los autores concluyen que sus resultados están de acuerdo con los datos anatomohistológicos comprobantes de la ausencia de necrosis fibrinoide en la arteriopatía aterosclerótica, necrosis fibrinoide característica por el contrario de la enfermedad de Bürger. Las relaciones cuantitativas entre las diversas sustancias de naturaleza mucopolisacárida y las variaciones de relación entre porción glicídica y porción proteica de las mucoproteínas no son suficientes, siempre según tales autores, para permitir un juicio seguro sobre eventuales alteraciones cualitativas de las glicoproteínas.

Según BERNARDI y colaboradores, las modificaciones observadas están en relación con las alteraciones del tejido conectivo (colagenosis) propias de la tromboangiosis; la necrosis fibrinoide, de frecuente hallazgo en las tromboangiosis, sería debida a una precipitación de mucopolisacáridos ácidos determinada por la necrosis del tejido conectivo.

Las conclusiones a que llegan estos autores tienden a confirmar que las arteriopatías obliterantes tipo Bürger entrarían en el grupo de las mesenquimopatías difusas disreactivas, teniendo como base una alteración de los metaplasmas conectivos, implicando alteraciones de los polisacáridos tisulares.

Del examen de la literatura resulta así evidente la importancia de las eventuales modificaciones glicoproteicas séricas en las dos formas de arteriopatías aquí consideradas.

Hemos efectuado nuestra investigación sobre 50 pacientes, de los cuales 18 estaban afectos de tromboangiosis y 32 de arteriopatía aterosclerótica. De ellos, 6 tromboangióticos y 10 ateroscleróticos se hallaban en el estadio IV° de la enfermedad (portadores, por tanto, de ulceraciones o de gangrena).

En todos nuestros pacientes la exploración arteriográfica había demostrado la existencia de obliteraciones arteriales periféricas más o menos extensas.

En cada uno de ellos se ha practicado control electroforético de las sero y lipoproteínas con el método descrito en nuestro precedente trabajo, y de las glicoproteínas con el método descrito por CAGLI (13).

La técnica ha consistido en hacer emigrar una determinada cantidad de suero sobre una tira de papel Watmann n. 1 y en cortar esta última, una vez efectuada la electroforesis, en sentido longitudinal en tres tiras;

sobre cada una de las tres tiras se practica después la coloración de las proteínas con Amidoshwarz 10 B, la de los lípidos con Ceresswarz Pt. C 2683 y la de los glúcidos con a. periódico y reactivo de Schiff.

Se obtenía así la ventaja de evidenciar las proteínas, los lípidos y los glúcidos sobre campos de papel obtenidos de la misma tira; de usar una única porción de suero; y de poder obtener, por ello, con la superposición de los trazados, la imagen de la exacta relación electroforética intercurrente entre cada una de las fracciones.

Los resultados de nuestra experiencia, en cuanto tienen relación con la conducta de las sero y de las lipoproteínas, son análogos en general a los ya referidos en nuestra nota precedente.

En cuanto se refiere a las glicoproteínas, en casi todos nuestros pacientes hemos podido observar una notable irregularidad del glicidograma, en el sentido de que las glicoproteínas no se hallan distribuidas de modo uniforme en las varias fracciones seroproteicas como sucede en el sujeto normal, sino que han presentado valores muy elevados en especial a nivel de las alfa<sub>2</sub> globulinas. Este fenómeno ha tenido lugar en distinta medida, tanto en los pacientes ateroscleróticos como en los tromboangióticos.

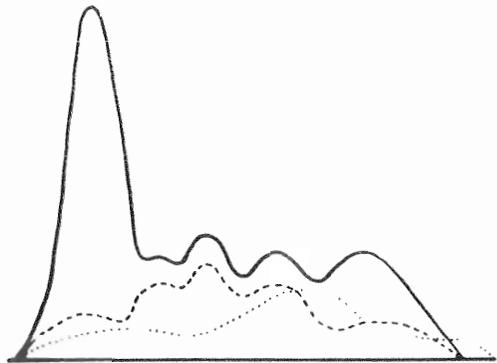


Fig. 1 - SUJETO NORMAL

Los pacientes en el estadio IV<sup>o</sup> también han presentado el mismo fenómeno, que en algunos casos ha sido más acentuado.

Exponemos el cuadro seroproteico del sujeto normal (fig. 1) y cuatro cuadros seroproteicos de arteriopáticos elegidos entre los más significativos (figs. 2, 3, 4 y 5).

Protidograma		Lipoprotidograma		Glicoprotidograma	
Val. %		Val. %		Val. % de las glicoproteínas en:	
				Albumina	
Albumina	58				10
Globulina	42				
Alfa <sub>1</sub>	5	Onda rápida	24	Alfa <sub>1</sub>	28
Alfa <sub>2</sub>	8	Onda media	48	Alfa <sub>2</sub>	28
Beta	13	Onda lenta	28	Beta	26
Gamma	16			Gamma	8
		PROTEINAS	—————		
		LIPOPROTEINAS	.....		
		GLICOPROTEINAS	.....		

### CONCLUSIONES.

Des estudio del cuadro sero-lipo-glicoproteico en 50 pacientes resultan algunos datos que, a nuestro parecer, merecen ser resaltados.

1) En primer lugar se demuestra una vez más que si uno se limita a la observación de los arteriopáticos que no presentan aún lesiones gangrenosas de origen isquémico, si bien todos con obliteraciones arteriales únicas o múltiples más o menos extensas documentadas arteriográficamente, la conducta del cuadro seroproteico puede ser distinto según que se trate de arteriopatía aterosclerótica o de tromboangiosis, mientras que para enfermos del mismo grupo presenta en general una fisonomía casi constante.

Las modificaciones consisten en la arteriopatía aterosclerótica en la in-

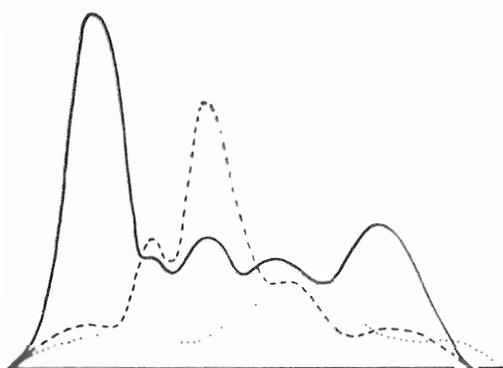


Fig. 2 - Tromboangiosis en el III estadio

Protidograma		Lipoprotidograma		Glicoprotidograma	
Val. %		Val. %		Val. % de las glicoproteínas en:	
Albumina	52			Albumina	6
Globulina	48			Alfa <sub>1</sub>	18
Alfa <sub>1</sub>	4	Onda rápida	20	Alfa <sub>2</sub>	42
Alfa <sub>2</sub>	10	Onda media	46	Beta	76
Beta	13	Onda lenta	34	Gamma	8
Gamma	21				
PROTEINAS					
LIPOPROTEINAS					
GLICOPROTEINAS					

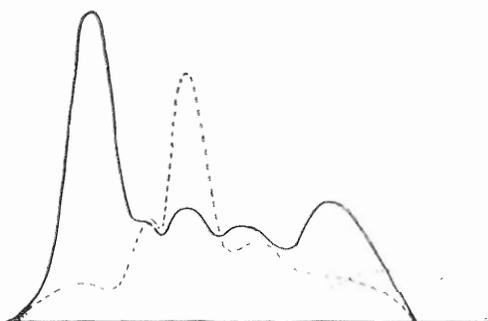


Fig. 3 - Arteritis aterosclerótica en el III estadio

Protidograma		Lipoprotidograma		Glicoprotidograma	
Val. %		Val. %		Val. % de las glicoproteínas en:	
Albumina	38			Albumina	10
Globulina	62			Alfa <sub>1</sub>	20
Alfa <sub>1</sub>	6	Onda rápida	6	Alfa <sub>2</sub>	50
Alfa <sub>2</sub>	11	Onda media	56	Beta	14
Beta	17	Onda lenta	38	Gamma	6
Gamma	28				
PROTEINAS					
LIPOPROTEINAS					
GLICOPROTEINAS					

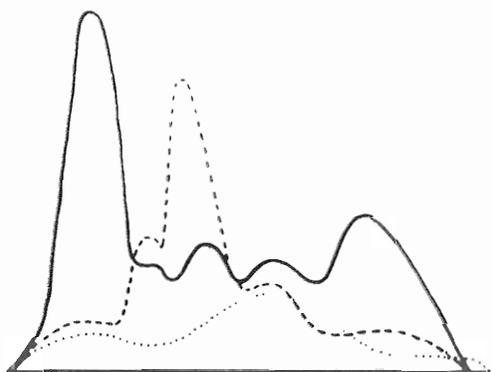


Fig. 4 - Tromboangiosis en el IV estadio

Protidograma		Lipoprotidograma		Glicoprotidograma	
Val. %		Val. %		Val. % de las glicoproteínas en:	
Albumina	46,5			Albumina	8
Globulina	53,5			Alfa <sub>1</sub>	15
Alfa <sub>1</sub>	5,5	Onda rápida	31	Alfa <sub>2</sub>	56
Alfa <sub>2</sub>	12,5	Onda media	44	Beta	14
Beta	13,5	Onda lenta	25	Gamma	7
Gamma	22				
PROTEINAS					
LIPOPROTEINAS					
GLICOPROTEINAS					

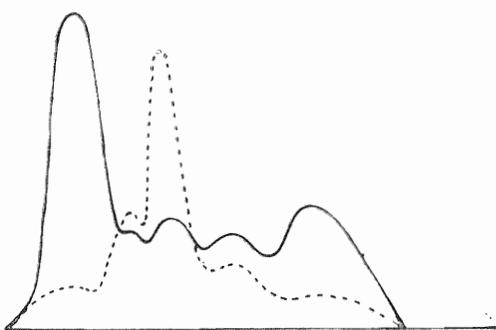


Fig. 5 - Arteritis aterosclerótica en el IV estadio

Protidograma		Lipoprotidograma		Glicoprotidograma	
Val. %		Val. %		Val. % de las glicoproteínas en:	
Albumina	45			Albumina	8
Globulina	57			Alfa <sub>1</sub>	17
Alfa <sub>1</sub>	5	Onda rápida	14	Alfa <sub>2</sub>	56
Alfa <sub>2</sub>	13	Onda media	41	Beta	14
Beta	18	Onda lenta	45	Gamma	5
Gamma	21				
PROTEINAS					
LIPOPROTEINAS					
GLICOPROTEINAS					

versión del cociente albuminas/globulinas con aumento de todas las fracciones globulínicas, y en la tromboangiosis en la inversión del cociente albuminas/globulinas con aumento casi exclusivo de las gamma globulinas.

2) La diferencia de conducta de los dos cuadros seroproteicos en la arteriopatía aterosclerótica y en la tromboangiosis viene a ser menor si se toman en consideración pacientes con sintomatología clínica referible al estadio IVº, probablemente por superponerse en ambos casos modificaciones de las seroproteínas inducidas por los procesos necróticos e inflamatorios locales.

3) La desviación del lipidograma hacia la derecha es más pronunciada y más constante en los pacientes afectados de arteriopatía aterosclerótica que en los afectados de tromboangiosis. En la arteriopatía aterosclerótica las lipoproteínas presentan, en efecto, altos valores, por ciento a nivel de la onda media (o fracción beta) y de la onda lenta (o fracción X); mientras en la enfermedad de Búerger los más altos valores por ciento se hallan a nivel de la onda rápida (o fracción alfa) y de la onda media (o fracción beta).

4) Las glicoproteínas resultan modificadas tanto en la tromboangiosis como en la arteriopatía aterosclerótica; las variaciones consisten en una notable irregularidad del glicidograma, con las glicoproteínas distribuidas de manera no uniforme en las distintas fracciones seroproteicas pero concentradas a nivel de las alfa<sub>2</sub>.

El aumento por ciento de las glicoproteínas a nivel de las globulinas alfa<sub>2</sub> es debido muy probablemente a un aumento total de las glicoproteínas circulantes; de ellas están aumentadas las que emigran con las alfa<sub>2</sub>, mientras son cuantitativamente normales las que emigran con las otras fracciones seroproteicas.

El estudio de la colesterolemia, de las seroproteínas, de las lipoproteínas y de las glicoproteínas en pacientes afectados de arteriopatías obliterantes crónicas periféricas creemos no carece pues de significado.

Si con frecuencia se considera que a pesar de todos los datos semiológicos e instrumentales diferenciales es difícil distinguir una tromboangiosis de una arteriopatía aterosclerótica, resulta plenamente justificada la tentativa efectuada de conferir un valor indicador en uno u otro sentido a algunos datos humorales puestos en evidencia por nosotros y por otros autores.

La colesterolemia, las seroproteínas, las lipoproteínas y las glicoproteínas pueden constituir a nuestro juicio una constelación de datos humorales que, aparte de su indudable significado en el terreno de la patogenia de las arteriopatías obliterantes crónicas periféricas, no obstante carecer de carácter patognomónico tomadas aisladamente, pueden en conjunto aportar alguna contribución valiosa para una más exacta individualización de la forma arteriopática en estudio.

#### RESUMEN

Los autores han estudiado mediante electroforesis en papel las fracciones sero-lipo-glicoproteicas del suero sanguíneo de 32 pacientes afectados de arteriopatía aterosclerótica y de 18 afectados de tromboangiosis.

Los autores, tras algunas consideraciones sobre el significado de las diversas modificaciones séricas halladas, subrayan la hipótesis según la cual el glicidograma reflejaría una alteración de los tejidos mesenquimatosos, en el ámbito de los cuales se desenvolverían las dos formas de arteriopatías.

### SUMMARY

The authors have determined by electrophoretic analysis the sero-lipo-glico-proteic fractions of the blood serum in 32 arteriosclerotic patients and 18 thromboangitic patients. The value of this determinations is commented.

### BIBLIOGRAFIA

1. ALTSHULER, C. y ANGEVINE, D. — "Am. J. Pathol.", 27, 141; 1951.
2. ANTONINI, F. — "Giorn. Gerontol.", 2, 647; 1954.
3. ANTONINI, F. y MININNI, G. — "Giorn. Gerontol.", 2, 649; 1954.
4. ANTONINI, F. y MININNI, G. — Congreso Soc. It. Med., Roma, 1954.
5. ANTONINI, F. y MININNI, G. — "Arch. Ist. Bioch. Ital.", 17, 2; 1955.
6. ANTONINI, F. y SALVINI, L. — Simposio sulla fisiopatologia dell'aterosclerosi, Milano 1955. Pág. 169
7. BERKMAN, J.; RIFKIN, H.; ROSS, G. — "J. Clin. Invest.", 32, 415; 1953.
8. BERNARDI, R.; BONOMO, E.; CHIRICO, M. — "La Med. Inter.", 61, 145; 1954.
9. BONO, F. y CORTINOVIS, R. — "Min. Chir.", 10, 685; 1955.
10. BONOMO, E. y CHIRICO, M. — VII Congr. Soc. It. Reumatol., Firenze 1953.
11. BOSELLI, G. — "Boll. Soc. Ital. Pat.", 4, 1; 1954-55.
12. BOSELLI, G. — "Atti Soc. Ital. Pat.", 2, 583; 1955.
13. CAGLI, V. — "Boll. Soc. Ital. Sperim.", 32, 343-346-349.
14. CHARGAFF, E. — "J. Biol. Chem.", 142, 491; 1942.
15. DE GREGORI, M. — Riunioni Med.-Chir. Interregionali, Torino, 1-9 junio 1957.
16. FABER, M. — "Arch. Pathol.", 48, 342; 1949.
17. FONTAINE, R.; MANDEL, P.; SIBILLY, A.; MONTORSI, W. — "Semaine Hôp.", 20, 161; 1953.
18. GERSH, I. — Trans II Conference on Connective Tissue, New York, 15; 1951.
19. GERSH, I. y CATCHPOLE, H. — "Am. J. Anat.", 85, 457; 1949.
20. GIANNI, A. — "Rec. Progr. Med.", 10, 275; 1951.
21. GIANNI, A. y PECCHIALI, L. — Simposio sulla fisiopatologia dell'aterosclerosi, Milano, 1955. Pág. 81.
22. GREENSPAN, E.; LEHMANN, I.; GRAFF, M.; SHOENBACH, E. — "Cancer", 4, 972; 1951.
23. MOON, H. y RINEHART, J. — "Circulation", 6, 481, 1952.
24. PEZZUOLI, G.; MONTORSI, W.; GHIRINGHELLI, C.; GALLO, G. — "Min. Cardioangiol.", 3, 234; 1955.
25. PEZZUOLI, G.; MONTORSI, W.; GHIRINGHELLI, C.; GALLO, G. — "Angiologia", 7, 54; 1955.

26. PEZZUOLI, G.; MONTORSI, W.; GHIRINGHELLI, C.; SALVANESCHI, S. — "Angiología", 7, 287; 1955.
27. PEZZUOLI, G.; MONTORSI, W.; GHIRINGHELLI, C.; SALVANESCHI, S. — "Atti. Soc. Lomb. Sci. Med. Biol.", 10, 247; 1955.
28. RINEHART, J. y GREENBERG, L. — "Arch. Pathol.", 51, 12; 1951.
29. SCALABRINO, R. y BIANCHI, G. — Arteriopatie obliteranti croniche. Scuola tip. Benedettini, Parma 1954.
30. SHETLAR, M.; BRYAN, R.; FOSTER, J.; SHETLAR, C.; EVERETT, M. — "Proc. Soc. Exper. Biol. Med.", Med., 72, 294; 1949.
31. SHETLAR, M.; FOSTER, J.; EVERETT, M. — "Proc. Exper. Biol. Med.", 67, 125; 1948.
32. TAYLOR, H. — "Am. J. Pathol.", 29, 87; 1953.
33. WINZLER, R.; DEVOR, A., MEHL, J.; SMYTH, I. — "J. Clin. Invest.", 27, 609; 1948.