

Marcadors bioquímics de remodelat ossi

Introducció

L'os està constituït per una fracció proteica (on el col·lagen tipus I constitueix el 90% de les proteïnes), una fracció mineral (hidroxiapatita principalment) i les cèl·lules òssies (osteoblast, osteoclast i osteòcits). És un teixit metabòlicament actiu on es produeix un procés continu de remodelat, que dona a l'esquelet la seva capacitat regenerativa i d'adaptació funcional. El remodelat ossi es produeix en les anomenades Unitats de Remodelat Ossi (URO) i comença amb la resorció d'os vell pels osteoclasts seguida de la formació d'os nou pels osteoblasts. Es considera que aproximadament un 10% de l'esquelet es renova cada any.

El procés de resorció i formació òssia està en equilibri, però existeixen diferents factors que poden desequilibrar aquests processos, com serien: el creixement, envelliment, malalties del metabolisme ossi, estats d'augment o disminució de l'activitat, administració d'alguns fàrmacs... Aquests desequilibris poden provocar canvis en l'estructura i la massa òssia.

Durant el creixement la formació òssia és superior a la resorció assolint el pic màxim de massa òssia a l'edat adulta. A partir de la mitjana edat o abans, es produeix pèrdua de massa òssia ja que la resorció és superior a la formació. Aquesta pèrdua de massa òssia pot tenir com a conseqüència l'osteoporosi. En el cas de les dones, l'acceleració de la pèrdua de massa òssia es produeix a partir de la menopausa degut a la disminució dels nivells d'estrògens.

La regulació del procés de remodelat ossi és complex, hi intervenen factors mecànics, hormonals (PTH, vitamina D, hormones sexuals...), i mediadors locals (citocines, factors de creixement...).

Els marcadors bioquímics de remodelat ossi mesuren l'activitat dels osteoblasts i dels osteoclasts, a partir de la determinació de substàncies produïdes per les cèl·lules òssies i de la determinació dels components de l'os que es vessen a la circulació durant la seva destrucció o formació.

Classificació

Clàssicament s'han diferenciat entre els marcadors de formació i els de resorció òssia tot i que, en general, reflecteixen en part tant la formació com la resorció:

Catlab Informa

Marcadors bioquímics de formació òssia:

- **Fosfatasa alcalina total** en sèrum. Produït per diferents teixits i cèl·lules. Les fraccions majoritàries són la òssia i la hepàtica. En adults sense afectació hepàtica, la contribució de la fracció òssia és aproximadament d'un 50%. En nens i adolescents, degut al creixement ossi la fracció òssia pot arribar al 90%. Té una sensibilitat i especificitat baixa. Aclariment hepàtic.
- **Isoenzim ossi de la fosfatasa alcalina (FAO)** en sèrum. Sintetitzada pel osteoblast i els seus precursors. Està relacionada amb la formació i mineralització òssia. Més sensible i específica que la fosfatasa alcalina total, tot i que en alguns assajos pot presentar reaccions creuades amb la fracció hepàtica. Aclariment hepàtic.
- **Osteocalcina** en sèrum. Marcador de funció osteoblàstica. Després del seu alliberament, la major part és incorporada a la matriu extracel·lular de l'os i una petita part és la que passa a la circulació. Es degrada ràpidament i coexisteixen els pèptids intactes i fragments de diferent mida. Una part deriva de la resorció òssia. Aclariment hepàtic.
- **Propèptid carboxiterminal del procol·lagen tipus I en sèrum (PICP)** i **Propèptid aminoterminal del procol·lagen tipus I en sèrum (PINP)**. Els osteoclasts sintetitzen preprocol·lagen, que és el precursor del col·lagen. En fragmentar-se aquesta mol·lècula precursora es produeixen el col·lagen i aquests fragments PICP i PINP. Provenen del col·lagen recent sintetitzat. Estan presents en l'os, pell, dentina, tendons... per tant, també augmenten amb el recanvi de col·lagen no ossi. Aclariment hepàtic.

Marcadors bioquímics de resorció òssia:

- **Fosfatasa àcida tartrat resistent (TRAP-5b)** en sèrum. Es produeix en els osteoclast. La seva activitat en sèrum augmenta quan el remodelat ossi es troba augmentat i un canvi en la seva concentració sèrica es considera un índex específic d'alteració aguda del metabolisme ossi. Aclariment renal.
- **Calci/creatinina** en orina. És molt inespecífic, en desús.
- **Hidroxirolina** en orina. Present tant en el col·lagen recent format com en el madur. Tant la síntesi de col·lagen com el seu trencament influeix

Catlab Informa

en la concentració d'hidroxirolina urinària. Hi ha influència de la dieta en la seva concentració. És molt inespecífic. Aclariment renal.

- **Piridinolina i desoxipiridinolina (PYR i DPYR)** en orina. Tenen una funció estabilitzadora de les cadenes de col·lagen a partir de la unió de residus de lisina i hidroxilisina del col·lagen. S'alliberen durant la resorció òssia del col·lagen madur, però no del recent format. En el cas de la piridinolina no es troba present en el col·lagen de la pell i en el cas de la desoxipiridinolina ni en el de la pell ni en el del cartílag. La desoxipiridinolina és per tant més específica que la piridinolina. Arenal.
- **Telopèptids carboxiterminals del col·lagen I (ICTP)**. Fragments del col·lagen tipus I de l'extrem carboxiterminal que es produeixen durant la resorció gràcies a proteases produïdes pels osteoclasts (metaloproteases de la matriu (MMP)). El col·lagen tipus I és el que es troba principalment a l'os. Aquests fragments del col·lagen també poden derivar del col·lagen recent sintetitzat. Sembla que és sensible per detectar la resorció òssia produïda en el mieloma múltiple i la malaltia metastàtica òssia. Aclariment renal.
- **Telopèptids aminoterminals dels col·lagen I (NTX)**. Fragments del col·lagen tipus I de l'extrem aminoterminal que es produeixen durant la resorció provocada pels osteoclasts per l'acció de la catepsina K produïda pels osteoclasts. Aclariment renal.
- **Telopèptid C-terminal de la cadena α -1 del col·lagen tipus I (CTX, CrossLàps)**. Fragments del col·lagen tipus I de l'extrem carboxiterminal que es produeixen durant la resorció per l'acció de la catepsina K produïda pels osteoclasts. En el col·lagen es produeixen isomeritzacions espontànies que ens permeten diferenciar entre els fragments que procedeixen del col·lagen recent sintetitzat (α -CTX) amb els que procedeixen del col·lagen madur (β -CTX, Crosslaps). Aclariment renal.

Punts a destacar

És important tenir en compte en utilitzar un marcador de remodelat ossi si l'aclariment del marcador és renal o hepàtic. Així, en el cas de pacients amb insuficiència renal els marcadors que tenen un aclariment renal presentaran resultats anormalment elevats en sang i disminuïts en orina.

Actualment, els marcadors bioquímics de remodelat ossi no es consideren adequats en el diagnòstic de l'osteoporosi, però són útils en la predicció de la pèrdua de massa òssia, així com per la monitorització del seu tractament. La variació en els valors d'aquests marcadors indica l'efecte positiu o no del tractament al cap de poc temps (3-6 mesos), i per tant no cal esperar un any

Catlab Informa

per detectar les variacions en la densitat mineral òssia com en el cas de la densitometria. Actualment, es solen considerar els marcadors de formació més sensibles per l'osteoporosi la FAO, la osteocalcina i el PINP; entre els de resorció cal destacar el CTX en sèrum i el NTX en orina.

Els marcadors de remodelat ossi també han mostrat la seva utilitat en la detecció i seguiment de l'extensió de les metàstasis òssies en processos tumorals, com en el cas del càncer de pròstata.

Cal destacar que tots els marcadors de recanvi ossi tenen una important variabilitat biològica i analítica, que s'ha de tenir en compte per la correcta interpretació dels resultats.

Catrina Colomé

Bioquímica

CATLAB

Tel. 93.748.56.00 - ext. 5040 / 628.19.28.41

ccolome@catlab.cat

www.catlab.cat

Bibliografia

- Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover Part I: Biochemistry and variability. Clin Biochem Rev 2005;26: 97-122.
- Pérez-López FR, Cano A, Calaf J, Vázquez F, Ferrer Barriendos J. Factores reguladores del recambio óseo: estrógenos y vitamina D. Prog Obstet Ginecol. 2009;52(2):99-108.
- R Reyes, P Rozas, M Muñoz-Torres. Regulación del proceso de remodelado óseo. REEMO 2008; 7:10 -14.
- De la Piedra C, Rubert M. Uso práctico de los marcadores óseos. JANO 1-7 Junio 2007. Nº 1654.
- Romero CM, Manrique S, Rodríguez M. Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. Reumatol Clin. 2012; 8(2):149-152.