

UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE HORMONA PARATIROIDEA (PTH) POR EL ANÁLISIS RADIOINMUNOMÉTRICO (IRMA).

Martínez C. Mercedes, Guillén G. Miguel A, Victoria R. L., Montes de Oca Luz M.,
Vergara L. Alma, Maya L. M. Lourdes, Gutiérrez C. M. Dolores, Avalos R. Hugo.

Servicio de Endocrinología C.M.N. "20 de Noviembre" ISSSTE.

México, D.F.

Teléfono: 5 75 70 22 ext. 1542 Servicio de Endocrinología.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN.

Objetivo.- Conocer la utilidad en la clínica de la determinación de PTH por IRMA. Material y métodos.- Se estudiaron 156 sujetos, 34 normales, 17 HPTo. 1o, 35 HPTo. 2o, 11 litiasis renal, 48 cáncer de mama y 11 Hipoparatiroidismos (HipoPTo). comparando la sensibilidad, especificidad, clínica, y su relación con Ca, Fósforo, Reabsorción tubular de Fósforo (RTF), Índice de excreción de fosfatos (IEF). Resultados.- La PTH en los normales varió entre 0.11 a 4.4 pmol/L, (9 a 40 pg/ml), los HPTo 1o y 2o tuvieron PTH > 6.0 pmol/L (66 pg/ml), con la diferencia que los primeros tuvieron Ca > 2.52 mmol/L, cuando menos en una ocasión y los segundos con Ca < 2.04 mmol/L , la sensibilidad clínica de la prueba es de 0.74 y la especificidad de 0.96.

Conclusiones: La determinación de PTH por IRMA tiene una alta sensibilidad, y una especificidad aceptable, teniendo mayor cantidad de falsas negativas debido al alto blanco de reactivos, ya que su sensibilidad es > 0.6 pmol/L, por lo que debemos de valernos de los valores del Ca, para la interpretación correcta de los resultados, por lo que ante un Ca > 2.5 mmol/L con PTH \geq 6.0, o Ca. persistentemente elevado > de 2.5 mmol/L con PTH mayor de 4.5 pmol/L, será diagnóstico como HPTo.1°, y Ca < 2.04 mmol/L con PTH > 6.0 pmol/L de HPTo.2°.

Palabras clave: Paratohormona, IRMA, Hipoparatiroidismo, Litiasis renal, Hipercalcemia maligna.

SUMMARY

Objective: To get to know the utility in the clinic of the determination PTH by IRMA. Material and Methods: A Study of 156 individuals, 34 normal, 17 Hyperparathyroidism (HPTo.) 1°. 35 HPTo. 2°, 11 renal litiasis 48 breast cancer and 11 Hipoparathyroidism (HipoPTo.) comparing the clinic sensibility specificity and its relationship with Ca., Phosphorous. Phosphorous tubular reabsortion (PTR), Phosphates excretion index (PEI). Results: The PTH normal individuals varied from 0.11 to 4.4 pmol/L, the HPTo. 1° and 2° had PTH > 6.0 pmol/L (66 pg/ml), with the difference that the first ones had Ca > 2.52 mmol/L, at least in one occasion and the second ones with Ca. < 2.04 mmol/L. The Clinical sensibility of the test is of 0.74 and the specificity is of 0.96.

Conclusions: The determination of PTH by IRMA has a high sensibility and acceptable specificity, having a larger amount of false negatives due to the high background, since its sensibility > 0.6 pmol/L, therefore we must make use of the values of the Ca. so before a Ca 2.5 mmol/L with PTH \geq 6.0 pmol/L or a Ca. persistentement high > 2.5 mmol/L with PTH > 4.5 will be diagnosis as HPTo. 1° and Ca. < 2.04 mmol/L with PTH > 6.0 pmol/L of HPTo. 2°.

Key words: Paratohormone, IRMA Hypoparathyroidism, renal litiasis, malignant hypercalcemia.

INTRODUCCIÓN:

El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (HPTo 1o) se basa en la presencia de hipercalcemia y modificaciones metabólicas producidas por la Hormona Paratiroidea (PTH) (1), en ocasiones este diagnóstico se hace por exclusión debido a que en mas del 50% de los casos, el HPTo 1o, es la causa principal de la hipercalcemia; la segunda causa es la producida por enfermedades malignas, situación, en la que la generalmente la malignidad precede a la hipercalcemia; existen otras causas tales como intoxicaciones, las cuales se excluyen desde el interrogatorio. (tabla 1)

La determinación por radioinmunoanálisis (RIA) (2) de la PTH supuso que el diagnóstico de HPTo. 1o. seria mas sencillo, sin embargo en virtud de que estos análisis miden la molécula intacta y las fracciones catabólicas de ésta (3), tienen poca utilidad en el diagnóstico sobre todo cuando el paciente cursa con insuficiencia renal o hepática, debido a que estas condiciones alteran la eliminación de las fracciones de PTH, aumentando las falsas positivas.

Recientemente se encuentra al alcance de los laboratorios clínicos la determinación de PTH por el análisis radioinmunométrico (IRMA) (4), en el que un anticuerpo para los epitopes del carboxilo terminal, se encuentra unido a la fase fija, los anticuerpos de los epitopes de la región amino terminal, se encuentran marcados y están directamente relacionados con la concentración de PTH intacta, mientras que las fracciones de la hormona tanto carbóxilo como el amino terminal no son medidas. (fig 1)

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se estudiaron 156 sujetos, 117 femeninos y 41 masculinos, de edades entre 9 y 85 años, 34 de ellos controles normales, con edades entre 13 y 55 años, con una media de 34.5 y desviación estándar (DE) 10.5, 17 pacientes con HPTo 1o, corroborados por cirugía, con edad promedio de 43.6 y DE 15.6, y rango de 14 a 75 años, 35 pacientes con HPTo 2o a insuficiencia renal crónica terminal, de edades entre 14 y 55 años con media de 31.0 DE 18.8, 11 pacientes con litiasis renal, por hipercalciuria postabsortiva, con edades entre 9 y 51 años con media de 38.1 y DE 16.2, 11 con Hipoparatiroidismo (HipoPTo) autoinmune o secundaria a cirugía por cáncer de tiroides, con edades entre 9 y 51 años, media de 42.1 y DE 19.0 y 48 con cáncer de mama, 45 normo calcémicos, con edades entre 38 y 75 años y con media de 53 DE 10, y 3 con hipercalcemia, de 55, 64 y 85 años.

Se les tomo una muestra de sangre para entre las 07:00 y 09:00 h después de ayuno de 10 h, para la determinación de Calcio y Fósforo (en un aparato automático Synchrom CX 4 por método colorimétrico), y parte del suero fue inmediatamente congelado a -20°C hasta la determinación de PTH por el método IRMA (Diagnostic Systems Laboratories.).

A los pacientes con HPTo 1o. y litiasis renal se les realizó además depuración de creatinina, depuración de fosfatos, reabsorción tubular de fosfato, índice de excreción de fosfatos, relación calcio/creatinina (Ca/Cr) y Ca en orina de 24 h, en condiciones basales y posterior a una dieta baja en fósforo y fija en calcio, al final de la que se administró por vía oral un gramo de calcio. A los pacientes con sospecha de HPTo 1o se les practicó gammagrafía con MIBI tecnecio 91.

Los resultados de la cuantificación de PTH por IRMA fueron analizados evaluando la especificidad y sensibilidad del ensayo de acuerdo al diagnóstico anatomopatológico, de los pacientes con hiperparatiroidismo primario y a los diagnósticos establecidos en los otros pacientes.

RESULTADOS:

Desde el punto de vista del laboratorio de la determinación de PTH tiene sensibilidad de 0.66 pmol/L (6.6 pg/ml), precisión de 2.8 a 4.6%, con coeficiente de variación de 2.8 a 2.6% intraensayo y de 2.8 a 3% en el interensayo. El análisis no es detectable la fracción de PTH 39-84 o la fracción 1-34, por lo que tiene una alta especificidad.

Los resultados se muestran en la tabla 2. Los sujetos controles normales fueron 23 femeninos y 11 masculinos, con niveles de Ca, PO₄ y PTH séricos media de 2.32 ± 0.08 , rango de 2.20 a 2.49 mol/L, (9.70 ± 0.34 , 9.2 a 10.4 mg/dL), media de 1.1 ± 0.23 y rango de 0.87 a 1.44 mmol/L (3.1 ± 0.61 , 2.3 a 3.8 mg/dL) y una media de 1.79 ± 0.82 y rango de 0.11 a 4.4 pmol/L, respectivamente.

De los 17 pacientes con HPTo 1o, fueron 16 femeninos y 1 masculino, tuvieron un Ca en suero de 2.85 ± 0.44 y rango de 2.35 a 3.96 mmol/l (11.9 ± 1.87 mg/d, 9.8 y 16.5 mg/dL); para el fósforo en suero, la media fue de 0.90 ± 0.31 y rango de 0.45 a 1.82 mmol/l (2.38 ± 0.84 , 1.2 y 4.8 mg/dL); La PTH promedio fue de 42.9 ± 58.6 pmol/L, y el rango entre 2.9 y 206.5 pmol/L. Solo un paciente con hiperparatiroidismo primario tuvo valores dentro del rango normal, el diagnóstico se llevó a cabo por exclusión, de la hipercalcemia. (fig 2)

En estos pacientes con HPTo. 1o se midió en suero la concentración de PTH posterior a la cirugía cada 6 h., siendo las medias a las 06:00 h de 2.92 ± 3.85 , rango de 0.06 a 13.2, a las 12:00 h de 1.8 ± 2.4 con un rango de .05 a 6.5, a las 18:00 de 1.58 ± 1.44 , con un rango de 0.4 a 5.0 y a las 24:00 h de 1.58 ± 1.17 pmol/L, con un rango de 0.5 a 4.4 posterior a la cirugía

la media de Ca fue de 2.13 ± 0.25 mmol/l (8.9 ± 1.05 mg/dL) y la media del fósforo de 0.87 ± 0.19 mmol/l (2.31 ± 0.51) con un rango de 1.7 a 3.0 mg/dL. (fig 3)

Los pacientes con HPTo 2o (insuficiencia renal terminal), todos bajo tratamiento con diálisis peritoneal o hemodiálisis, fueron 13 femeninos y 22 masculinos, sus niveles séricos de Ca., PO₄., y PTH estuvieron en 1.92 ± 0.17 con rango de 1.68 a 2.01 (8.0 ± 0.73 , 7.0 a 8.4 mg/dL), de 1.80 ± 0.41 y rango de 1.52 a 3.04 mmol/l (4.74 ± 1.1 , 4.0 a 8.0 mg/dL) y de 56.9 ± 62.4 y rango de 12 a 293 pmol/L.

Los pacientes con litiasis renal fueron 7 femeninos y 4 masculinos, las concentraciones séricas de Ca., PO₄., y PTH tuvieron una media entre 2.28 ± 0.10 y rango de 2.23 a 2.47 mmol/l (9.54 ± 0.44 , 9.3 a 10.3 mg/dL), el fósforo tuvo una media de: 1.17 ± 0.26 y rango de 0.95 a 1.44 mmol/l (3.1 ± 0.71 , 2.5 a 3.8 mg/dL) y PTH con media de: 3.36 ± 1.27 y un rango entre 1.9 y 4.2, pmol/l.

Los pacientes con HipoPTo estudiados fueron 9 de sexo femenino y 2 masculinos, la media de Ca fue de 1.93 ± 0.10 con rango de 1.75 a 2.01 mmol/l (8.06 ± 0.44 , 7.3 a 8.4 mg/dL), el nivel de fósforo fue de 1.74 ± 0.72 con rango de 1.14 a 3.26 mmol/l (4.6 ± 1.9 , 3.0 a 8.6 mg/dL), el promedio de PTH estuvo en 1.0 ± 0.6 y con un rango de 0.7 a 1.1 pmol/L.

Los pacientes con cáncer de mama, fueron 48, habían recibido tratamiento con quimioterapia, radioterapia y cirugía, los niveles medios de Ca fueron de 2.37 ± 0.18 con rango de 1.96 a 2.52 mmol/l (9.9 ± 0.78 , 8.2 a 13.8 mg/dL) y la media para el fósforo fue de 1.10 ± 0.30 con rango de 0.64 a 1.59 mmol/l (2.9 ± 0.81 , 1.7 a 4.2 mg/dL), sólo 3 de ellas tuvieron Ca sérico mayor de

2.52 mmol/l (10.5 mg/dL), la media de PTH fue de 1.5 ± 0.9 , con rango de 0.11 a 2.0 pmol/L, de estos tres pacientes tuvieron Ca elevados, de 13.2, 12.9 y 10.6 mg /dL; mientras que los valores de PTH de 2.4, 2.0 y 1.3 pmol/L.

El Gamagrama realizado a los 17 pacientes con HPTo 1º fue concluyente en 14, en 2 sugestivo y en 1 negativo, no hubo relación de la concentración de la PTH y la positividad del gamagrama.

La determinación por IRMA de la PTH tuvo una sensibilidad de 0.74, especificidad de 0.97, tasa de falsos negativos de 0.78, tasa de falsos positivos de 0.029, valor de predicción positivo de 0.90, valor de predicción negativo de 0.96, y una precisión global de 0.90.

RESULTADOS:

	PTH pm/L	Ca mm/L	PO4 mm/L
Controles	1.79 +/- 0.82	2.32 +/- 0.08	1.1 +/- 0.23
HPTo. 1°	42.9 +/- 58.6	2.85 +/- 0.44	0.9 +/- 0.31
HPTo. 2°	56.9 +/- 62.4	1.92 +/- 0.17	1.8 +/- 0.41
Litiasis	3.36 +/- 1.27	2.28 +/- 0.1	1.17 +/- 0.26
HipoPTo.	1.0 +/- 0.6	1.93 +/- 0.1	1.74 +/- 0.72
Cáncer	1.5 +/- 0.9	2.37 +/- 0.18	1.10 +/- 0.30
	2.4,2.1,1.3	13.2,12.9,10.6	

PTH IRMA

Alto fondo poca especificidad.
Falsas negativas

Ca Alto con PTH Alta = HPTo. 1°
Ca Alto con PTH N alta = HPTo. 1°
Ca Bajo con PTH Alta = HPTo. 2°
Ca Bajo con PTH N baja = HipoPTo.

HORMONA PARATIROIDEA IRMA

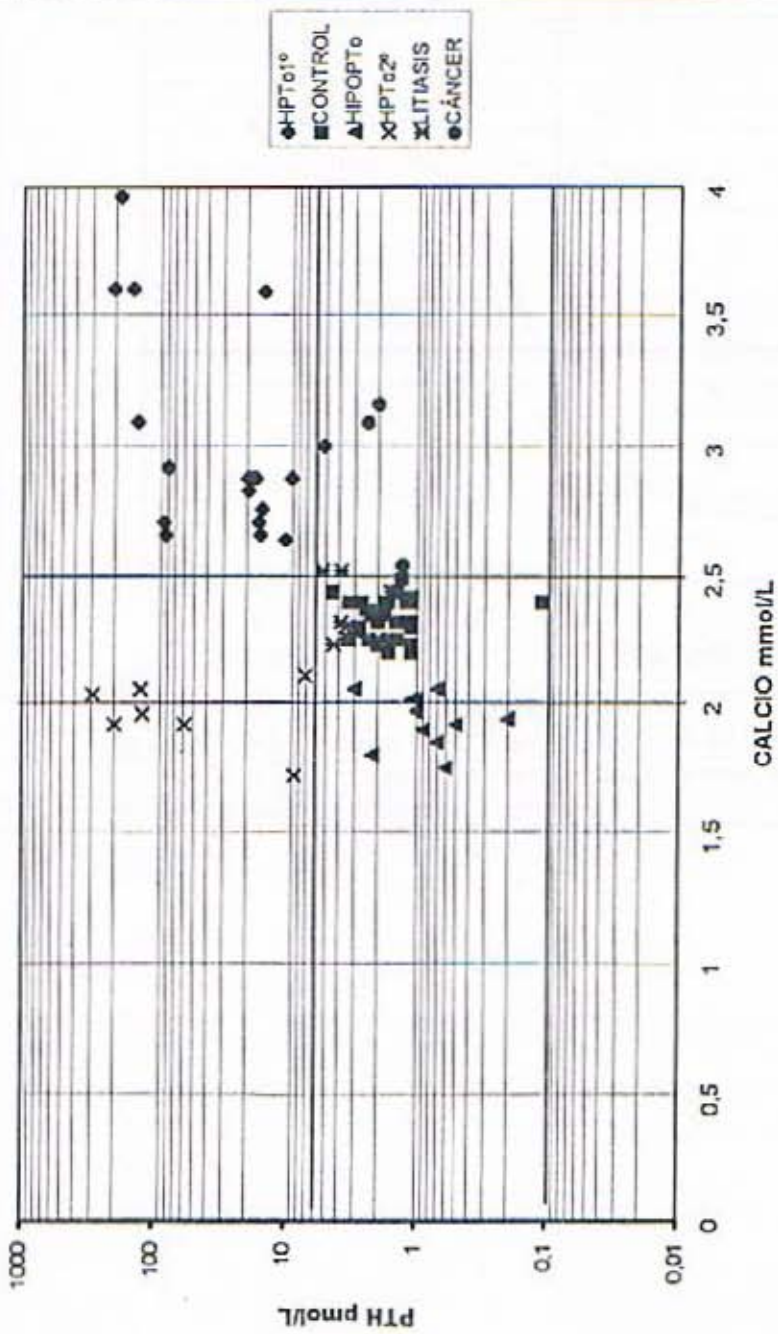
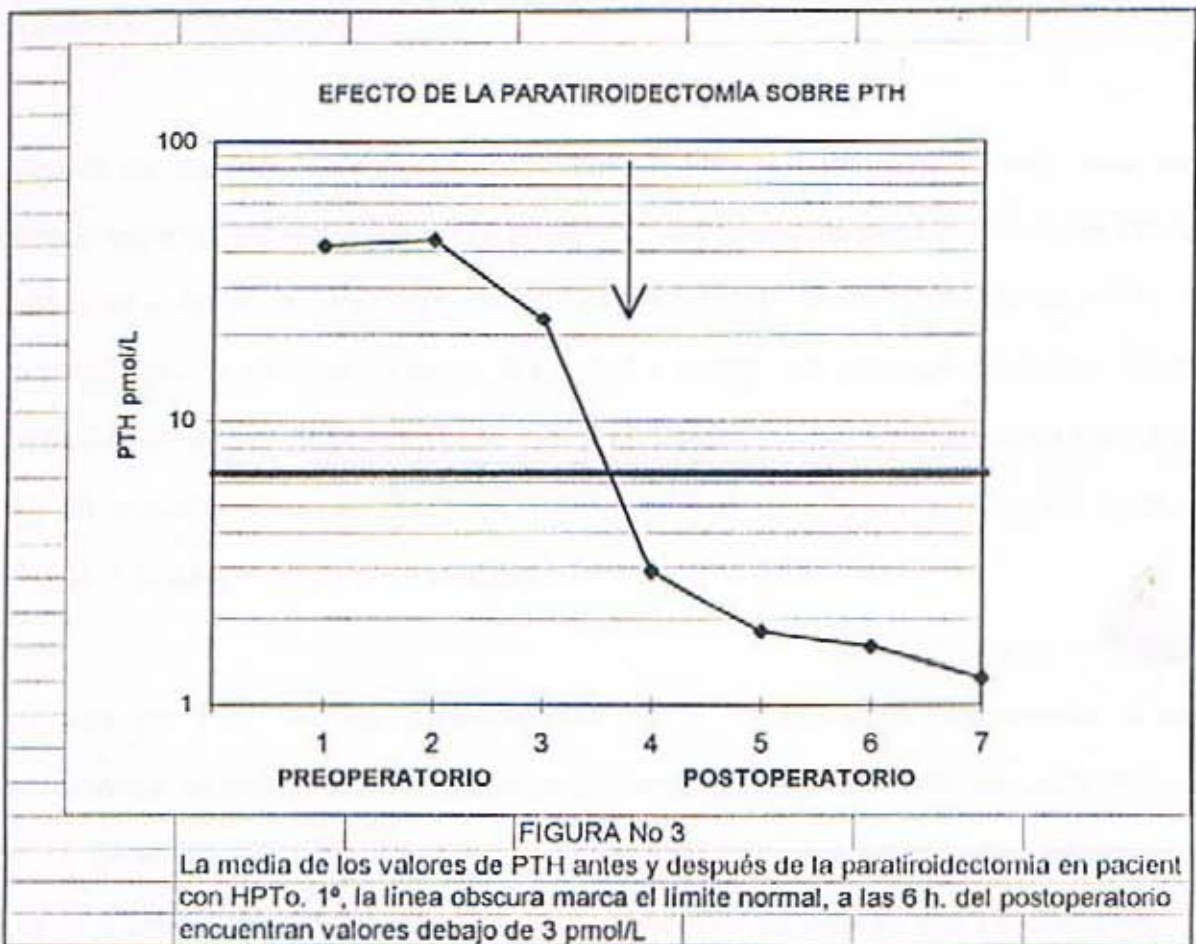


Figura 2.

Se representan los diferentes grupos, el HPTo 1° todos a excepción de uno tienen PTH > de 6.0 pmol/L, pero el Ca. cuandomenos en una ocasión > de 2.5 mmol/L. Los HPTo 2°, todos tienen PTH > 6.0, pero Ca < de 2.1 mmol/L.



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

Los valores de nuestros controles variaron entre 0.11 y 4.4 pmol/l, y el valor mas bajo encontrado entre los pacientes sin HPTo primario o secundario fue de 3.2 pmol/L, los valores reportados en la literatura consideran normal hasta 6.1 pmol/l, de los pacientes con HPTo. 1º uno presentó valores siempre normales, 3.3, 3.9, 5.2 pmol/L, sin embargo los calcios séricos fueron de 3.0, 2.76, y 2.76 pmol/l, (12.5, 11.5 y 11.5 mg/dL), posterior a la cirugía los niveles de PTH disminuyeron a 2.7, 2.1, 1.5 y 1.0 pmol/L, y el calcio fue de 2.35 pmol/l, (9.8 mg/dL) a las 24 h de la cirugía, el diagnóstico patológico fue adenoma paratiroideo.

Los valores de PTH en los pacientes con HPTo. 1º variaron ampliamente, desde concentraciones normales, 3.3 hasta 206 pmol/l, pero solo en cuatro de los pacientes con HPTo. 1º, tuvieron valores muy elevados, de 60 a 206 pmol/l, dos ellos tuvieron un adenoma de mas de 5 cm de longitud, los restantes 13, tuvieron concentraciones que variaron entre 7 y 20 pmol/L.

En los pacientes con HPTo. 2º, la PTH se encontró elevada en aquellos que el tratamiento no había sido suficiente para alcanzar la normalidad de calcio, cinco tenían valores de 59 a 293 pmol/l, pero el resto variaron entre 7 y 21.8 pmol/l.

En los pacientes con Cáncer de mama todos los valores fueron dentro de los normal, debajo de 2.0 pmol/l.

En los pacientes con Hipoparatiroidismo, los valores se encontraron en el limites bajo normal, debido al alto blanco de reactivos del método, los valores mas bajos de detección son de 1.1

pmol/l, aunque algunos de los sujetos normales y de cáncer de mama tuvieron valores menores, hasta de 0.11 pmol/l, por lo que el método no es confiable para el diagnóstico de hipoparatiroidismo o de inhibición de la glándula por hipercalcemia, como se observó en los 3 pacientes con hipercalcemia maligna, donde los valores fueron de 0.76, 1.33 y 1.92 pmol/l.

El calcio sérico estuvo por arriba de 2.52 mmol/L (10.5 mg/dL) en todos los pacientes, sin embargo en tres ellos, tuvieron valores menores de 2.52 mmol/L (10.5 mg/dL), cuando menos en una determinación se encontró en 2.35, 2.40 y 2.52 pmol/l (9.8, 10.10.2 y 10.5 mg/dL)

Los valores de calcio de los controles normales variaron entre 2.20 y 2.49 pmol/l (9.2 a 10.4 mg/dL), los valores entre los demás grupos de cáncer de mama o de litiasis renal los valores fueron entre 1.96 a 2.52 pmol/l (8.2 a 10.5 mg/dL), a excepción de los pacientes con hipercalcemia maligna diagnosticada por tener calcio por encima de 2.52 pmol/l (10.5 mg/dL) en la litiasis renal en dos de los pacientes el calcio se elevó en dos de los pacientes a 2.61 y 2.64 pmol/l (10.9 y 11.0 mg/dL) después de la carga de calcio.

Los valores de fósforo no tuvieron diferencias entre los grupos estudiados, ya que en el cáncer de mama hubieron valores muy bajos, semejantes a los algunos de los pacientes con HPTo 1º y muy elevados en los HPTo. 2º y en el HipoPTo.

Cuando se emplean métodos que miden las fracciones de PTH sea el amino o carboxilo terminal los valores de PTH son extremadamente altos y no se corrigen al elevar el calcio sérico, lo que si ocurre con la determinación con doble anticuerpo.

Con respecto a la hipercalcemia maligna la determinación de PTH es útil, ya que los valores de esta se encuentran en el límite inferior normal, a diferencia de los pacientes que tienen HPTo 1° en donde los valores varían entre el valor promedio hacia arriba, pero con calcio elevado.

La localización del adenoma o hiperplasia por Resonancia magnética, Tomografía computarizada y ultrasonido no han tenido utilidad, pero la gammagrafía con MIBI, encuentra el 87 % de los adenomas y el 54 % de las hiperplasias, en nuestro caso localizo 15 de 17 pacientes, los dos que no concertaron MIBI fueron adenomas paratiroideos.

La determinación de la PTH por el método de IRMA es útil en el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, pero es necesaria la interpretación con los valores de calcio, ya que presenta falsas positivas. Cuando hay niveles elevados de PTH con calcio normal, deberá descartarse hiperparatiroidismo y también cuando hay calcio elevado con valores normales de PTH en límites del promedio hacia arriba y sospechoso cuando este es mayor de 4.4 pmol/l.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Marcus R: Laboratory diagnosis of Parathyroid. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1989;18:647 - 58.
- 2.- Mallette L. E. The parathyroid polyhormones new concepts in the spectrum of peptide hormone action. *Endocr. Rev.* 1991; 12:110 -17.
- 3.- Edress D.B, Villanueva R, Sharp C.F. Jr. Singer F.R. Measurement of parathyroid hormone. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1989;18:611 - 29.
- 4.- Mallette L.E., Tuma S.N., Berger R.E. et al. Radioimmunoassay for middle region of parathyroid hormone using an homologous antiserum with carboxy terminal fragment of bovine parathyroid hormone as radioligand. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982;54:1017 -24.
- 5.- Miles L.E.M., Lipschitz D.A., Bieber C.P. and Cook J.D.. Measurement of serum Ferritin by a two site immunoradiometric assay. *Analyt Biochem.* 1974;61:209 - 224.
- 6.- Waton P.H. Hanley D.A. Parathyroid hormone regulation of synthesis and secretion. *Clin. Invest. Med.* 1993;16 (1), 58 - 77.
- 7.- Nisseson R.A., Abbo H. S.R., Teitelbaum A.P. et al. Endogenous biologically active human parathyroid hormone measurement by a guanylyl nucleotide-amplified renal adenylate cyclase assay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981;52:840 - 46.
- 8.- Flueck J.A. et al Immunoheterogeneity of parathyroid hormone in venous effluent serum from hyperfunctioning parathyroid glands. *J. Clin. Invest.* 1977 ; 60 : 1367.



DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN GONZALEZ.
PROFESOR TITULAR.



DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN GONZALEZ.
ASESOR DE TESIS.



DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ.
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.



DR. CARLOS CABBALLAR RIVERA.
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.