

11227
2e/0 60

Universidad Nacional Autónoma de México



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Hospital Especialidades Centro Médico La Raza
IMSS

LA CREATINOSFOQUINASA CEREBRAL (CKBB) COMO
MARCADOR BIOLÓGICO DE METASTASIS CEREBRALES

TESIS PROFESIONAL
DE INVESTIGACION CLINICA PARA CERTIFICACION
DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

DR. ALFREDO R. PEREZ R. ZAMORA



Ciudad Universitaria D. F.

Febrero 1985

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

LA CREATINOSFOQUINASA CEREBRAL (CEBB) COMO MARCADOR BIOLÓGICO
DE METASTASIS CEREBRALES.

1.- RESUMEN .

2.- INTRODUCCION .

3.- MATERIAL Y METODO .

4.- RESULTADOS .

5.- DISCUSION .

6.- BIBLIOGRAFIA .

RESUMEN

Con objeto de valorar si la determinación de los niveles séricos de la creatinfosfoquinasa cerebral (CKBB) puede ser útil en el diagnóstico de metástasis cerebrales, se determinó CKBB con radioinmunoanálisis en el suero de 25 sujetos normales, de 20 enfermos sin neoplasias y de 72 pacientes con neoplasias: 25 con neoplasia extracerebral sin metástasis, 25 con metástasis sin afección al sistema nervioso, 9 con metástasis cerebrales y extracerebrales, 8 con metástasis cerebrales y 5 con neoplasias cerebrales primarias.

La CKBB sérica fue significativamente más alta en los individuos con metástasis cerebrales, extracerebrales, o ambas, que en los grupos testigos. En todos los normales la CKBB fue menor de 4 ng/ml, y fue mayor de esta cifra en 77.7 y 62.5% de los casos en los dos grupos con metástasis cerebrales lo que fue, significativamente más frecuente - que en ambos grupos testigos (0 y 15%) y que en el grupo con neoplasias localizadas (16%); pero no fue diferente de los pacientes con metástasis extracerebrales (44%) y de aquellos con neoplasias cerebrales primarias (60%).

En los individuos con neoplasias, la CKBB mayor de 4 ng/ml tuvo una sensibilidad y una especificidad para detectar metástasis cerebrales de 70%. La probabilidad de que individuos con neoplasias tuvieran metástasis cerebrales con CKBB mayor de 4 ng/ml fue de 44.4%, pero la probabilidad de no tenerlas con CKBB menor, fue de 87.5%. La determinación de CKBB sérica puede ayudar para detectar, y sobre todo excluir, metástasis cerebrales.

SUMMARY

To assess if measurement of cerebral creatinphosphokinase (CKBB) serum levels may be useful in diagnosis of cerebral metastases, the enzyme was measured by radioimmunoassay in 25 normal subjects, 20 with non neoplastic diseases, and 72 patients with neoplastic diseases divided as follows: 25 with undisseminated extracranial neoplasms, 25 with extracerebral metastases, 9 with metastases in and out of CNS, 8 with metastases only in CNS, and 5 with primary cerebral tumor.

Serum CKBB was significantly higher in subjects with cerebral and/or extracerebral metastases than in control groups. CKBB was below 4 ng/ml in every healthy subjects. It was higher than 4 ng/ml in 77.7 and 62.5% in the groups with cerebral metastases, it was significantly higher than control groups (0 and 15% and undisseminated neoplasms (16).

There were no differences in CKBB major than 4 ng/ml, between cerebral metastases and extracerebral metastases (44%) or primary cerebral tumors (60%).

CKBB higher than 4 ng/ml had sensibility and specificity of 70% to detect cerebral metastases in subjects with neoplasms. Subjects with neoplasm with CKBB higher than 4 ng/ml had a probability of 44.4% to have cerebral metastases, if CKBB was below this margin there is a probability of 87.5% that they do not have cerebral metastases. Serum CKBB measurements may be of help in detection, and mainly in exclusion, of cerebral metastases.

La enzima creatinfosfoquinasa está presente en el sistema nervioso central como isoenzima BB (CKBB) (1). Esta es una proteína citoplasmática soluble que puede difundir libremente al torrente sanguíneo, por lo que se puede detectar aún en pequeñas lesiones celulares (2, 3,4); se encuentra en altas concentraciones en el astrocito (5), y aunque también se encuentra en otros tejidos como el pulmón, tejido adiposo, intestino delgado, hígado, páncreas, bazo y en general en el epitelio glandular (3,6,7), su concentración en estos órganos es de una tercera o cuarta parte de la encontrada en el cerebro (5-9), y en el suero se detecta en bajas concentraciones en condiciones normales (10).

Su elevación sérica se ha encontrado en diversas lesiones del sistema nervioso central (5,11,12), pero no se ha valorado en las metástasis cerebrales, por lo que investigamos la utilidad de la determinación de la CKBB sérica en el diagnóstico de las metástasis cerebrales, comparándolas con la presencia de neoplasias en otros órganos, con pacientes con padecimientos no neoplásicos y con individuos normales.

MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron pacientes con diversos tipos de neoplasias malignas - que ingresaron al Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza IMSS en el lapso de marzo a octubre de 1984. Se excluyeron a los que presentaban crisis convulsivas, cirugía reciente, cardiopatía aguda, enfermedades cerebrales agudas (enfermedad vascular cerebral, traumatismos, cirugía, etc.), quimio o radioterapia recientes y carcinoma de próstata. Fueron 72 pacientes que se distribuyeron en los siguientes grupos: (I) veinticinco pacientes con neoplasia - confinada a un solo órgano, 9 hombres y 16 mujeres con edad promedio de 53 años (20 a 78); (II) veinticinco pacientes con neoplasia metastásica pero sin afección cerebral, seis hombres y 19 mujeres con edad promedio de 54 años (34 a 78), (III) nueve pacientes con neoplasia metastásica incluyendo al cerebro, tres hombres y seis mujeres - con edad promedio de 51 años (20 a 69); (IV) ocho pacientes con carcinoma metastásico únicamente al cerebro, cuatro hombres y cuatro - mujeres con edad promedio de 55 años (25 a 73); (V) cinco pacientes con neoplasia primaria del cerebro (dos glioblastomas, dos astrociti-

tomas quísticas y un oligodendroglioma), cuatro hombres y una mujer con edad promedio de 47 años (36 a 54). Se incluyeron dos grupos -testigos, uno (grupo testigo-sanos) formado por veinticinco voluntarios sanos, 18 hombres y siete mujeres con edad promedio de 43 años (22 a 70), y el otro (grupo testigo-enfermos) con 20 pacientes, 8 hombres y 12 mujeres, con edad promedio de 49 años (24 a 72), sin neoplasias, que estaban hospitalizados por diversas enfermedades: cardiopatía isquémica en cuatro pacientes; secuelas de infarto cerebral, pancreatitis aguda, enfermedad ácido péptica en dos pacientes cada una; septicemia, caldocelitis, insuficiencia renal crónica, enfisema pulmonar, lupus eritematoso, diabetes mellitus, anemia hemolítica, cardiopatía reumática, neuropatía periférica y púrpura vascular en un caso cada una.

A todos los pacientes con neoplasias se les practicó historia clínica, radiografías de tórax, serie ósea metastásica, serie esofagogastrodudenal, tránsito intestinal, colon por enema y ureografía excretora; gammagrama hepatoesplénico y gammagrama óseo con pirofosfatos, así como exámen histopatológico por biopsia o autopsia. En todos los casos con metástasis cerebrales éstas se confirmaron con tomografía computada de cráneo.

En los otros grupos la ausencia de afección cerebral se demostró por la falta de síntomas neurológicos y la evolución clínica, y en algunos por tomografía computada de cráneo o estudio postmortem.

En todos se tomó una muestra de sangre venosa en ayunas, inmediatamente se separó el suero y se congeló a menos 20°C durante un máximo de 10 días. Las determinaciones de CKBB se hicieron por duplicado, por medio de radioinmunoanálisis con el equipo "Creatine Kinase BB 125 de Mallinckrodt Inc, y un contador gamma tipo pese (Picker). El análisis estadístico se realizó con la media de ambas determinaciones, utilizando las pruebas análisis de la varianza, t de Student y chi cuadrada, de una cola (alfa=0.05).

RESULTADOS

La extirpe histológica de las neoplasias fué similar en los primeros cuatro grupos (Tabla 1.). En el grupo testigo-sanos la concentración sérica de CKBB fué de 0.726 ± 1.168 ng/ml, el valor máximo fué de 3.91 ng/ml. En el grupo testigo-enfermos los valores fueron de 1.668

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

± 2.787 ng/ml. En los grupos con metástasis (II, III y IV) las concentraciones séricas de CKBB fueron significativamente mayores que en los grupos testigos (Tabla 2). No hubo diferencia entre los que tenían metástasis cerebrales y los que las tenían extracerebrales ($P > 0.05$). En ningún sujeto sano la CKBB fué mayor de 4 ng/ml (fig.1). En el grupo testigo con enfermedades no neoplásicas hubo tres pacientes con CKBB mayor de 4 ng/ml: uno con septicemia, otro con insuficiencia renal crónica, y el tercero con anemia hemolítica; la cifra máxima en este grupo fue de 10.53 ng/ml. En los grupos problema la CKBB fué mayor de 4 ng/ml en 4 (16%), 11 (44%), 7 (77.7%), 5 (62.5) y 3 (60%) individuos en los grupos I al V respectivamente (tabla 3). La CKBB sérica mayor de 4 ng/ml fué significativamente más frecuente en los pacientes con metástasis cerebrales (grupo III y IV) que en los individuos con neoplasia extracerebral localizada (I vs III $p < 0.005$, I vs IV $p < 0.05$), y que en los sujetos con enfermedades no neoplásicas (vs III $p < 0.005$, vs IV $p < 0.05$), pero no fué diferente de los pacientes con metástasis extracerebrales (II vs III, II vs IV y II vs III + IV, $p > 0.05$). La diferencia entre los grupos I y II, y entre I y V no fué significativa. En los pacientes con neoplasias, la sensibilidad para detectar metástasis cerebrales de la CKBB mayor de 4 ng/ml fue de 70 por ciento, con una especificidad también de 70 por ciento. La probabilidad de que un paciente con neoplasia con CKBB sérica mayor de 4 ng/ml tuviese además metástasis cerebrales fué del 44.4% pero la probabilidad de no tener metástasis cerebrales si la CKBB sérica era normal fué del 87.5%.

DISCUSION

La determinación con radioinmunoanálisis de la CKBB es más sensible que otros métodos como el enzimático, la cromatografía, y la espectrometría; requiere solo 100 μ l de suero, y en su medición hay menor interferencia con las fracciones MB y MM (5,13).

La concentración sérica de CKBB se incrementa en las primeras horas de la destrucción celular y desciende rápidamente a niveles normales, a menos que persista la liberación de la enzima (5,14,15). En animales de experimentación la degradación es de 1.6% por minuto, depuran

dose rápidamente del plasma (16). Sus niveles séricos no tienen relación con el grado de insuficiencia renal pero sí se eleva en los casos de inflamación o isquemia renal aguda, por su presencia en las células tubulares distales (17).

La CKBB sérica se encuentra elevada con frecuencia variable en diversas neoplasias como las de mama, pulmón, estómago, hígado, colon, recto, tiroides y sarcomas diversos (7,9,13,18,21). El carcinoma de próstata muestra una frecuencia excepcionalmente alta (90%) de CKBB sérica elevada - (5,22,24) y no se incluyó en este estudio. En general no hay relación entre la extirpe tumoral y la elevación de CKBB (8), pero sí con la "actividad" de la neoplasia, ya que desciende con la respuesta terapéutica y se eleva nuevamente con las recaídas (15). La CKBB puede considerarse como un "marcador biológico" de los llamados oncofetales, como el antígeno carcinoembrionario y la alfafetoproteína, ya que es la forma primaria de la creatinofosfoquinasa en el músculo fetal y en otros tejidos fetales (7,25). Sin embargo es poco sensible para el diagnóstico de neoplasia si no está diseminada, pues en el estudio actual solo el 16% de los individuos con neoplasia no diseminada tuvieron elevada la CKBB, en proporción similar a los que tenían enfermedades no tumorales, a diferencia de los que tuvieron metástasis.

Aunque en este estudio no se investigaron pacientes con enfermedades cerebrales agudas no neoplásicas, el cerebro es particularmente rico en CKBB, y cualquier lesión que lo afecte puede provocar elevación de esta enzima, como sucede en las crisis convulsivas, los traumatismos, el infarto cerebral, y otras (2,26), por lo que la elevación de la CKBB sérica no parece ser útil para distinguir a una neoplasia primaria o metastásica del cerebro, de una enfermedad cerebral de otro origen.

En este estudio no se encontraron diferencias entre los pacientes con neoplasia cerebral primaria y aquellos con metástasis cerebrales.

Como se demuestra en este estudio, la CKBB sérica se encuentra más frecuentemente elevada en los individuos con metástasis cerebrales que en los individuos sanos, que en los enfermos sin neoplasias y que en los de neoplasias no metastásicas. A pesar de que la CKBB sérica mayor de 4 mg/ml tuvo una sensibilidad y especificidad relativamente alta (70%) para detectar metástasis cerebrales, no parece ser de utilidad para diferenciar a éstas de las metástasis extracerebrales, la diferencia entre estos grupos no fue significativa.

Aunque, la probabilidad de tener metástasis en el cerebro cuando la CKBB es mayor de 4 mg/ml es de solo 44.4%, si la CKBB es normal (menor

de 4 ng/ml) la probabilidad de no tener afección cerebral es muy alta (87.5%). Estos resultados sugieren que la determinación de la CKBB - sérica puede ser de utilidad en la detección de metástasis cerebrales, pero sobre todo contribuye a descartarlas.

TABLA 1.

TIPO DE NEOPLASIA	GRUPO			
	I	II	III	IV
<u>CARCINOMAS</u>				
PULMONA	6	3	2	3
MAMA	2	2	1	1
TIROIDES	1	0	0	0
ESTOMAGO	4	3	1	0
PANCREAS	1	0	0	0
COLON	2	1	0	0
UTERO	2	5	2	1
OVARIO	2	3	0	0
VIAS URINARIAS	1	2	0	0
PIEL	1	0	0	0
DESCONOCIDO	0	2	1	3
<u>SARCOMAS Y LINFOMAS</u>	3	4	2	0
T O T A L:	25	25	9	8

TABLA 2

VALORES SERICOS DE CK BB EN INDIVIDUOS CON NEOPLASIAS CEREBRALES Y EXTRACEREBRALES

GRUPO	No.	CK BB SERICA (ng/ml)	P vs. TESTIGOS	
			Sanos	Enfermos
TESTIGO-SANOS	25	0.726 ± 1.168		
TESTIGO-ENFERMOS	20	1.668 ± 2.787	>0.05	
I NEOPLASIA NO METASTASIS	25	1.389 ± 1.914	>0.05	>0.05
II METASTASIS EXTRACEREBRAL	25	5.716 ± 7.752	<0.01	<0.025
III METASTASIS CEREBRAL Y EXTRACEREBRAL	9	15.795 ± 27.759	<0.005	<0.025
IV METASTASIS CEREBRAL	8	6.585 ± 5.135	<0.005	<0.005
V NEOPLASIA CEREBRAL PRIMA RIA	5	3.628 ± 3.573	>0.05	>0.05

TABLA 3

CK BB SERICA ELEVADA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS CEREBRALES Y EXTRACEREBRALES

GRUPO	No. De Casos	No. Con CKBB >4ng/ml	%	P vs. TESTIGOS	
				SANOS	ENFERMOS
TESTIGO-SANOS	25	0	0		
TESTIGO-ENFERMOS	20	3	15	>0.05	
I	25	4	16	>0.05	>0.05
II	25	11	44	<0.001	>0.05
III	9	7	77.7	<0.001	<0.005
IV	8	5	62.5	<0.001	<0.05
V	5	3	60	<0.001	>0.05

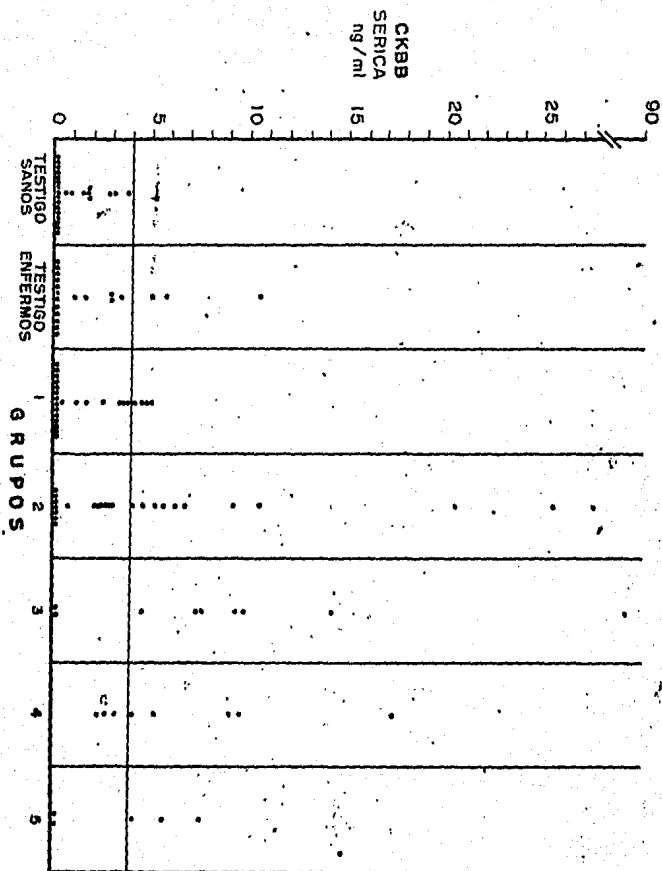


Fig.1.- Cifras de creatinfosfoquinasa cerebral (CKBB) sérica en testigos con enfermedades no neoplásicas, pacientes con neoplasias no diseminadas (1), con metástasis extracerebrales (2), con metástasis intra y extracerebrales (3), con metástasis cerebrales unicamente (4), y con neoplasias primarias del cerebro (5).

- 1.- PFEIFFER FE; HOMBURGER A; YANAGIHARA T.: Creatine kinase BB isoenzyme in CSF in neurologic diseases. Arch.Neurol. 1983; 40:169.
- 2.- BELL RD; ROSEMBERG RN; TING R; MUKHEREJEE A.; et al: Creatine kinase BB isoenzyme levels by radioimmunoassay in patients with neurological diseases. Ann. Neurol. 1978; 3:52.
- 3.- PHILLIPS JP; JONES HM; HITCHCOCK R; ADAMS M; THOMSON RJ.: Radioimmunoassay of serum creatine kinase BB as index of brain damage after head injury. Br. Med. J. 1980; 281:777.
- 4.- THOMSON RJ; GRAHAM JG; McQUEEN INF; KYNOCH PAM; BROWN KW.: Radioimmunoassay of brain-type creatine kinase-BB isoenzyme in human tissues - and in serum of patients with neurological disorders. J. Neurol.Sci. 1980; 47:241.
- 5.- COOPER FR; CHALIF DJ; RAMSEY JF; MOORE RJ.: Radioimmunoassay of the brain type isoenzyme of creatine phosphokinase (CKBB): A new diagnostic tool in the evaluation of patients with head injury. Neurosurgery 1983; 12:536.
- 6.- GAZDAR AF; ZWEIG MH; CARNEY DN; VAN STEIRTEGHEM AC; et al: Levels of creatine kinase and its BB isoenzyme in lung cancer specimens and - cultures. Cancer Res. 1981; 41:2773.
- 7.- SILVERMAN LM; DERMER GB; ZWEIG MH; VAN STEIRTEGHEM AC; TOKES ZA.: Creatine kinase BB: a new tumor-associated marker. Clin. Chem. 1979; 25:1432.
- 8.- MEYER IJ; THOMPSON JA; KISER EJ; HAVEN GT.: Observation of a variant creatine kinase isoenzyme in serum and breast tumor cytosols. Am.J. Clin. Pathol.1980; 74:332.
- 9.- WITHERSPOON LR; SHULER SE; GENGE CF; GILBERT SS; et al: Creatine kinase B measure by a commercially available RIA kit for the detection of acute myocardial infarction. Clin Chem 1983; 29:336.
- 10.- COOLEN RB; PRAGAY DA; CHILCOTE ME.: The occurrence of the brain (BB) isoenzyme of serum creatine kinase (CK) in different diseases as - determined by quantitative electrophoresis and ion-exchange column chromatography. Clin. Chem. 1975; 21:976.

- 11.- SOMER H.; KASTE M.; TROUPP H.; KONTINEN A.: Brain creatine kinase in blood after acute brain injury. *J. Neurol. Neurosurg Psych.* 1975; 38:572.
- 12.- LEDERER WH.; GERSTREIN HL.: Creatine kinase isoenzyme BB activity in serum of a patient with gastric cancer. *Clin. Chem.* 1976; 22:1748.
- 13.- ZWEIG MH.; VAN STEIRTEGHEM AC.; SCHECHTER AN.: Radioimmunoassay of creatine kinase isoenzyme BB. *Clin. Chem.* 1978; 24:422
- 14.- KASTE, M.; SOMER H.; KONTINEN A.: Brain-type creatine kinase isoenzyme: occurrence in serum in acute cerebral disorders. *Arch. Neurol.* 1977; 34:142.
- 15.- RABOW L.; HEDMAN G.: CK-BB isoenzymes as a sign of cerebral injury. *Acta Neurochir (Wien) (Suppl)* 1979; 28:108.
- 16.- RAPAPORT E.: The Fractional disappearance rate of the separate isoenzymes of creatine phosphokinase in the dog. *Cardiovasc. Res.* 1975; 2:473.
- 17.- HOMBURGER HA.; MILLER SA.; JACOB GL.: Radioimmunoassay of creatine kinase B-isoenzymes in serum of patients with azotemia, obstructive uropathy, or carcinoma of the prostate or bladder. *Clin. Chem.* 1980; 26:1821.
- 18.- TSUNG SW.: Creatine kinase activity and isoenzyme pattern in various normal tissues and neoplasms. *Clin. Chem.* 1983; 29:2040.
- 19.- DERNER GB.; SHERVIN RP.: Autoradiographic localization of glycoprotein in human breast cancer cells maintained in organ culture - after incubation with ³H-fucose or ³H-glucosamine. *Cancer Res.* 1975; 35:63.
- 20.- BURMAN M.H.; BARSTIS J.L.; STERN C.S.; ROSE D.M. et al: Increased inactive creatine kinase B protein in the plasma of patients with malignancy. *Clin. Chem.* 1981; 27:1724.
- 21.- STROM S.; BENDZ R.: Serum creatine kinase isoenzymes in patients with advanced malignant disease. *Acta Med. Scand.* 1983; 213:289.
- 22.- THOMPSON R.J.; RUBERY E.D.; JONES H.M.: Radioimmunoassay of serum creatine kinase-BB as a tumour marker in breast cancer. *Lancet* 1980; 27:673.

- 23.- FELD R.D.; WITTE D.L.: Presence of creatine kinase BB isoenzyme in some patients with prostate carcinoma. Clin. Chem. 1977; 23:1930
- 24.- HOAG G.N.; FRANKS C.R.; DeCOTEAU WE.: The production of creatine - kinase isoenzyme BB in serum of a patient with prostatic carcinoma and in tumor homogenates. Clin. Biochem. 1978; 1:38.
- 25.- CAO A.; DE VIRGILIIS S.; LIPPI C.; COPPA G.: Serum and muscle creatine kinase isoenzymes and serum aspartate aminotransferase isoenzymes in progressive muscular dystrophy. Enzyme, 1971; 12:49-62.
- 26.- CORNBLEET P.J.; EVANS M.D.: Creatine kinase BB isoenzyme activity in patients with hematologic disorders. Clin. Chem. 1980; 26:1635.