

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

## Determinación de los niveles de transferrina sérica en niños recién nacidos y en niños con síndrome de malabsorción intestinal

Por:

CARLOS A. GARCIA SANTANA\*, HILDA PAUSTE RUIZ\*, YAMIL PORRO\*\*, MARTA MOROÑO\*\*, BLANCA R. MANZANO\*\*\*, y JUANA DELGADO\*\*\*\*

García Santana, C. A. y otros. *Determinación de los niveles de transferrina sérica en niños recién nacidos y en niños con síndrome de malabsorción intestinal*. Rev Cub Ped 53: 2, 1981.

El presente trabajo señala algunas de las características de la transferrina sérica (TS). Se estudiaron los niveles de TS en 29 niños con síndrome de malabsorción y en 43 niños en el momento de su nacimiento. Se encontró aumentada la TS en ambos grupos con respecto a los valores de la población de niños normales.

### INTRODUCCION

A partir del momento en que se relacionó la transferrina con la proteína sérica capaz de unirse al hierro, se han realizado muchos estudios alrededor de esta proteína, que han ayudado a comprender aunque no del todo aún, la función biológica que tiene la transferrina.

La transferrina tiene un peso molecular en el humano de alrededor de 77 000. Está constituida por una cadena polipeptídica con dos grupos terminales de ácido siálico que están sobre dos cadenas idénticas heterosacáridas.<sup>1</sup> Se sintetiza

en varios tejidos del organismo y principalmente en el hígado.<sup>2</sup>

La transferrina es capaz de transportar dos átomos de hierro. La pérdida de esto modifica su estructura terciaria y altera sus propiedades antigénicas. Este transporte permite que las necesidades de hierro en cualquier parte del organismo se satisfagan. Se ha señalado que la transferrina actúa como una sustancia amortiguadora que minimiza efectivamente los cambios de la actividad del Fe<sup>3+</sup> en el plasma.<sup>3</sup> No se conocen los mecanismos que tienen las células para obtener el hierro de la transferrina.

La transferrina no solamente tiene la función pasiva de transportar el hierro, ya que se ha visto que tiene propiedades bacteriostáticas.<sup>4</sup> También se ha señalado variaciones en su concentración en niños con desnutrición proteico-calórica,<sup>5,6</sup> en la hepatitis infecciosa,<sup>7</sup> en las anemias ferriprivas, en la deshidrata-

\* Médico especialista en inmunología CENIC.

\*\* Médico especialista en pediatría, Hospital "W. Soler".

\*\*\* Especialista en ginecología. Hospital "R. González Coro".

\*\*\*\* Técnica en anatomía patológica e inmunología. Hospital militar "Dr. Carlos J. Finlay".

ción<sup>8</sup> y en el embarazo.<sup>3</sup> En algunas de estas situaciones, la determinación de la concentración sérica de transferrina tiene un valor pronóstico.<sup>7,9,10</sup>

Como se ha podido observar la transferrina tiene un valor clínico considerable, lo que nos motivó a estudiar el comportamiento de esta proteína en niños con síndrome de malabsorción intestinal y en un grupo de niños recién nacidos, ya que no tenemos referencias de la relación que tiene la transferrina con el síndrome de malabsorción ni de los niveles de esta proteína en los niños recién nacidos de nuestra población.

#### MATERIAL Y METODO

**Niños recién nacidos:** se tomaron al azar muestras de sangre del cordón umbilical de 43 niños en el momento del parto en el hospital ginecobstétrico "Ramón González Coro". Se dejaron coagular para obtener el suero. Cada muestra se guardó a -20°C hasta el momento de su utilización.

**Niños con síndrome de malabsorción intestinal:** se estudiaron 29 niños con síndrome de malabsorción intestinal, los cuales fueron diagnosticados en la sala de nutrición del hospital "William Soler", por personal médico especializado, teniendo en cuenta el cuadro clínico, las pruebas de lipíodol, la prueba de la D-xilosa y la biopsia intestinal. Estas pruebas se indicaron indistintamente en cada paciente de acuerdo con las necesidades de su estudio.

**Purificación de transferrina:** se purificó la transferrina a partir de un *pool* de suero humano obtenido en el Banco de Sangre. Brevemente se siguieron estos pasos: se precipitó con rivanol y posteriormente con sulfato de amonio, después se fraccionó en CM-celulosa y DEAE-celulosa y finalmente en Sephadex G-150.<sup>11,12</sup> Se comprobó la pureza de la transferrina obtenida por inmunoelectroforesis e inmunodifusión radial. La concentración se determinó por densidad óptica a 280 nm.<sup>13</sup> Se obtuvo el antisuero específico inmunizando una cabra

subcutáneamente con la proteína en adyuvante completo de Freund.

**Preparación del patrón primario y secundario de transferrina:** se utilizó como patrón primario diferentes diluciones con concentración conocida de la transferrina purificada. El patrón secundario se hizo con un *pool* de sangre fresca de donantes de sangre normales, como hemos descrito anteriormente.<sup>14</sup> Se hicieron varias diluciones y se les determinó la concentración de transferrina a partir del patrón primario utilizando la técnica de la inmunodifusión radial. Se escogieron cinco diluciones del patrón secundario para la determinación de transferrina.

**Determinación de la transferrina:** se utilizó la técnica descrita por Mancini *et al.*<sup>15</sup> Se utilizaron placas de vidrio de 9,2 x 11,9 cm, en las cuales se vertió 16 ml de la solución agar-antisuero. El agar se diluyó al 1,5% de concentración final en amortiguador veronal-HCL, pH 8,6. El antisuero se diluyó 1:8 en el mismo amortiguador. Cada una de las muestras se diluyó 1:3 y se hicieron por duplicado.

Cada placa llevó las cinco diluciones por duplicado del patrón secundario. Las placas se dejaron difundir a 4°C durante 48 horas. Se lavaron extensamente en salina para posteriormente secarse y teñirse. Se midieron los diámetros de cada determinación en un lector de microfilmes.

Para el análisis estadístico de los resultados y el cálculo de las concentraciones se tuvo en cuenta la distribución de lognormal.<sup>16</sup> Los valores de transferrina sérica de los niños normales (no recién nacidos) fueron obtenidos en nuestro laboratorio en un estudio realizado que tomó parte del programa de determinación de parámetros bioquímicos normales en coordinación con otros organismos.<sup>17</sup>

La determinación del hierro sérico, la capacidad total de hierro que se une a la proteína, la capacidad adicional de hierro que es capaz de unirse a la trans-

ferrina no saturada y el porcentaje de saturación de la transferrina por el hierro, se realizó mediante un juego de radioinmunoensayo con Fe<sup>59</sup> (RIA Products, Inc.). Este estudio se realizó limitadamente y por ello hicimos dos grupos: uno de cuatro niños, los cuales tenían los valores más elevados de transferrina sérica, y otro, de cuatro niños, con los valores más bajos. En ambos grupos se incluyeron dos niños con síndrome de malabsorción intestinal y dos niños recién nacidos.

#### RESULTADOS

Los resultados obtenidos se resumen en el cuadro I. Los valores de transferrina se expresan en mg/dl. Los recién nacidos y los niños con síndrome de malabsorción intestinal tienen concentraciones significativamente más altas que los niños normales previamente estudiados. Dentro del grupo de niños recién

nacidos solamente tres nacieron con bajo peso y sus concentraciones de transferrina estaban dentro del rango de su grupo.

En el cuadro II se muestran los resultados obtenidos del estudio relacionado con el hierro sérico. Los valores se expresan en mg/dl.

#### DISCUSION

Se ha informado que los niveles séricos de transferrina varían en las desnutriciones proteico-calóricas como son, el kwashiorkor, el marasmo y sus formas intermedias.<sup>10</sup> Se ha comprobado que esta proteína tiene un valor pronóstico en estas enfermedades, así por ejemplo, cuando los niveles séricos de transferrina se encuentran alrededor de 45 mg/dl, la desnutrición es grave y cuando se encuentran alrededor de 30 mg/dl el pronóstico es grave, y además en clasifi-

CUADRO I

	$\bar{X}$	$\bar{X} + 2DS$	$\bar{X} - 2DS$	p
Niños recién nacidos	435	673	281	< 0,01
Niños con síndrome de malabsorción	410	749	225	< 0,01
Niños normales*	260	340	200	

\* Estos resultados fueron obtenidos en nuestro laboratorio de muestras que tomaron parte del programa de determinación de parámetros bioquímicos normales que se realizó en el CNIC en coordinación con otros organismos.

CUADRO II

		CAHU*	CTHU**	Fe sérico	% Saturación
Niños con transferrina baja	$\bar{X}$	216	518	302	59
	DS	118	105	79	19
Niños con transferrina elevada	$\bar{X}$	283	407	124	35
	DS	160	122	55	25
p	—	ns	ns	< 0,01	ns
Concentraciones normales		140-332	245-412	51-160	

\* CAHU: Capacidad adicional de hierro capaz de unirse a la transferrina.

\*\* CTHU: Capacidad total de hierro unido a la transferrina.

cados con desnutrición moderada y que tenían niveles de transferrina sérica por debajo de 40 mg/dl se vio que estos casos posteriormente fallecieron. Por otro lado un incremento de la concentración de transferrina sérica durante el tratamiento de los niños desnutridos, significó un buen pronóstico.<sup>15</sup>

La relación que tienen los niveles séricos de transferrina y el hierro sérico es un aspecto que se ha estudiado en las anemias. Se ha indicado que cuando los niveles de hierro sérico se encuentran bajos, la concentración de transferrina sérica es alta.<sup>10,11</sup> Los mecanismos por los cuales se producen estas variaciones de la concentración de transferrinas no se conocen;<sup>10</sup> sin embargo, se conoce que el recambio de la transferrina sérica es independiente de la concentración que esta proteína tenga en el suero.<sup>6</sup>

En nuestro estudio encontramos que los niveles de transferrina sérica en los niños con síndrome de malabsorción y en los niños recién nacidos, están elevados con respecto a la concentración que tienen los niños normales. No creemos que estos resultados estén relacionados con el estado nutricional de estos niños, porque todos los niños recién nacidos, con excepción de tres, tuvieron

su peso y sus parámetros antropométricos normales y presentaron un buen estado de salud, y de los niños con síndrome de malabsorción intestinal, ninguno tenía una relación peso/edad inferior al 80% que es cuando comienza a alterarse la concentración de transferrina en los niños desnutridos.<sup>10</sup> Además, como señalábamos anteriormente, en la desnutrición la transferrina disminuye. De las determinaciones efectuadas con relación al hierro sérico (cuadro II) el único parámetro que muestra diferencias significativas es el nivel de hierro sérico, donde los niños que tienen niveles de transferrina altos, su hierro sérico es bajo, hecho éste que corrobora lo planteado en la literatura<sup>6,10,20</sup> a pesar de lo limitado de las muestras. Por esta razón planteamos que el cambio de la concentración de transferrina sérica de los niños estudiados está relacionado con la concentración de hierro sérico. Hay que destacar que cuando los niveles de hierro sérico son bajos, la respuesta inmune humoral y celular se deprime.<sup>21,22</sup>

#### Agradecimiento

Agradecemos la ayuda brindada por la compañera técnica Isabel C. Pérez, en su labor en la recolección de las muestras, y a la Licenciada Ana María Vázquez por su cooperación en el procesamiento estadístico de los datos.

#### SUMMARY

García Santana, C. A. et al. *Determination of serum transferrin levels in newborns and in children with intestinal malabsorption syndrome.* Rev Cub Ped 53: 2, 1981.

The present study points out some of the serum transferrin (ST) characteristics. ST levels in 29 children with malabsorption syndrome and in 43 newborns were studied. Increased ST levels for both groups according to normal children population values was found.

#### RÉSUMÉ

García Santana, C. A. et al. *Détermination des taux de transferrine sérique chez des nouveau-nés et chez des enfants ayant le syndrome de malabsorption intestinale.* Rev Cub Ped 53: 2, 1981.

Les auteurs signalent certaines des caractéristiques de la transferrine sériques (TS). Ils ont étudié les taux de TS chez 29 enfants ayant le syndrome de malabsorption et chez 43 enfants à la naissance. Il a été constaté une augmentation du taux de TS dans les deux groupes par rapport aux valeurs de la population d'enfants normaux.

## РЕЗЮМЕ

Гарсия Сантана, К.А. и др. Определение уровней серического трансферина у новорождённых детей и у детей с синдромом плохой кишечной абсорбции. Rev Cub Ped 53: 2, 1981.

В настоящей работе указываются различные характеристики серического трансферина (ТС). Были проведены исследования уровней ТС у 29 детей с синдромом плохой абсорбции и у 43 детей в момент их рождения. Повышенный ТС был обнаружен в обеих группах в отношении со значениями у нормального детского населения.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brown, E. B. Iron metabolism. CIBA foundation Symposium (New Series 51). P. 125. Elsevier Publishing Co. Excerpta Medica. North. Holland, Amsterdam, Oxford, New York, 1977.
2. Schultze, H. E.; J. F. Heremans. Molecular biology of human proteins. P. 348. Elsevier Publishing Co., Amsterdam, London, New York, 1966.
3. Laurell, C. B. The plasma proteins. Vol. I. P. 349, Ed. Frank W. Patnam, Academic Press. NY-London, 1960.
4. Fletcher, J. The effect of iron and transferrin on the killing of E. coli in fresh serum. Immunol 20: 493, 1971.
5. Gabr, M. et al. Serum transferrin in Kwashiorkor. J Trop Med Hyg 74: 216, 1971.
6. Stephens, A. J. H. A points system, using clinical and biochemical parameters to identify malignant Kwashiorkor. Ann Trop Med Parasitol 68: 453, 1974.
7. Tryshkova, L. O.; A. O. Blandszevilch. Ceruloplasmin activity and latent saturation of transferrin with iron in infectious hepatitis in children. Pediatr Arush Hirtzl 33: 6-8, 1972.
8. Mosawe, A. E. J.; J. Rwabwogo-Atenyi. Serum protein and transferrin determinations to distinguish Kwashiorkor from iron deficiency anaemia. Arch Dis Childh 48: 927, 1973.
9. McFarlane, M. et al. Immunity, transferrin and survival in Kwashiorkor. Br. Med J IV: 268, 1970.
10. Reeds, P. J.; A. O. Laditan. Serum albumin and transferrin in protein-energy malnutrition, their use in the assessment of marginal undernutrition and the prognosis of severe undernutrition. Br J Nutr 36: 255, 1976.
11. Nagler, A. L. et al. Improved isolation of purified siderophilin from individual sera. Proc Soc Exptl Biol Med 111: 746, 1962.
12. Shultze, H. E.; J. F. Heremans. Molecular biology of human proteins. P. 213. Elsevier Publishing Co., Amsterdam, London, New York, 1966.
13. Oriol, R.; R. Binaghi. Préparation d'anticorps monospécifiques anti-immunoglobulines. Ann Inst Pasteur 114: 713, 1968.
14. Fernández Yero, J. L.; C. A. García Santana. Ajuste del método de inmunodifusión radial y preparación de un suero de referencia. Rev. CENIC 9: 1, 1978.
15. Mancini, G. et al. Immunochemical quantitation of antigens of single radial immunodiffusion. Immunochem 2: 235, 1965.
16. Weeke, B.; P. A. Kasilnikoff. The concentration of 21 serum proteins in normal children and adults. Acta Med Scand 192: 149, 1972.
17. Hermelo Treche, M. y otros. Rango de valores normales de algunos parámetros bioquímicos en niños de 0-60 meses de edad. Rev Cub Ped 49: 129, 1977.
18. McFarlane, H. et al. Biochemical assessment of protein caloric malnutrition. Lancet I. 392, 1969.
19. Zawodzki, Z. A.; G. A. Edwards. Pseudoparaproteinemia due to hypertransferrinemia. Am J Clin Pathol 54: 802, 1970.
20. Schultze, H. E.; J. F. Heremans. Molecular biology of human proteins. P. 484. Elsevier

Publishing Co., Amsterdam, London, New York, 1966.

21. *Chandra, R. K. et al.* Iron status, immune response and susceptibility to infection. *Iron Metabolism*, P. 249. Ciba Foundation Symposium (New series 51). Elsevier/Ex-

cerpta Medica. North Holland. Amsterdam, Oxford, New York, 1977.

22. *Sawitsky, B. et al.* Lymphocyte response to phytomitogens in iron deficiency. *Am J Med Sci* 272: 153, 1976.

Recibido: agosto 27, 1980.

Aprobado: octubre 31, 1980.

Dr. *Carlos A. García Santana*  
Czda. del Cerro No. 1655, Apto. 3.  
e/ La Rosa y Lombillo.  
Cerro, Ciudad de La Habana.