

## Perfil biológico de la fosfatasa ácida tartrato resistente como marcador de la resorción ósea

H. Rico\*, M. Iritia\*\*, I. Arribas\*\* y M. Revilla

Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares  
28801 Madrid (España)

(Recibido el 21 de mayo de 1990)

H. RICO, M. IRITIA, I. ARRIBAS and M. REVILLA. *Biological Profile of Tartrate-Resistant Acid Phosphatase as Marker of Bone Resorption*. Rev. esp. Fisiol., 46 (4), 379-384, 1990.

Tartrate-resistant serum acid phosphatase was measured in 123 subjects, 80 of which were normal and the rest pathologic, in order to define the profile and value of this parameter as a biological marker of osteoclastic activity. Normal subjects were divided into age groups based on the period where skeletal growth ends (under 20 years), at the age of menopause in women (50 years, between 20 and 50 years) and those over 50 years. There was an increase in tartrate-resistant serum acid phosphatase coinciding with puberty and no sex differences were observed after the 50 year mark, when women showed higher values than men ( $p < 0.001$ ). Such tartrate-resistant serum acid phosphatase increase, is reflected as higher values in the 50 year group than in the 20 to 50 year group ( $p < 0.001$ ), the only age limit where a negative significant correlation between tartrate-resistant serum acid phosphatase values and age could be observed ( $p < 0.05$ ). Values were higher up to the age of 20 years ( $p < 0.001$ ) than in any other older age group. Levels increased significantly ( $p < 0.001$  for both groups) in postmenopausal osteoporosis ( $n = 20$ ) and in Paget's disease of bone ( $n = 15$ ), and decreased significantly ( $p < 0.05$ ) in imperfect osteogenesis ( $n = 8$ ), thus revealing its value as a biological marker of osteoclastic activity.

**Key words:** Tartrate-resistant acid phosphatase, Biological bone markers, Postmenopausal osteoporosis, Paget's bone disease.

El remodelamiento óseo es dependiente de la actividad de los osteoclastos y osteoblastos (16), existiendo una serie de marcadores biológicos del mismo que traducen, directa o indirectamente, la actividad celular (1, 5, 6) y, consecuentemente, la de ambas células sobre el hueso. De ellos destaca la fosfatasa alcalina y su fracción ósea

para los osteoblastos (17) y la proteína ósea no colágena sintetizada por ellos, denominada osteocalcina o BGP (de *Bone Gla Protein*) (8).

La actividad osteoclástica suele evaluarse por marcadores indirectos, como la eliminación de la hidroxiprolina y del calcio en orina (14), pero desde que MILLER (12) demostró que la fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) es sintetizada por los osteoclastos, se muestra interés por estu-

\* A quien debe dirigirse la correspondencia.

\*\* Laboratorio de Bioquímica. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid).

diarla y observar su valor como marcador de actividad osteoclástica (11, 25).

El motivo de este trabajo es disponer de valores de normalidad para la FATR sérica, así como definir su perfil biológico y observar los cambios dependientes de distintas patologías óseas.

### Material y Métodos

Se estudiaron 123 individuos en los que se determinó la FATR por métodos previamente descritos (22), cuantificándola en sangre en ayunas en un autoanalizador Hitachi 717 (Boehringer, Mannheim). De ellos, 80 se consideraron normales clínica y analíticamente, por exclusión de enfermedades hematológicas y/o que afecten al metabolismo óseo. Sus edades oscilaban entre 3 y 80 años. Otros 20 eran mujeres que se diagnosticaron de osteoporosis postmenopáusica por la existencia de uno o más colapsos vertebrales sin evidencia de trauma previo y exclusión, clínica y analíticamente, de mieloma, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo y osteomalacia; tenían un aclaramiento normal de creatinina, una media de edad de 62,3 años y ninguna había realizado tratamiento hormonal sustitutivo postmenopáusico, ni ningún otro que interfiriera en el metabolismo cálcico. Otros 15 se diagnosticaron de Paget óseo polioestótico por estudio bioquímico, radiológico y gammagráfico; su edad media era de 58,2 años y no estaban sometidos a tratamiento previo alguno en los últimos 3 meses anteriores al estudio. Los 8 restantes, con una edad media de 12,1 años, se diagnosticaron de osteogénesis imperfecta; 4 correspondían al tipo I y otros 4 al tipo III según la clasificación de SILLENCE *et al.* (23). En todos los pacientes se descartó, por estudios al respecto, la existencia de procesos hematológicos y en ellos el aclaramiento de creatinina era normal, para su edad.

En los controles se hicieron 3 subgrupos en razón a la edad: el primero hasta los 20

años, por ser esta la edad en que cesa el crecimiento óseo (2, 7), está compuesto por 18 individuos (10 varones y 8 hembras), con una edad media de  $12,5 \pm 6,6$  años; el segundo de 20 a 50 años, por ser esta la edad mínima que presentaban las mujeres de menopausia, compuesto de 32 sujetos (18 mujeres y 14 hombres), con una edad media de  $34,6 \pm 7,6$  años; y, el tercer grupo de mayores de 50 años ( $61,4 \pm 8,7$  años) compuesto por 15 sujetos de ambos sexos. Tanto en menores, como en mayores de 50 años, los datos se analizan, independientemente de la edad, en relación al sexo.

El estudio estadístico se realiza con el test de la t de Student comparando los valores medios en los controles por grupos de edad y en los 3 grupos de pacientes con los de su misma edad. En los controles se realiza, a su vez, un test de correlación de Pearson entre los valores de FATR, edad y sexo. Ambos estudios se hicieron con computadora personal modelo Casio FX-820P (Casio Co. Japan), con programas biomédicos incorporados.

### Resultados

En la tabla I se muestran los valores de la FATR en todos los grupos estudiados. En menores de 20 años, los valores están significativamente más altos que en los de mayor edad. Entre 20 y 50 años, son significativamente más bajos que en los mayores de 50. Por sexos sólo hay diferencias significativas en los mayores de 50 años, siendo los valores en mujeres significativamente mayores que en hombres. En la osteoporosis postmenopáusica y en el Paget óseo la FATR está significativamente elevada respecto de los valores de los mayores de 50 años. En los jóvenes con osteogénesis imperfecta los valores están disminuidos significativamente respecto de los normales.

En razón a la edad y de niveles de FATR en normales, no hay correlación en

los menores de 20 años ni en los mayores de 50 y hay una correlación significativa de carácter negativo, en los individuos entre 20 y 50 años ( $r = 0,430$ ,  $p < 0,05$ ). En la fig. 1 se muestra el perfil biológico de la FATR en razón a la edad.

### Discusión

Aunque algunos autores valoran la FATR en plasma para evitar la fracción correspondiente a las células hematológicas (25), otros la determinan en suero (1, 11) e indican una buena correlación entre los valores de FATR y la patología ósea estudiada (11); coincidiendo con los resultados del presente estudio realizado en individuos en los que se descartó la existencia de alteraciones hematológicas.

Nuestros resultados en niños evidencian unos niveles mayores que en adultos, circunstancia ya reflejada por LAU *et al.* (11) y que hay que poner en relación con su mayor actividad metabólica ósea, como demuestra igualmente el que los niños tengan la BGP más alta que los adultos (3, 10). Coincidiendo con el desarrollo puberal se observa en niños una elevación de

la FATR (fig. 1), señalado por otros autores para la BGP (21) y que se justifica por el mayor desarrollo esquelético habido a esa edad (26). Esta elevación puede ser la causa, a su vez, de que no se observe correlación entre la edad de los niños y los niveles séricos de FATR. No se han encontrado referencias de FATR en niños con osteogénesis imperfecta tardía; nuestros valores son inferiores a los de niños normales como ha sido observado para la BGP (18) lo que puede relacionarse con el disminuido remodelamiento óseo que caracteriza a la enfermedad (24).

Según recientes trabajos el desarrollo esquelético cesa a partir de los 20 años (2, 7), edad en la que empieza a perderse masa ósea. En la mujer después de la menopausia hay una acelerada pérdida de masa ósea (19), lo que hace que se eleven los marcadores biológicos de resorción ósea (15, 19). En nuestros individuos normales entre 20 y 50 años, por ser esta edad la edad menor de menopausia que encontramos en las mujeres, los valores de la FATR no cambian entre sexos y son menores que los habidos en menores de 20 años. A partir de los 50 años, la FATR se eleva significativamente cuando se comparan sus va-

Tabla I. Valores séricos de la fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR U/l) en individuos normales en razón a la edad, en mujeres con osteoporosis postmenopáusica (OPPM), en pacientes con enfermedad ósea de Paget y en jóvenes con osteogénesis imperfecta (OI).  
Valores de p según t de Student para datos medios.

	n	Edad (años)	FATR (U/l)
<b>Normales</b>			
Jóvenes menores de 20 años	18	12,5 ± 6,6	7,3 ± 1,7*
Adultos mayores de 20 años	62	46,2 ± 9,6	3,2 ± 0,4
entre 20 y 50 años	32	34,6 ± 7,6	3,0 ± 0,6
mayores de 50 años	30	61,4 ± 8,7	3,5 ± 0,5**
OPPM	20	62,3 ± 9,1	4,2 ± 0,5***
Paget	15	58,2 ± 8,7	5,1 ± 1,1***
OI	8	12,1 ± 3,5	5,8 ± 1,0§

\*  $p < 0,001$  vs adultos.

\*\*  $p < 0,001$  vs adultos entre 20 y 50 años.

\*\*\*  $p < 0,001$  vs mayores de 50 años.

§  $p < 0,05$  vs jóvenes.

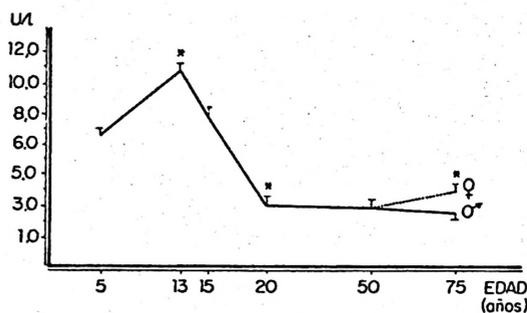


Fig. 1. Perfil de la fosfatasa ácida tartrato resistente en razón a la edad de individuos considerados normales.

lores en atención al sexo, es significativamente mayor en las mujeres, lo que está en relación con el acelerado remodelamiento óseo que acontece en la mujer después de la menopausia (15, 19). Entre los 20 y los 50 años la FATR se correlaciona negativamente con la edad y no en los mayores de 50 años como grupo o separados por sexos, lo que puede depender del mayor o menor remodelamiento óseo en las mujeres postmenopáusicas (4). Coincidiendo con otros autores (5), observamos una elevación de la FATR en mujeres normales postmenopáusicas.

Tanto en la osteoporosis (13), como en el Paget (9, 20), la actividad osteoclástica está aumentada y da lugar a una mayor resorción ósea. En ambas patologías observamos un aumento significativo de la FATR, indicado también por otros autores (11), lo que nuevamente señala su utilidad en el estudio de la patología ósea y su valor como marcador del remodelamiento óseo y de la actividad osteoclástica.

En cuanto al perfil biológico se refiere, la FATR está más elevada en niños que en adultos, presenta un pico coincidiendo con la pubertad y en adultos entre 20 y 50 años se correlaciona negativamente con la edad, perdiéndose esta relación a partir de los 50 años, en que las mujeres presentan valores significativamente más altos que

los varones, sin que se observen diferencias entre sexos a otras edades.

## Resumen

Se define el perfil biológico de la fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) y se valora su calidad como marcador de actividad osteoclástica en sangre de 123 sujetos de los que 80 son normales y el resto patológicos. Los sujetos considerados normales se dividen en grupos de edad en razón al cese del crecimiento esquelético (menores de 20 años), a la edad de la menopausia en las mujeres (50 años; entre 20 y 50 años) y en mayores de 50 años. Hay una elevación de la FATR coincidiendo con la pubertad y no hay diferencias sexuales hasta pasados los 50 años, en donde las mujeres presentan valores más elevados que los hombres ( $p < 0,001$ ); esta elevación hace que, como grupo, los niveles de FATR sean mayores a partir de los 50 años que los habidos entre 20 y 50 ( $p < 0,001$ ), único límite de edad donde se observa una correlación significativa y de carácter negativo entre la FATR y la edad ( $p < 0,05$ ). Hasta los 20 años los valores son más altos ( $p < 0,001$ ) que los que se observan posteriormente a esa edad. En la osteoporosis postmenopáusica ( $n = 20$ ) y en la enfermedad ósea de Paget ( $n = 15$ ) está elevada significativamente ( $p < 0,001$  para ambos grupos) y disminuida significativamente ( $p < 0,05$ ) en la osteogénesis imperfecta ( $n = 8$ ), lo que evidencia su valor como marcador biológico de actividad osteoclástica.

Palabras clave: Fosfatasa ácida tartrato resistente, Marcadores biológicos del hueso, Osteoporosis, Paget óseo.

## Bibliografía

1. Azria, M.: *Calcif, Tissue Int.*, 45, 7-11, 1989.
2. Buchanan, J. R., Myers, C., Lloyd, T. y Greer, R. B.: *J. Bone Mineral Res.*, 3, 583-587, 1988.
3. Cole, D. E. C., Carpenter, T. O. y Gundberg, C. M.: *J. Pediatr.*, 106, 770-776, 1985.
4. Christiansen, C., Riis, B. J. y Rodbro, P.: *Lancet*, 1, 1105-1108, 1987.
5. DeCastro, J. A. S., Peacock, M., McClintock, R. y Johnston, C. C.: *J. Bone Mineral Res.*, 4 (suppl 1), S171, 1989.
6. Delmas, P. D.: En «Osteoporosis: etiology, diagnosis and management» (Riggs, B. L.,

- Melton, L. J., eds). Raven Press. Nueva York. 1988, pp. 297-316.
7. Gilsanz, V., Gibbens, D. T., Carlson, M., Boechat, M. I., Cann, C. E. y Schulz, E. E.: *Calcif. Tissue Int.*, 43, 260-262, 1988.
  8. Beresford, J. N., Gallagher, J. A., Poser, J. W. y Russell, R. G. G.: *Metab. Bone Dis. Rel. Res.*, 5, 229-234, 1984.
  9. Hamdy, R. C.: *Paget's disease of bone*. Praeger Publisher. Norwich. 1981.
  10. Hauschka, P. V., Lian, J. B., Cole, D. E. C. y Gundberg, C. M.: *Physiol. Rev.*, 69, 990-1047, 1989.
  11. Lau, K. H. W., Kraenzlinn, M. E., Onishi, T. y Baylink, D. J.: En «Osteoporosis 1987» (Christiansen, C., Johansen, J. S. y Riis, B. L. eds). Copenague, 1987, pp. 682-687.
  12. Miller, S. C.: *Calcif. Tissue Int.*, 37, 526-529, 1985.
  13. Mundy, G. R.: *Osteopenia. Disease a month*. Year Book Medical Publ. Chicago. 1987.
  14. Nordin, B. E. C.: *Clin. Endocrinol.*, 8, 55-67, 1978.
  15. Nordin, B. E. C. y Polley, K. J.: *Calcif. Tissue Int.*, 41 (suppl. 1), S1-S59, 1987.
  16. Parfitt, A. M.: *Metab. Bone Dis. Rel. Res.*, 4, 1-6, 1982.
  17. Posen, S., Cornish, C. y Kleerekoper, M.: En «Metabolic Bone Disease» (Avioli, L. V.; Krane SM, eds). Academic Press. Nueva York, 1977, pp. 142-183.
  18. Rico, H.: *J. Pediatr.*, 111, 634-1987.
  19. Rico, H.: En «Osteoporosis: contributions to modern management» (Nordin, B. E. C., ed). Parthenon Publishing Group. Lancaster. 1990, pp. 39-46.
  20. Rico, H., Cabranes, J. A., Hernández, E. R. y Almoguera, I.: *Med. Clin. (Barc.)*, 80, 798-800, 1987.
  21. Riis, B. J., Krabbe, S., Christiansen, C., Catherwood, B. D. y Deftos, L. F.: *Calcif. Tissue Int.*, 37, 213-217, 1985.
  22. Seiler, D. y Nagal, D.: *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 21, 519-525, 1983.
  23. Sillence, D. O., Senn, A. y Danks, D. M.: *J. Med. Genet.*, 16, 101-116, 1979.
  24. Ste. Marie, L. G., Charon, S. A., Edouard, C. Chapuy, M. C. y Meunier, P. J.: *J. Clin. Pathol.*, 37, 1081-1089, 1984.
  25. Stepan, J. J., Pospichal, J., Schreiber, V., Kanka, J., Mensik, J., Presl, J. y Pacovsky, V.: *Calcif. Tissue Int.*, 45, 273-280, 1989.
  26. Vaughan, J.: *The physiology of bone*. Clarendon Press. Oxford. 1975.

