

ORIGINALES

Valor de la actividad de adenosina desaminasa sérica en hepatitis agudas víricas, ictericia fisiológica del recién nacido y sangre del cordón

J. HUESO PÉREZ, J. RICO SÁNCHEZ, R. CORRAL MONFORTE,
A. ROMO CORTINA y D. PÉREZ-SANDOVAL

RESUMEN: Se valora la actividad sérica de la adenosina desaminasa (ADA) en un grupo de niños con hepatitis aguda virásica, otro con ictericia fisiológica del recién nacido (RN) y en la sangre de cordón frente a un grupo control. En la hepatitis aguda encontramos una cifra de $64,7 \pm 15,8$ U/l, frente al grupo control que es $20,7 \pm 4,6$ U/l. En la ictericia fisiológica del RN y en la sangre de cordón el valor de ADA difiere poco de los controles. Es una enzima que tiene valor en el diagnóstico de la hepatitis aguda y para seguir la evolución de la enfermedad hasta su curación. **PALABRAS CLAVE:** ADENOSINA DEAMINASA, HEPATITIS, ICTERICIA NEONATAL, RECIÉN NACIDO.

VALUE OF ACTIVITY OF SERUM ADENOSINE DEAMINASE IN VIRAL ACUTE HEPATITIS, PHYSIOLOGICAL JAUNDICE OF NEWBORNS AND CORD BLOOD. (SUMMARY): The activity of serum adenosine deaminase is evaluated in one group of children with viral acute hepatitis, in newborns with physiological jaundice, in cord blood of normal children and the mean value was compared to normal controls. We found a mean of 64.7 ± 15.8 U/l. in acute hepatitis and 20.7 ± 4.6 U/l in the normal group. The values from physiological jaundice and normal cord blood were similar to normal controls. The adenosine deaminase has an important value for the diagnosis of acute hepatitis and its follow-up. **KEY WORDS:** ADENOSINE DEAMINASE, HEPATITIS, NEONATAL JAUNDICE, NEWBORNS.

INTRODUCCIÓN

Siguiendo el estudio sobre el valor enzimático sérico en los niños y su comportamiento en las hepatopatías, valoramos en este trabajo la actividad enzimática de la adenosina desaminasa (ADA) en las hepatitis agudas virales infantiles, en relación con la ictericia fisiológica del recién nacido y en la sangre del cordón, como ya lo hicimos anteriormente con otras enzimas (1, 2) y ver su valor diagnóstico en relación con las que determinamos de forma habitual en las hepatitis de los niños.

La adenosina desaminasa (adenosina aminohidrolasa EC 3.5.3.3), reacciona específicamente con la adenosina y otros nucleósidos análogos a la misma. Esta enzima está ampliamente distribuida en el tejido animal y en la sangre de los humanos. Se ha encontrado una actividad alta en la mucosa intestinal, bazo y en menor cantidad en la musculatura del esqueleto, piel y hueso. La cifra de ADA contenida en el hígado es del 7 al 10 % de la del intestino. Está presente en el citoplasma de las células y en menor cantidad en el núcleo.

Los valores de ADA en suero se han encontrado aumentados en las hepatitis virásicas (3-7), cirrosis hepáticas y otras alteraciones del tracto biliar (8, 9); también se han estudiado en las hemopatías, entre ellas, las mononucleosis y leucemias (10-13), el líquido pleural como diagnóstico diferencial entre los exudados tuberculosos y neoplásicos (14-18), tumores (19-21). Igualmente se ha relacionado esta enzima con las inmunodeficiencias (22-24) estudiándola en los diferentes tipos de linfocitos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos los siguientes grupos de población:

a) Grupo control de 30 niños en edades de 2 a 12 años, a los que realizamos una analítica sistemática de sangre, con pruebas hepáticas, bilirrubina y proteínograma para descartar una alteración hepática aguda o crónica.

b) Un segundo grupo de 28 niños, con hepatitis aguda virásica, en su mayoría durante la primera semana de enfermedad, realizando estudios enzimáticos que seguimos hasta su curación.

c) El tercero corresponde a ictericias fisiológicas del recién nacido, con bilirrubina total entre 3 y 14 mg/dl.

d) Un cuarto grupo de 41 sangres de cordón, descartando aquéllas que tenían un hematocrito por debajo de la cifra normal o bien una bilirrubina alta.

La toma de sangre se realiza en ayunas, se deja coagular, se extrae el suero conservándolo en nevera a 4.°C, o bien a -20°C si no se realiza la determinación en las primeras 24 horas.

Antes de realizar el trabajo, hicimos un estudio sobre la actividad de ADA en suero, sangre heparinizada y con EDTA del mismo enfermo, con objeto de ver si exis-

tía pérdida de actividad de ADA en el plasma con estos anticoagulantes, comprobando que hay la misma actividad que en el suero (Tabla I), lo cual nos permite hacer la determinación de la enzima en la sangre extraída para otras constantes bioquímicas, para las cuales se usan estos anticoagulantes.

TABLA I. VALORES DE LA ACTIVIDAD DE ADENOSINA DESAMINASA EN SUERO, PLASMA-EDTA, PLASMA-HEPARINA Y SU SIGNIFICACION ESTADISTICA

	SUERO	PLASMA- EDTA	PLASMA- HEPARINA
SUERO			
n =	20		
\bar{X} =	22,65 ± 6,2		
PLASMA-EDTA			
n =	20	NS	
\bar{X} =	22,35 ± 5,5		
PLASMA-HEPARINA			
n =	20	NS	NS
\bar{X} =	22,05 ± 5,5		

NS = diferencia no significativa estadísticamente

Para la determinación de la actividad de ADA empleamos el método de GIUSTI (25), cuyo fundamento consiste en que la adenosina desaminasa, cataliza la desaminación oxidativa de la adenosina con formación de amoníaco, el cual puede ser valorado por el reactivo de BERTHELOT (hipobromito, fenol y nitroprusiato sódico), dando lugar a una coloración final azulada que sigue la ley de LAMBERT BEER. La solución de sustrato de adenosina la empleamos a una concentración 21 mMol. La lectura se realiza a 630 nm., del problema, blanco suero y estándar frente a un blanco reactivo. El resultado lo expresamos en unidades litro = μmol de NH_4 /minuto/l liberados de la adenosina a 37°C.

Para saber la reproductibilidad del método empleado, realizamos una prueba en doble ensayo (Fig. 1) de 35 niños normales, obteniendo un coeficiente de correlación entre las dos series de $r = 0,982$ ($p < 0,001$), que nos ratifica la bondad del método empleado.

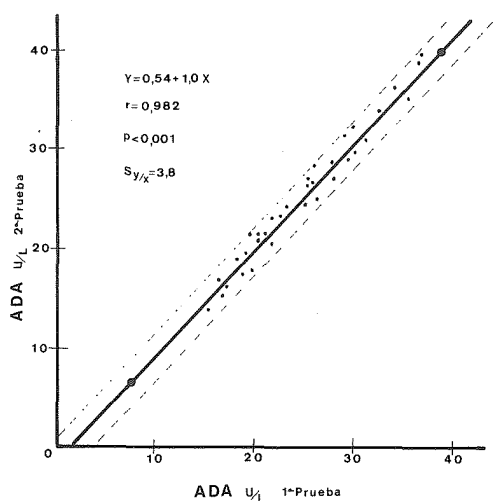


FIG. 1. Prueba de repetitividad. Correlación entre los resultados de la primera y segunda prueba

RESULTADOS

La cifra media de adenosina desaminasa en el suero de los niños del grupo del control fue de $20,7 \pm 4,6$ U/l, sin encontrar cifras muy dispares de la media normal.

En los niños con hepatitis agudas virásicas la actividad de ADA fue de $64,7 \pm 15,8$ U/l, que resulta bastante elevada sobre la cifra media de los controles, siendo aproximadamente 3 veces la normal. En la ictericia fisiológica del recién nacido, los valores medios de ADA fueron $25,3 \pm 3,5$ U/l, que se distancia muy poco de los valores de los controles. Por el contrario en la sangre del cordón, la cifra está por debajo de la normal, $18,2 \pm 3,1$ U/l.

En la Figura 2 se aprecian con claridad los valores de actividad de esta enzima (ADA) en los cuatro grupos estudiados, resaltando las cifras de los niños con hepatitis aguda virásica sobre los otros tres grupos.

En la Tabla II estudiamos el coeficiente de correlación de las cifras de adenosina desaminasa en los dos grupos de niños y

TABLA II. COEFICIENTE DE CORRELACION ENTRE LOS VALORES DE ACTIVIDADES DE LA ADENOSINA DESAMINASA EN LAS HEPATITIS AGUDAS VIRASICAS, ICTERICIA FISIOLÓGICA DEL RECIEN NACIDO Y SANGRE DE CORDON FRENTE A SANGRE CONTROL

	Controles	Hepatitis aguda virásica	Ictericia fisiológica del recién nacido	Sangre de cordón
	$n = 30$	$n = 24$	$n = 20$	$n = 41$
	$\bar{X} = 20,7 \pm 4,6$	$\bar{X} = 64,7 \pm 15,8$	$\bar{X} = 25,3 \pm 3,6$	$\bar{X} = 18,2 \pm 3,1$
Controles				
Hepatitis aguda virásica	$p < 0,001$			
Ictericia fisiológica del recién nacido	$p < 0,001$	$p < 0,001$		
Sangre de cordón	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	

sangre de cordón frente a los controles y entre sí, encontrando que existe buen coeficiente entre las hepatitis agudas virásicas y la ictericia fisiológica del recién nacido con los controles ($p < 0,001$). Igualmente existe correlación de la sangre del cordón con las hepatitis agudas víricas, la ictericia fisiológica del recién nacido y con los controles, si bien esta última en menor proporción.

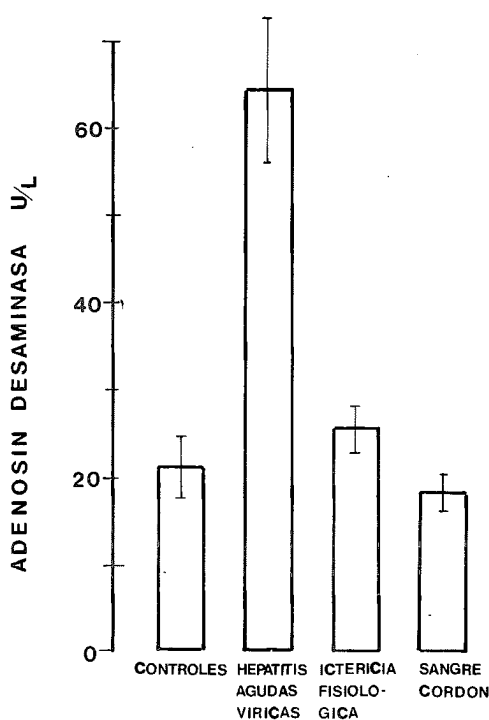


FIG. 2. Valor medio y desviación estándar de la actividad de adenosina desaminasa en hepatitis aguda vírica, ictericia fisiológica del recién nacido y sangre del cordón frente a los controles

COMENTARIOS

Los valores de ADA encontramos en el grupo de niños control en edades de 2 a 12 años fue de $20,7 \pm 4,6$ U/L, que coincide con los de ELLIS y col. (7), que vieron

valores de 0-33 y se diferencian algo de las de GOLDBER (4) y KOEHLER (3), que encuentran valores de 0-50 y $11,3 \pm 3,6$ unidades respectivamente. Estas diferencias de valores de normalidad suelen ser debidas al cambio de condiciones experimentales en el método y a distintas concentraciones del sustrato empleado.

En las hepatitis agudas virásicas se obtienen unos valores de actividad de ADA en suero de $64,7 \pm 15,8$ U/L, que representan aproximadamente tres veces los normales, coincidiendo con las cifras encontradas por otros autores (4-6), que igualmente ven siempre cifras elevadas en las hepatitis agudas. Así ELLIS y col. (7) que estudian 31 casos de hepatitis virales, encuentran cifras de ADA hasta 96 unidades, aproximadamente tres veces la normal, valores muy semejantes a los encontrados por nosotros.

En nuestros casos de hepatitis infantiles vimos muchos en fase anictérica. No hemos observado relación alguna entre la bilirrubina sérica y la cifra de actividad de la enzima, ya que la cifra de ADA se eleva indistintamente tanto en niños ictericos como en anictéricos. La cifra más elevada de ADA (140 U/L) la vimos en un niño con una bilirrubina total de 1,0 mg/dl.

RACZYNSKA y col. (8) observaron un aumento de la actividad de ADA en el período de recidiva clínica en un caso de cirrosis hepática, lo cual coincide con lo observado por nosotros en otra enzima, la guanosina desaminasa (2) que valora la función hepática.

El comportamiento de la ADA en la evolución de las hepatitis agudas virásicas, es parecido al de otras enzimas estudiadas, desciende la tercera semana a la mitad de la cifra inicial y al mes y medio se encuentra muy cerca de la cifra normal (Fig. 3), evolucionando durante el período agudo de forma parecida a las transaminasas

(Fig. 4), que habitualmente se emplean en el diagnóstico y evolución de las hepatitis agudas víricas infantiles, como prueba de laboratorio más precoz y precisa en la mayoría de las Clínicas Pediátricas.

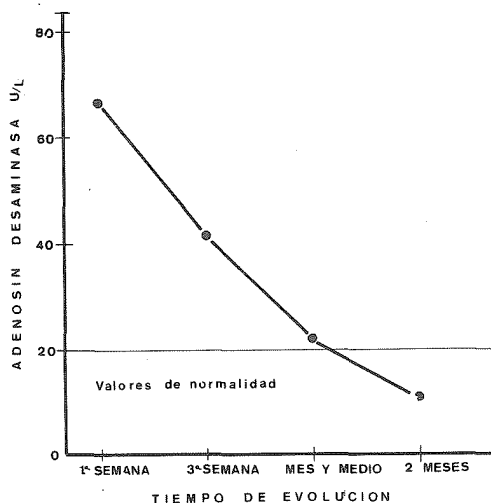


FIG. 3. Respuesta que sigue la adenosina desaminasa durante el período de evolución de las hepatitis agudas

En la ictericia fisiológica del recién nacido la actividad de ADA es ligeramente superior a los controles. No parece que influya la cifra de bilirrubina sérica, ni la ligera insuficiencia hepática, que suele aparecer en estos casos. En el grupo de sangres de cordón la cifra de ADA está ligeramente por debajo de los controles,

puediendo tener influencia el valor hematocrito y la cifra de hemoglobina.

Creemos que el estudio de la actividad de adenosina desaminasa es una prueba de función hepática más en el diagnóstico

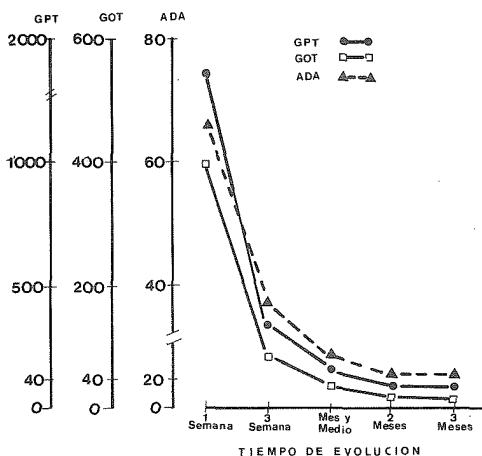


FIG. 4. Respuesta de la adenosina desaminasa y transaminasas en un caso de hepatitis aguda con evolución normal

diferencial de las enfermedades del hígado, resultando de gran valor como ayuda diagnóstica de las hepatitis agudas y para seguir la evolución durante el curso de la enfermedad. La determinación es sencilla y asequible al laboratorio hospitalario.

BIBLIOGRAFIA

1. HUESO PÉREZ, J.; RICO SÁNCHEZ, J.; VALENTÍN SALINAS, C.; PÉREZ-SANDOVAL, D.: *Alteraciones de la N-acetil-beta-glucosaminidasa sérica en las hepatitis agudas infantiles y en la ictericia fisiológica del recién nacido*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatría, 1985; XXVI: 261-267.
2. RICO SÁNCHEZ, J.; HUESO PÉREZ, J.; VALENTÍN SALINAS, C.; PÉREZ SANDOVAL, D.: *Estudio de la guanosin desaminasa sérica en hepatitis agudas víricas infantiles, ictericia fisiológica del recién nacido y sangre de cordón*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatría, 1986; XXVII: 37-42.
3. KOEHLER, L. H.; BENZ, E. J.: *Serum adenosine deaminase: Methodology and clinical applications*. Clin. Chem. 1962; 8: 133-140.

4. GOLDBERG, D. M.: *Serum adenosine deaminase in the differential diagnosis of jaundice*. Br. Med. J. 1965; 1: 353-355.
5. GOLDBERG, D. M.; FLETCHER, M. J.; WATTS, C.: *Serum adenosine deaminase activity in hepatic disease*. Clin. Chim. Acta. 1966; 14: 720-728.
6. KRAWCZYNSKY, J.; RACZYNSKA, J.; JONAS, J.; WENCEL, J.; LLOWIECKA, K.: *The activity of adenosine deaminase in the blood serum of viral hepatitis patients*. Clin. Chim. Acta. 1965; 11: 227-232.
7. ELLIS, G.; GOLDBERG, D. M.; SPOONER, R. J.; WARD, A. M.: *Serum enzyme test in diseases of liver and biliary tree*. Am. J. Clin. Pathol. 1978; 70: 248-258.
8. RACZYNSKA, J.; JONAS, J.; KRAWCZYNSKI, J.: *Diagnostic value of adenosine deaminase in some liver diseases*. Clin. Chim. Acta. 1966; 13: 151-154.
9. GOLDBERG, D. M.; ELLIS, G.; WARD, A. M.; A *diagnosis trial for portal cirrhosis*. Clin. Chim. Acta. 1976; 72: 379-382.
10. MEYER, J.; NYCAGARD, P.: *Adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase level in acute myeloblastic leukemia cells. Relationship to diagnosis and clinical*. Leuk Res. 1979; 4: 211-216.
11. DREXLER, H. G.; GAIDICKE, G.; MINOWADA, J.: *Biochemical enzyme analysis in acute leukemia*. J. Clin. Pathol. 1985; 38: 117-127.
12. MORISAKI, T.; FUJISI, H.; MIWA, S.: *Adenosine deaminase (ADA) in leukemia*. Clinical value of plasma ADA activity and characterization of leukemia cell ADA. Am. J. Hematol. 1985; 19: 37-45.
13. SMYTH, J. F.; HARRAP, K. R.: *Adenosine deaminase activity in leukemia*. Br. J. Cancer. 1985; 31: 544-549.
14. OCAÑA, S.; MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, J.; SEGURA, M. R.; FERNÁNDEZ DE SEVILLA, T.; CAPDEVILLA, J. A.: *Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions: test for diagnosis of tuberculosis pleural fluid*. Chest. 1983; 84: 51-53.
15. PETTERSON, T.; OJALA, K.; WEBER, T. H.: *Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions*. Acta Med. Scand. 1984; 215: 299-304.
16. SLAATAS, E. H.; ASBERG, E. G.; VAN KEIMPEMA, A. R.; KRUIJSWIJK, H.: *A continuous method for the estimation of adenosine deaminase catalytic concentration in pleural effusions with a Hitachi 705 discrete analyser*. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1985; 23: 677-682.
17. ORTOS COSTA, J.; CARDONA IGUACEN, M. J.; FUENTES ARDERIN, J.; RODRÍGUEZ SANCHÓN, B.: *Valor discriminante óptimo de la adenosina deaminasa en líquido pleural para el diagnóstico de la tuberculosis*. Química Clínica. 1986; 4: 189-191.
18. BLANCO, F.; GÓMEZ, J. A.; PÉREZ, A.; MAYO, S. M.; PÉREZ, C.; RUBIO, J.: *Value of adenosine deaminase (ADA). Determination in the diagnosis of tuberculous pleural effusions (TPE)*. Rev. Soc. Esp. Química Clínica. 1986; 5: 203 (Resumen al V Congreso).
19. FORMEISTER, J. F.; TRISCH, G. L.: *Adenosine deaminase levels in blood type A patients with metastatic tumor*. Surgery. 1976; 79: 111-117.
20. GAN, T. E.; FINCA, P. D.; BROMLEY, L.: *Pyridine and purine activities in non-Hodgkin's lymphoma. Correlation with histological and survival*. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1984; 20: 361-368.
21. MEJER, J.; HORBOV, S.; NYGAARD, P.: *Purine metabolizing enzymes in lymphocytes from patients with solid tumors*. Acta Med. Scand. 1984; 215: 5-11.
22. GIBLETT, E. R.; ANDERSON, J. E.; COHEN, F.; POLLARA, B.; MEUWISSEN, H. J.: *Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity*. Lancet. 1972; 2: 1.067-1.069.
23. DISSING, J.; KNUDSEN, B. B.: *Adenosine deaminase deficiency and combined immunodeficiency syndrome*. Lancet. 1972; 2: 1.316-1.318.
24. POLMAR, S. H.: *Metabolic aspects of immunodeficiency disease*. Sem. Hematol. 1980; 17: 30-43.
25. GIUSTI, G.: *Adenosine deaminase*. En BERGMAYER, H. U. ed. *Methods of enzymatic analysis*. Nueva York. Academic Press Inc. 1974: 1.092-1.099.