

Estudio comparativo entre PTH MM y PTH I en el diagnóstico del HPT 2.º en enfermos en hemodiálisis

M. T. González, R. Bonnin,* J. M. Mauri, J. Carreras, P. Rosel,* M. A. Navarro*

Resumen

La enfermedad ósea es una conocida complicación del fallo renal crónico. La PTH es un factor importante en el desarrollo de la osteítis fibrosa y su nivel plasmático puede ser un reflejo del grado de HPT 2.º. En los enfermos con IRC quedan retenidos en la sangre gran cantidad de fragmentos inactivos de la molécula de PTH, por lo que, según sea el método empleado para evaluarla, pueden obtenerse resultados falsamente elevados.

A fin de estudiar este hecho, hemos comparado los valores de PTH valorados con un RIA que utiliza un anticuerpo específico de la mitad de su molécula (PTH MM) y por otra técnica que dosifica la PTH intacta (PTH I) biológicamente activa, en un grupo de 103 enfermos en HD periódicas.

En 81 pacientes, los valores de PTH MM eran superiores a 400 pmol/l ($x \pm s$, 1.469 ± 1.418) y en 22 menores de 400 pmol/l (275 ± 81), siempre superiores al valor normal (37-80). Comparando estos valores con los de PTH I en ambos grupos, observamos: 1) En el primer grupo existe una correlación muy significativa ($p < 0,001$) entre ambas. 2) En el segundo grupo no existe correlación y el 50 % tiene una PTH I normal.

Aceptando la presencia de correlación entre PTH I y la existencia de lesiones óseas de HPT 2.º, concluimos sugiriendo que la PTH biológicamente activa podría diferenciar los casos de HPT 2.º moderado, mientras que en pacientes con un HPT 2.º severo ambas técnicas aportan una información similar.

PALABRAS CLAVE: Hemodiálisis. Parathormona. Molécula media e intacta.

Comparative study between PTH MM and intact PTH (PTH I) in the diagnosis of 2.º HPTH in hemodialysis patients

Bone disease is a known complication in chronic renal failure. The PTH is an important factor in the development of fibrous osteitis and its plasmatic level may be a reflection of the degree of 2.º HPTH. In CRF patients a great many inactive fragments of the PTH molecules are retained in the blood, and therefore, depending on the method used to evaluate it, falsely high results may be obtained.

In order to study this fact, we have compared the PTH values measured with a RIA which uses a specific antibody of the half of its molecule (PTH MM) and with another technique which measures out the biologically active intact PTH, in a group of 103 patients on periodical HD.

In 81 patients the PTH MM values were higher than 400 pmol/l ($x \pm s$, 1469 ± 1418) and in 22 lower than 400 pmol/l (275 ± 81), always higher than the normal value (37-80). Comparing these values with those of PTH I in both groups, we observe: 1) In the 1st group there is a significant correlation ($p < 0.001$) between both. 2) In the 2nd group there is no correlation and 50 % have a normal PTH I.

Accepting the presence of the correlation between PTH I and the existence of bone lesions of 2.º HPTH, we conclude by suggesting that the biologically active PTH could differentiate the cases of moderate 2.º HPTH while in patients with severe 2.º HPTH both techniques give similar information.

KEY WORDS: Hemodialysis. Parathormone. Half-molecule and intact.

Introducción

Las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico presentes en la insuficiencia renal crónica (IRC) desencadenan una hiperplasia de las glándulas paratiroides y una producción excesiva de PTH. Este

Servicio de Nefrología, Sección de Hormonas* (Servicio de Bioquímica).
Hospital de Bellvitge "Prínceps d'Espanya". Barcelona.

aumento de PTH es un factor importante en el desarrollo de la osteodistrofia renal (1). La única técnica que permite diagnosticar de forma exacta las lesiones óseas existentes en estos enfermos es la biopsia ósea; sin embargo, se trata de un método de diagnóstico cruento, por lo que sería importante disponer de un parámetro más asequible que se correlacionara con el tipo y gravedad de las lesiones.

El valor de la dosificación de PTH ha sido discutido durante mucho tiempo (2, 3, 4). La heterogeneidad de la molécula circulante y la falta de estándares adecuados han sido las principales causas que han originado los problemas en su cuantificación (5, 6). La hormona en su metabolismo, antes y después de su secreción, sufre unos aclaramientos enzimáticos dando lugar a fragmentos que se encuentran en la sangre circulante junto con la PTH I (7). Solamente el fragmento N-terminal (1-34) y la PTH I (1-84) presentan actividad biológica.

Los radioinmunoensayos más usados emplean anticuerpos específicos de la región C-terminal o de la molécula media que valoran la PTH I y fragmentos inactivos que son los más abundantes y de vida media más larga (8, 9, 10). Estos fragmentos inactivos se eliminan exclusivamente por filtración glomerular, por lo que en enfermos con IRC quedan retenidos obteniéndose valores de PTH muy elevados (11). La valoración de la hormona biológicamente activa podría ser un dato más preciso de la secreción de las glándulas paratiroides y correlacionarse mejor con el grado de hiperparatiroidismo secundario.

La cuantificación de PTH I ha ofrecido dificultades, debido a su escasa concentración en la sangre y su vida media muy corta. Recientemente han aparecido métodos aplicables a un laboratorio clínico (12).

El objeto de este trabajo es comparar los niveles de PTH valorada con un anticuerpo específico (MM) y los de PTH I, en un grupo de enfermos con IRC, así como la correlación entre ambas.

Material y métodos

Se estudian 103 pacientes con IRC, de edades comprendidas entre 16 y 72 años (media, 44 años), 57 eran varones y 46 hembras. Todos estaban sometidos a tratamiento con HD, con una duración entre 0,5 y 72 meses.

Se dosificó en todos ellos, la PTH inmunoreactiva total y la PTH intacta (PTH I). Las extracciones de sangre se efectuaron estando el enfermo en ayunas: 10 ml de sangre se recogieron en tubo de vidrio sin anticoagulante. El suero se conservó a -80° hasta su procesamiento. Otros 10 ml de sangre se depositaron en tubos en baño de

hielo con EDTA como anticoagulante, se centrifugaron a 4° y el plasma se conservó a -80° .

La dosificación de PTHi total se efectuó en suero con un kit comercial (ImmunoNuclear) que utiliza un anticuerpo específico de la región media (44-68) de su molécula (PTH MM); dosifica la PTH I y los fragmentos que contienen la secuencia de aminoácidos 44-68.

La PTH I (1-84) se valoró en el plasma con reactivos comerciales (ImmunoNuclear) por una técnica de dos pasos. El primero consiste en una extracción de la PTH I con un anticuerpo específico de la región N-terminal (1-34) inmovilizado sobre partículas de Sepharosa: 2 ml de plasma se mezclan durante 1 hora con 0,5 ml del antisuero en suspensión. El segundo paso es una elución y concentración de la muestra con una solución clorhídrica 0,02 N. Inmediatamente se efectúa un RIA del eluado con un anticuerpo de gran afinidad hacia la PTH I que puede ser C-terminal o MM.

Resultados

En la figura 1 se representan los valores de PTH MM y PTH I en el grupo estudiado. En la tabla I se expresan los valores medios y la desviación estándar.

TABLA I

Valores medios de PTH MM y PTH I en 103 pacientes de IRC en hemodiálisis

	PTH (MM)		PTH Intacta	
	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$	n
IRC en HD	1.215 ± 1.342	103	38,3 ± 33,2	103
Adultos sanos	59 ± 11	47	4 ± 1,2	15

La PTH MM estaba elevada en todos los enfermos, mientras que la PTH I era normal en 11 de ellos coincidiendo con valores de PTH MM moderadamente altos. Estudiando estos resultados observamos que todos los casos en que la PTH MM era superior a 400 pmol/l se correspondían con una PTH I elevada. Cuando la PTH MM era inferior a 400 pmol/l, el 50 % tenían la PTH I normal.

Se dividieron los enfermos en dos grupos, según el valor de la PTH MM en > 400 o < 400 pmol/l. En las figuras 2 y 3 se representan los valores de ambos grupos y en la tabla II las me-

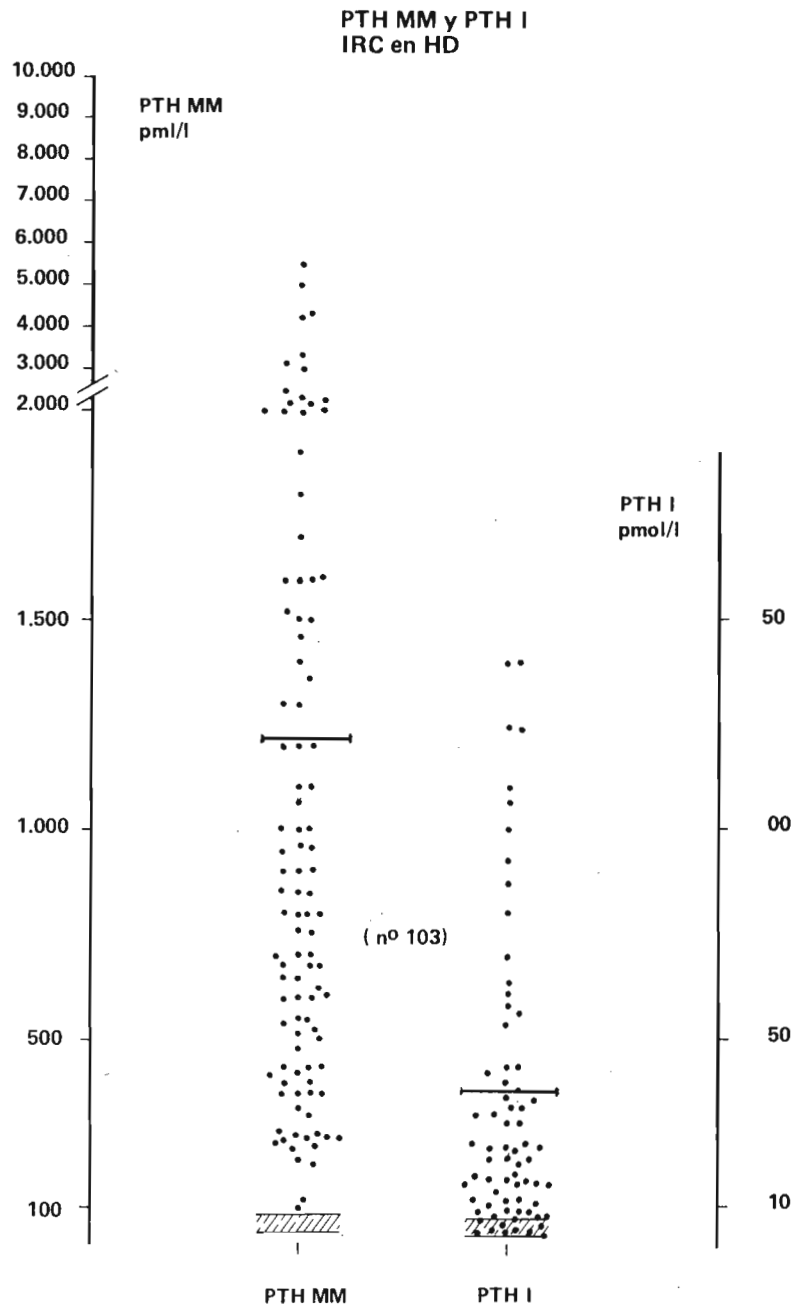


Fig. 1. Valores de PTH MM y PTH I en 103 pacientes con IRC en hemodiálisis.

dias y desviación estándar, así como su correlación. Cuando la PTH MM era > 400 pmol/l, la correlación con la PTH I era muy significativa ($r = 0,65$; $p < 0,001$); por el contrario, si la PTH MM era < 400 no existía correlación entre ambas ($r = 0,34$; NS).

Discusión

En la IRC se encuentran valores de PTH muy elevados como consecuencia del estímulo produci-

do principalmente por la hipocalcemia, el déficit de $1,25$ (OH) $2D_3$ y la resistencia del organismo a la acción de la PTH (1, 13).

En estos enfermos se producen lesiones óseas importantes que constituyen la osteodistrofia renal (1, 14). Su estudio por radiología o por gammagrafía no nos proporciona, en la mayoría de los casos, una valoración exacta del tipo ni alcance de las lesiones y es necesario hacer una biopsia ósea para definir las y determinar el tipo de tratamiento.

Disponer de una dosificación de PTH que se

correlacionara con el grado de afectación ósea nos proporcionaría un dato asequible. Sin embargo, esto no se consigue con la mayor parte de los estudios con RIA que existen en el comercio (15). La dosificación de PTH ha supuesto muchos problemas derivados principalmente de la heterogeneidad de formas circulantes (2, 3, 5). Las fracciones C-terminal y molécula media se consideran productos inactivos de su metabolismo, de vida media larga y que se acumulan en el suero cuando disminuye la filtración glomerular, sobre todo en enfermos en hemodiálisis la mayoría con una

diuresis residual muy escasa. La PTH intacta y la fracción N-terminal, ambas con actividad biológica, tienen una vida media muy corta y escasa concentración en la sangre.

Los RIA que utilizan anticuerpos específicos de la región C-terminal o de la molécula media valoran la hormona intacta y gran cantidad de fragmentos inactivos (10). Estos métodos dan resultados de PTH muy altos en enfermos con IRC, que son solamente un índice de la secreción media de las glándulas paratiroides.

La dosificación de la hormona intacta o de la

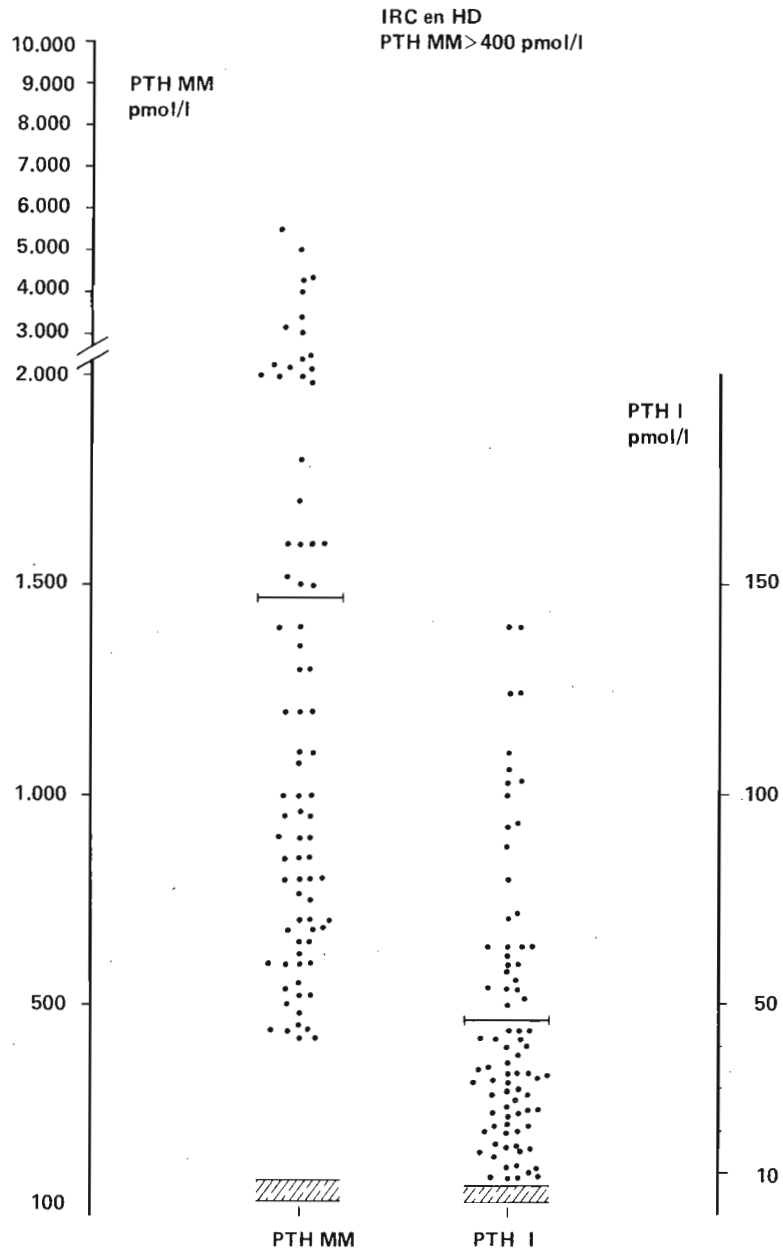


Fig. 2. Valores de PTH MM superiores a 400 pmol/l y de PTH I en el mismo grupo de pacientes (n = 81).

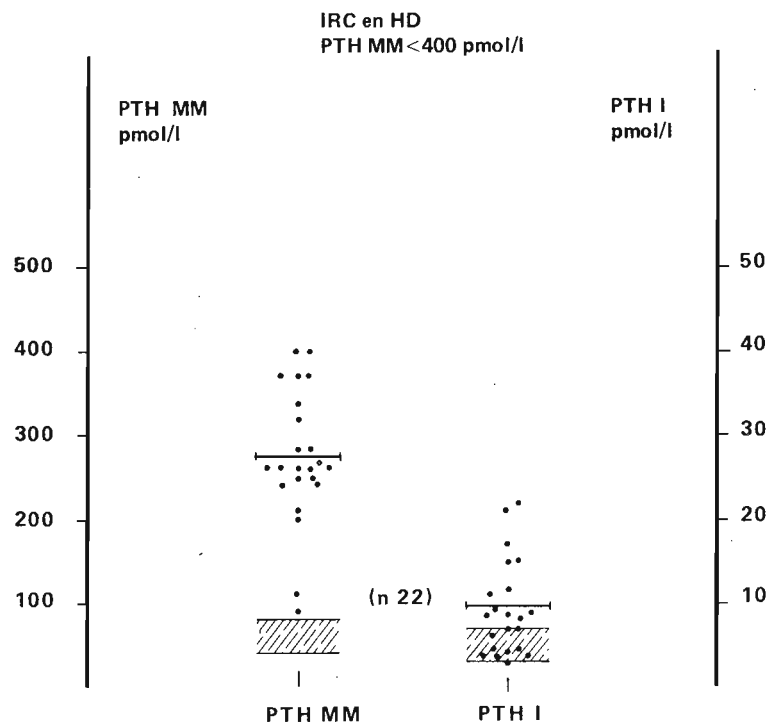


Fig. 3. Valores de PTH MM inferiores a 400 pmol/l y de PTH I en el mismo grupo de enfermos (n = 22).

TABLA II

Valores medios de PTH I en los grupos de enfermos con PTH > 400 pmol/l y < 400 pmol/l y su correlación

	PTH Intacta $\bar{x} \pm s$	n	r	
PTH (MM) > 400 pmol/l $\bar{x} \pm s = 1.469 \pm 1.418$	46 ± 33	81	0,65	p < 0,001
PTH (MM) < 400 pmol/l $\bar{x} \pm s = 275 \pm 81,5$	9,36 ± 5,9	22	0,34	NS

fracción N-terminal proporcionaría un dato más exacto de la actividad biológica.

La mayor parte de métodos que valoran la fracción N-terminal adolecen de falta de sensibilidad. La PTH intacta ha sido difícil de dosificar. El método usado en este estudio consiste en un primer paso de extracción de la hormona con un anticuerpo específico N-terminal. El segundo paso es una elución y al mismo tiempo concentración de la muestra con lo cual conseguimos aumentar su sensibilidad (12).

En este trabajo comparamos los valores de PTH intacta y los valores de PTH inmunorreactiva total valorada con un anticuerpo específico de

la región media (44-68) (10) en un grupo de 103 enfermos en hemodiálisis.

Observamos que la PTH total (MM) está elevada en todos los casos y que todos los valores iguales o superiores a 400 pmol/l se corresponden con una PTH intacta elevada, habiendo entre ellos una buena correlación. Cuando la PTH (MM) es inferior a 400 pmol/l, la PTH intacta es algunas veces normal (50 %) y su correlación no es significativa.

De estos resultados podemos deducir que en nuestra experiencia la dosificación de PTH (MM), más económica y más simple de tecnificar serviría para valorar la producción media de PTH por las

glándulas paratiroides y en casos de hiperparatiroidismo secundario severo sería suficiente. Los enfermos que presentan valores de PTH (MM) moderadamente elevados, inferiores a 400 pmol/l son más difíciles de interpretar, puesto que su aumento puede ser debido a la retención renal de fragmentos inactivos y tener una PTH intacta normal.

Conclusiones

Podemos concluir que solamente la PTH I podría servirnos para diagnosticar un hiperparatiroidismo moderado. El establecer su correlación con la biopsia ósea, en futuros trabajos, será el dato que nos confirme su valor diagnóstico.

Bibliografía

1. Coburn, Jack W.: Renal osteodystrophy. *Kidney International*, vol. 17: 677-693, 1980.
2. Berson, S. A.; Yalow, R. S.; Aurbach, G. D.; Potss, J. T., Jr.: Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 49: 613-7, 1963.
3. Woo, J.; Singer, F. R.: Radioimmunoassay for human parathyroid hormone. *Clin. Chem. Acta*, 54: 161-8, 1974.
4. Hawker, C. D.; Liebel, M. A.; Clark, S. W.; Martin, K. J.; Slatopolsky, E.: Parathyroid hormone measurement: clinical utility of a radioimmunoassay for the C-terminal and middle region of PTH. *Clin. Conformation*, 5: 1-7, 1984.
5. Silverman, R.; Yalow, R. S.: Heterogeneity of parathyroid hormone. Clinical and physiologic implications. *J. Clin. Invest.*, 52: 1.958-71, 1973.
6. Flueck, J. A.; Di Bella, F. P.; Edis, A. J.; Kehrwald, J. M.; Arnaud, C. D.: Immunoheterogeneity of parathyroid hormone in venous affluent serum from hyperfunctioning parathyroid glands. *J. Clin. Invest.*, 60: 1.367-75, 1977.
7. Martin, K. J.; Hruska, K. A.; Freitag, J. J.; Klahr, S.; Slatopolsky, E.: The peripheral metabolism of parathyroid hormone. *N. Engl. J. Med.*, 301: 1.092, 1979.
8. Raisz, L. G.; Yagnik, C. H.; Bockman, R. S.; Bower, B. B.: Comparison of commercially available parathyroid hormone immunoassay in the differential diagnosis of hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism or malignancy. *Ann. Intern. Med.*, 91: 739-740, 1979.
9. Lequin, R. M.; Hackeng, W. H. L.; Shopman, W.: A radioimmunoassay for parathyroid hormone in man. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 63: 655, 1970.
10. Roos, B. A.; Lindall, A. W.; Aron, D. C.: Detection and characterization of small mid-region parathyroid hormone fragments in normal and hyperparathyroid glands and sera by immunoextraction and region-specific radioimmunoassay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53: 709-21, 1981.
11. Freitag, J. J.; Martin, K. J.; Hruska, K. A.; Anderson, C.; Conrades, M.; Ladenson, U.; Klahr, S.; Slatopolsky, E.: Impaired parathyroid hormone metabolism in patients with chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.*, 298: 29, 1978.
12. Lindall, A. W.; Elting, J.; Roos, A.: Estimation of biologically active intact parathyroid hormone in normal and hyperparathyroid sera by sequential N-terminal immunoextraction and mid-region radioimmunoassay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57: 1.007-14, 1983.
13. Massry, S. G.; Coburn, J. W.; Lee, D. B.; Jowsey, J.; Kleeman, C. R.: Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. *Ann. Intern. Med.*, 78: 357-364, 1973.
14. Massry, S. G.; Corburn, J. W.; Popovtzer, M. M.; Shinaberger, J. H.; Maxwell, M. H.; Kleeman, C. R.: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: the clinical spectrum in uremia during hemodialysis and after renal transplantation. *Arch. Intern. Med.*, 124: 431-441, 1969.
15. Andress, D. L.; Endres, D. B.; Maloney, N. A.; Kopp, J. B.; Coburn, J. W.; Sherrard, D. J.: Comparison of parathyroid hormone assays with bone histomorphometry in renal osteodystrophy. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 63: 1.163, 1986.