

Fosfatasa alcalina ósea sérica elevada no mediada por metástasis en un paciente con cáncer renal

Sergio Carlos Kolinski y Luisa Plantalech

RESUMEN

Presentamos un paciente de 63 años con cáncer renal y aumento de fosfatasa alcalina sérica de tipo óseo de acuerdo con su reactividad con anticuerpos monoclonales específicos. Se descartaron las causas conocidas de aumento de la isoenzima, incluyendo metástasis óseas. Los niveles enzimáticos cayeron abruptamente con la remoción del tumor, por lo que consideramos a este último como su origen. Diversas isoenzimas de fosfatasa alcalina pueden ser producidas y secretadas por tumores como manifestación paraneoplásica. El conocimiento de esto puede, en ocasiones, orientarnos hacia la presencia de una neoplasia oculta. Además, los cambios en los niveles séricos de esas isoenzimas pueden ser indicadores de respuesta al tratamiento o de recidiva tumoral.

Palabras clave: fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina ósea, carcinoma de células renales

ELEVATED BONE ALKALINE PHOSPHATASE NOT MEDIATED BY METASTASIS IN A PATIENT WITH RENAL CANCER ABSTRACT

A 63-year old man was seen in the outpatient clinic because of renal cancer and elevation in bone alkaline phosphatase measured by monoclonal antibodies assay. Known causes of bone isoenzyme augmentation, including bone metastases, were ruled out. The tumoral origin of the isoenzyme was diagnosed because after removal of the tumor the enzymatic levels fell sharply. Several alkaline phosphatase isoenzymes can be produced and secreted by tumors as a paraneoplastic manifestation and their elevation could be a manifestation of an occult neoplasia. Furthermore the monitoring of their blood levels can be useful means of treatment response and a tool to monitoring recurrence if a sharp decrease after removal of the tumor is observed.

Key words: alkaline phosphatase, bone alkaline phosphatase, renal cell carcinoma

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2017; 37(2): 63-67.

CASO CLÍNICO

Se presenta un paciente varón, mecánico de autos, a quien en septiembre de 2009 (a los 63 años) se le detectó en un control de salud una fosfatasa alcalina total (FALt) elevada de 149 UI/L (vn 40-100 UI/L). Tenía antecedentes de hipertensión arterial e hipercolesterolemia, medicado con atenolol y simvastatina sin otras patologías destacables. El resto del hepatograma y demás análisis fueron normales. El paciente estaba asintomático. Tres meses después el valor de la FALt ascendió a 169 UI/L con gamma glutamil transpeptidasa y 5'-nucleotidasa normales y una fosfatasa alcalina ósea (FAO) de 33,45 µg/L (vn 3,7-20,9 µg/L). Se le solicitaron nuevos análisis, radiografías y centellograma óseo que el paciente no hizo; volvió a la consulta recién un año después. Seguía asintomático. En ese momento (febrero de 2011), la FALt era de 297 UI/L y la FAO de 108,7 µg/L. La PTH intacta, calcio, fósforo y 25-HO-

vitamina D en sangre y el N-telopéptido en orina fueron normales así como también el hemograma, el hepatograma (con excepción de la FALt), la creatinina y la TSH ultrasensible. Las radiografías de fémur, cráneo y pelvis no mostraron alteraciones. El centellograma óseo evidenció una "hiperfijación del radiotrazador en el ilíaco derecho, de aspecto inflamatorio inespecífico". Una tomografía computarizada (TC) de pelvis, en concordancia con lo anterior, mostró una "imagen osteoblástica de límites mal definidos a nivel del hueso ilíaco derecho" por lo que se decidió hacer una biopsia ósea, la que informó "hueso con marcados signos de remodelación, que podrían vincularse a enfermedad de Paget. Sin evidencias de células epiteliales atípicas". Sobre la base de este hallazgo se realizó una infusión de ácido zoledrónico en noviembre de 2011 pero no hubo respuesta; por el contrario, cuatro meses después la FALt y la FAO se incrementaron a 732 UI/L y 300 µg/L, respectivamente. En ese momento, el paciente tenía una anemia leve con hematocrito de 35,2%, una VSG de 59 mm y seguía asintomático, trabajando. Ante la posibilidad de una osteomalacia de causa rara se le realizó, a través de una nueva biopsia ósea, una histomorfometría ósea, estudio que resultó normal.

Recibido: 1/03/17

Aceptado: 27/03/17

Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria (S.C.K.). Sección Osteopatías Metabólicas (L.P.). Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
Correspondencia: sergio.kolinski@hospitalitaliano.org.ar

En agosto de 2012 consultó por aumento de tamaño de la bolsa escrotal del lado izquierdo de varios meses de evolución, por lo que se le pidió una ecografía y después una TC abdominal que informó: “Tumor renal izquierdo que compromete tercio medio y superior, de 106 × 100 × 172 mm. Trombosis tumoral de vena renal hasta VCI. Dilatación de vena gonadal. Sin metástasis en hígado” (Fig. 1). Una TC de tórax y un nuevo centellograma óseo no mostraron metástasis ni en pulmón ni en hueso, respectivamente.

En diciembre de 2012 se le realizó una nefrectomía radical con trombectomía. La anatomía patológica informó: “Carcinoma de células renales, variedad células claras (Grado de Fuhrman IV)”.

El valor preoperatorio de FALt llegó a 909 UI/L, mientras que dos meses después de la cirugía había descendido a 134 UI/L. No se volvió a determinar la isoenzima ósea luego de la nefrectomía.

Evolución posterior: en julio de 2013 se detectaron, a través de TC, metástasis en hígado, pulmón, bazo y peritoneo con un nuevo aumento de FALt (769 UI/L) pese a lo cual el paciente seguía haciendo vida normal. Se le indicó sunitinib pero, en enero de 2015, por crecimiento de las imágenes tomográficas se le cambió la medicación a everolimus. Evolucionó con lenta progresión de las lesiones en hígado, peritoneo y bazo. En cambio, las pulmonares involucionaron. No se documentaron metástasis óseas en los centellogramas seriados. Actualmente (diciembre de 2016) sigue con everolimus, en relativo buen estado ge-

neral, recibiendo eritropoyetina por anemia y con valores de FALt entre 200-300 UI/L.

COMENTARIO

Las fosfatasa alcalinas son un grupo de enzimas, ampliamente distribuidas, que catalizan la hidrólisis de ésteres fosfóricos liberando fosfato inorgánico. Su estructura es glucoproteica y se encuentran ligadas a las membranas celulares. La denominación de “alcalinas” se debe a que su actividad máxima ocurre a pH 9-10, valor al cual, sin embargo, no se llega en condiciones fisiológicas.

Se conocen tres genes vinculados con las fosfatasa alcalinas. Uno de ellos codifica las isoenzimas hepática, ósea, renal y placentaria del primer trimestre, las que, por lo tanto, tienen la misma secuencia de aminoácidos (estructura primaria). Se diferencian en el componente glucídico, particularmente en el contenido de ácido siálico, lo que determina las distintas propiedades fisicoquímicas y antigénicas de cada una. Otros dos genes codifican, respectivamente, las isoenzimas intestinal y placentaria del tercer trimestre.

La exacta función de las fosfatasa alcalinas no es del todo conocida. A nivel de los epitelios del canalículo biliar, intestino y riñón intervendrían en procesos de transporte de membrana. En los osteoblastos participan del proceso de calcificación del osteoide y su aumento es indicador de actividad osteoblástica (formación de hueso). En suero, más allá de servir como elemento diagnóstico, no cumplen ninguna función.

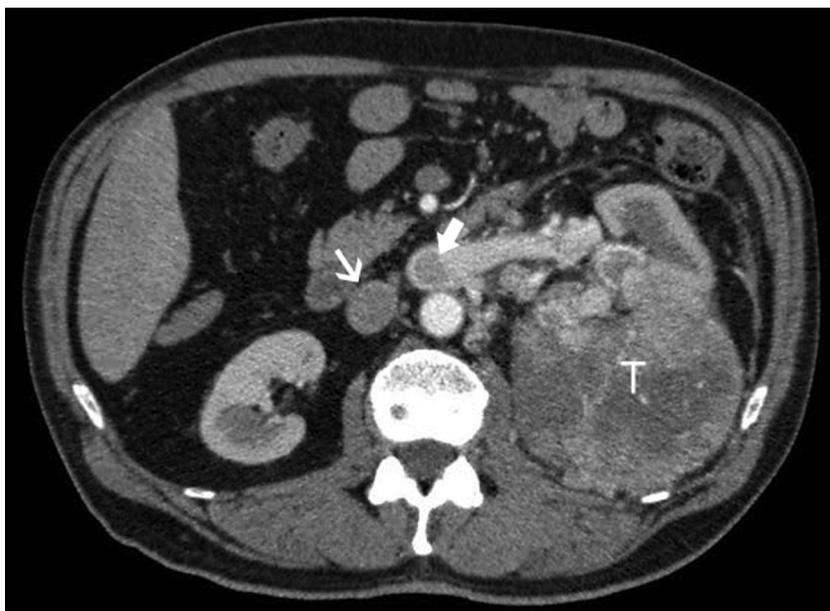


Figura 1. Tomografía computarizada preoperatoria de abdomen con contraste endovenoso (fase arterial). Se identifica un voluminoso tumor renal izquierdo (T) con trombosis tumoral de la vena renal izquierda (flecha gruesa) y de la vena cava inferior (flecha fina).

En adultos, las isoenzimas hepática y ósea representan, por lo general, el 100% de la actividad de FALt, con predominio de la primera. Sin embargo, en individuos con grupos sanguíneos O y B y que, además, son secretores de estos antígenos, se puede encontrar un 10-20% de contribución de la isoenzima intestinal. La isoenzima renal nunca aparece en el suero de personas sanas. En niños y adolescentes, debido al crecimiento, predomina la isoenzima ósea, mientras que en el tercer trimestre del embarazo cobra importancia la isoenzima placentaria.

Para evaluar el origen de un aumento de FALt nos valemos de diferentes métodos: 1) determinación de gamma glutamil transpeptidasa y 5'-nucleotidasa, que son enzimas que se encuentran en muchos tejidos pero solo aumentan en suero cuando hay patología hepatobiliar, en forma paralela a la isoenzima hepática. Por lo tanto, valores normales de estas enzimas orientan hacia el origen óseo de un aumento de fosfatasa alcalina; 2) determinación de FAO por medio de anticuerpos monoclonales murinos específicos. En nuestro hospital se utiliza el inmunoensayo Access Ostase® (valores normales: 3,7-20,9 µg/L). Hay que tener en cuenta que la especificidad no es del 100% y que hay cierta reactividad cruzada con otras isoenzimas. Según datos del fabricante, 100 UI/L de fosfatasa alcalina hepática aportan 5,5 µg/L al resultado del inmunoensayo, lo que puede limitar su utilidad si hay daño hepático; 3) inactivación diferencial por calor (a 56 °C, la isoenzima hepática es termoestable y la ósea es termolábil); 4) diferentes técnicas electroforéticas que presentan el inconveniente de que las isoenzimas hepática y ósea tienen movilidad parecida, por lo cual se requiere un tratamiento posterior para diferenciarlas. Por lo tanto, son poco utilizadas aunque pueden servir para detectar la isoenzima Regan (véase más adelante)^{1,2}.

Hasta un 30% de los pacientes con cáncer renal desarrollan síndromes paraneoplásicos a través de la producción tumoral de distintas proteínas. Pueden ser hormonas (eritropoyetina, proteína relacionada con la hormona paratiroidea, sustancias similar ACTH, gonadotropinas, etc.) o citocinas, como las que produce el síndrome de Stauffer a nivel del hígado. Un fenómeno menos conocido es la producción tumoral de isoenzimas de fosfatasa alcalina que, a diferencia de las anteriores, no tienen efectos a distancia. El hecho de que desaparezcan luego de la extirpación del tumor y reaparezcan ante una recidiva hace que puedan ser consideradas como marcadores tumorales. Se han invocado mecanismos de desrepresión o mutación o de ambas para explicar la producción de estas isoenzimas por células cancerosas.

Hay pocos datos de la incidencia de elevación de fosfatasa alcalina sérica paraneoplásica en cáncer renal. Chisholm (1974) menciona una frecuencia de 10,1%³. Chuang (1997), en un estudio retrospectivo en pacientes en los que se descartaron metástasis óseas (centellograma, ausencia de dolor) y hepáticas (TC de abdomen), mostró una inci-

dencia de FALt elevada preoperatoria de 21,1% (77 de 365 pacientes). Estos pacientes presentaron menor supervivencia a 5 años (35,7% vs. 70,7%) que aquellos con niveles normales de FALt. Las características de las isoenzimas no fueron determinadas⁴.

La más estudiada es la isoenzima Regan^{5,6}. Descrita por primera vez en 1968 en un paciente con cáncer de pulmón y producida por varios tumores, tiene una estructura que apenas difiere de la isoenzima placentaria con la que comparte la mayoría de sus propiedades fisicoquímicas. Sin embargo, en cáncer renal ha sido raramente descrita^{7,8}. También se han publicado casos de la enzima Kasahara (una fosfatasa alcalina anormal presente en algunos carcinomas hepatocelulares) y de variantes de la isoenzima renal en el suero de pacientes con tumores renales^{9,10}. En la práctica, es difícil estudiar y clasificar estas proteínas anómalas ya que tienen propiedades que suelen ser diferentes de aquellas de las isoenzimas normales. Cabe aclarar que la isoenzima renal normal no ha sido encontrada en el suero de pacientes con cáncer renal.

En este paciente se encontró, en un control de salud, una FALt elevada que, a través de anticuerpos monoclonales específicos se determinó que era de tipo óseo. Durante casi 3 años el aumento fue sostenido, pese a lo cual el paciente permaneció asintomático. Se descartaron las diferentes causas de aumento de FAO (Cuadro 1). Las hormonas tiroideas fueron normales. Los parámetros de metabolismo fosfocálcico (calcio, fósforo, 25-HO-vitamina D, PTH intacta, N-telopéptido) fueron normales, por lo que se descartaron hiperparatiroidismo y osteomalacia. Una lesión en el iliaco derecho con biopsia sospechosa de Paget motivó una infusión de ácido zoledrónico sin ninguna respuesta en los niveles de FAO. El centellograma óseo, que tiene una sensibilidad superior al 90% para metástasis osteoblásticas (que son las que elevan la FAO), solo evidenció la lesión mencionada en el iliaco derecho, cuya histopatología no reveló células atípicas. El paciente nunca tuvo dolor óseo. Un varicocele izquierdo orientó hacia el hallazgo de un cáncer renal. No es infrecuente una larga evolución asintomática de estos tumores, como ocurrió en este paciente.

Cuadro 1. Causas de aumento de fosfatasa alcalina ósea sérica

CAUSAS DE AUMENTO DE FOSFATASA ALCALINA ÓSEA SÉRICA

- Crecimiento (niños-adolescentes)
 - Curación de fracturas
 - Hipertiroidismo
 - Hiperparatiroidismo
 - Osteomalacia
 - Enfermedad de Paget del hueso
 - Osteosarcoma
 - Metástasis óseas osteoblásticas
-

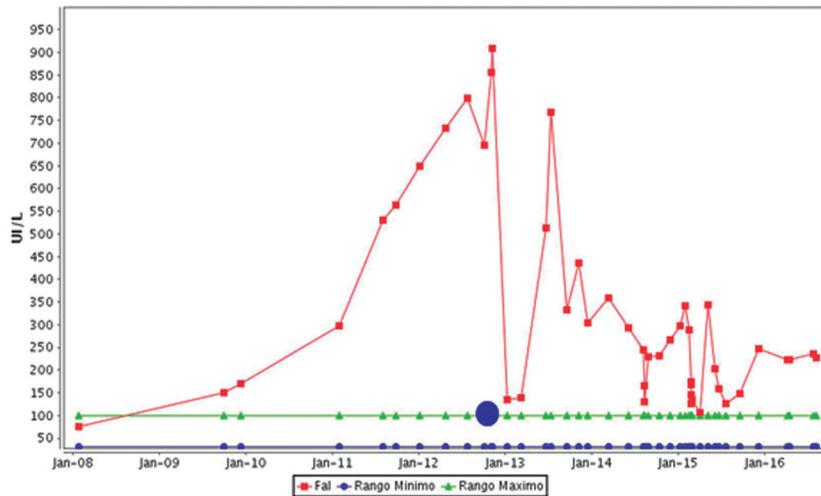


Figura 2. Gráfico que muestra el brusco descenso de FALt luego de la nefrectomía (diciembre de 2012, círculo azul). Debido a que luego no se volvió a determinar la FAO, no se pudo confeccionar un gráfico con esta. De todas formas, el valor de 909 UI/L de FALt alcanzado en el pico preoperatorio equivale aproximadamente a los 300 $\mu\text{g/L}$ alcanzados por la FAO en ese momento. (Según datos del fabricante del inmunoensayo Access Ostase® utilizado en el Hospital Italiano, 100 UI/L de FAO son equivalentes a 37,5 $\mu\text{g/L}$ de la misma isoenzima). Un segundo pico enzimático aparece en julio de 2013 en relación con el desarrollo de metástasis hepáticas. FALt: fosfatasa alcalina total; FAO: fosfatasa alcalina ósea.

Los síntomas clásicos de hematuria, masa abdominal y dolor son tardíos y actualmente es frecuente que el diagnóstico sea incidental a través de estudios (ecografía, TC) pedidos por otros motivos. Es de destacar que este paciente tuvo varios sedimentos urinarios normales. Por otro lado, no se le pidió ningún estudio por imágenes de abdomen durante la evaluación del aumento de FALt, ya que se consideró que el origen era óseo y, al descartarse metástasis, no se buscó un tumor primario.

El brusco descenso en los niveles de FALt luego de la nefrectomía (no hubo controles de FAO después de la cirugía) (Fig. 2) sugiere el origen predominantemente renal de esta enzima en nuestro paciente. El hecho de no haber ninguna alteración de otros parámetros del metabolismo fosfocálcico refuerza la afirmación. Se han comunicado variantes de fosfatasa alcalina asociadas a cáncer de pulmón y de páncreas con características

fisicoquímicas similares a las de la FAO^{11,12}. Podemos especular que, en nuestro paciente, la isoenzima secretada por el tumor era exactamente igual a la ósea o, tal vez, correspondiera a alguna variante enzimática antigénicamente relacionada con aquella. Como mencionamos anteriormente, los anticuerpos monoclonales pueden no ser 100% específicos. No hemos encontrado referencias en Medline sobre aumento de FAO sérica originada en células tumorales renales.

Destacamos la importancia de tener presente la posibilidad de un origen paraneoplásico ante un aumento de fosfatasa alcalina no explicado. Esto puede evitar un retraso diagnóstico y mejorar el pronóstico del paciente.

Agradecimientos: a los doctores Carlos García y Patricia Fainstein Day por su colaboración en algunos aspectos del trabajo.

REFERENCIAS

1. Panadero García AMT. Formas múltiples de fosfatasa alcalina. *Revista Química Clínica* (Barcelona, España). 1986; 5(3):257-63.
2. Friedman LS. Enzymatic measures of cholestasis (eg, alkaline phosphatase, 5'-nucleotidase, gamma-glutamyl transpeptidase). *Up To Date* (acceso en noviembre de 2016).
3. Chisholm GD. Nephrogenic ridge tumors and their syndromes. *Ann N Y Acad Sci*. 1974; 230:403-23.
4. Chuang YC, Lin AT, Chen KK, et al. Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. *J Urol*. 1997; 158(5):1684-7.
5. Fishman WH, Inglis NI, Stolbach LL, et al. A serum alkaline phosphatase isoenzyme of human neoplastic cell origin. *Cancer Res*. 1968; 28(1):150-4.
6. Stolbach LL, Krant MJ, Fishman WH. Ectopic Production of an Alkaline Phosphatase Isoenzyme in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 1969; 281(14):757-62.
7. Nathanson L, Fishman WH. New observations on the Regan isoenzyme of alkaline phosphatase in cancer patients. *Cancer* 1971; 27:1388-97.
8. Bukowczan J, Pattman S, Jenkinson F, et al. Regan isoenzyme of alkaline phosphatase as a tumour marker for renal cell carcinoma. *Ann Clin Biochem*. 2014; 51(5): 611-4.
9. Hada T, Higashino K, Okochi T, et al. Kasahara-variant alkaline phosphatase in a renal cell carcinoma. *Clin Chim Acta*. 1978; 89(2):311-6.
10. Whitaker KB, Eckland D, Hodgson HJF, et al. A variant alkaline phosphatase in renal cell carcinoma. *Clin Chem*. 1982; 28:374-7.
11. Timperley WR. Alkaline-phosphatase-secreting tumour of lung. *Lancet* 1968; 2(7563):356.
12. Warnes T W, Timperley W R, Hine P, et al. Pancreatic alkaline phosphatase and a tumour variant. *Gut*. 1972; 13(7):513-9.
13. Narayanan S. Alkaline phosphatase as tumor marker. *Ann Clin Lab Sci*. 1983; 13(2):133-6.