

## IMPORTANCIA DE LA DETERMINACION DE HIDROXIPROLINA URINARIA EN DIFERENTES PATOLOGIAS OSEAS\*

Mercedes Hernández Guerrero\*\*, Ligia Morales Cordero\*\*

Key Words; Hidroxyproline, hyperparathyroidism bone metastases.

### RESUMEN

Se estudiaron 130 pacientes que presentaban diferentes patologías óseas, determinándose la hidroxiprolina urinaria en muestras recolectadas durante 24 horas. Los rangos de referencia para una población normal fueron de: 0,5 a 2,4 para mujeres y de 0,5 a 3,4 para varones, expresados como índices de hidroxiprolina/creatinina x 100.

Las muestras se clasificaron de acuerdo con la patología del paciente en hiperparatiroidismo, osteoporosis, carcinomas de próstata y mama con o sin metástasis óseas, acromegalia, litiasis a repetición y otros carcinomas. Los índices más elevados los presentaron los pacientes con hiperparatiroidismo, carcinomas de próstata, de mama, de tiroides y melanoma. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1985; 6(4):173-176].

### INTRODUCCION

La hidroxiprolina (OH-Pr) es un aminoácido no esencial que se sintetiza a partir de la prolina en el tejido colágeno, constituyendo un 13 por ciento del contenido total de aminoácidos de dicho tejido (4,12). Puesto que forma las dos terceras partes de la matriz ósea, la determinación de dicho aminoácido es un excelente índice del metabolismo óseo (5). Se excreta en la orina en forma libre o unida a péptidos. La porción libre constituye aproximadamente un 4 por ciento del excretado y la porción conjugada puede separarse por hidrólisis ácida (14). Se ha dado mucha importancia a la determinación de la OH-Pr urinaria en diferentes patologías, tales como hiperparatiroidismo, acromegalia, carcinomas con metástasis ósea, pues es un buen reflejo del metabolismo óseo. En pacientes con hiperparatiroidismo, su determinación se ha usado con frecuencia, ya que la parathormona incrementa la resorción ósea, por lo que

alteraciones de la función de la glándula, se manifiestan con cambios en la excreción de OH-Pr (1,4,5,9,12,14).

Recientemente se ha mostrado interés en este aminoácido como un indicador temprano de la metástasis ósea de varios carcinomas, incluyendo los de próstata y mama (3,5,10,13,19). La elevación de la fosfatasa alcalina sérica en estos pacientes, es un indicador menos fidedigno que la OH-Pr para detectar una metástasis ósea, debido a que la primera puede estar aumentada en algunas hepatopatías (2,5,18). Se ha encontrado un incremento en la excreción de OH-Pr en presencia de actividad osteoblástica aumentada, así como en la etapa del crecimiento, acromegalia y enfermedad de Paget (1,19).

En nuestro país no se tiene experiencia sobre el uso de este aminoácido como un elemento de ayuda diagnóstica; por lo que nuestro propósito es presentar la experiencia acumulada con esta determinación en los pacientes con las diferentes patologías mencionadas.

### MATERIAL Y METODOS

La OH-Pr fue determinada en 130 muestras de orina de 24 horas, recolectadas usando como preservante ácido clorhídrico 6N y conservadas a 4°C hasta su análisis. Las edades de los pacientes oscilaron entre 25 y 85 años. Estos pertenecían a los servicios de Endocrinología, Oncología y Urología del Hospital México, durante los años 1979-1981.

Además se determinó la OH-pr en la orina de 50 personas consideradas como normales, para obtener los valores de referencia (Grupo control).

Para la determinación de OH-Pr urinaria se utilizó el método de Prockop y Udenfried (15), modificado por Hernández y Solano (7). La creatinina se analizó por el método de Jaffé (6).

Los resultados fueron expresados como la excreción de OH-Pr en mg/dl por cantidad de creatinina en mg/dl, calculado por el índice:

$$\frac{\text{OH-Pr urinaria (mg/dl)}}{\text{creatinina urinaria (mg/dl)}} \times 100$$

\* Trabajo presentado en el IV congreso Nacional de Microbiología, Parasitología y Patología Clínica, San José, Costa Rica, Diciembre, 1982.

\*\* Laboratorio Clínico, Hospital México. San José, Costa Rica.

## RESULTADOS:

El grupo control mostró un índice OH-Pr/creatinina de 0,5 a 2,4 para mujeres y de 0,5 a 3,4 para hombres. En el Cuadro 1 se detallan los valores promedio correspondientes a las 130 muestras analizadas. En el Gráfico 1 se puede observar en detalle los índices de OH-Pr/creatinina en las diferentes entidades clínicas.

## DISCUSION:

La OH-Pr, a pesar de considerarse metabólicamente inerte, muestra una gran actividad en hueso, hígado y membrana periodontal (4).

Puede decirse que por ser el colágeno la única fuente de OH-Pr, un incremento de su excreción puede deberse a un aumento en la síntesis o en la destrucción, o en ambas (1).

La elevación del índice de OH-Pr/ creatinina es de gran importancia en los pacientes mencionados, como veremos a continuación.

Puede observarse en el Gráfico 1 que los valores más altos se obtuvieron el hiperparatiroidismo, posiblemente debido a que los osteoclastos juegan un papel importante en el proceso destructivo, a través de la influencia de la parathormona. Esto resulta en un aumento en la excreción de OH-Pr, lo que coincide con lo reportado por algunos autores (4,9). Cabe agregar que muchos casos cursaron con normocalcemias.

En acromegalia, al haber aumentado en la secreción de hormona de crecimiento y como consecuencia del metabolismo óseo, se incrementa la OH-Pr urinaria, lo que indica que el colágeno es efectivamente la fuente principal de este aminoácido (1). El índice en estos pacientes coincide con los valores encontrados por Jasin y colaboradores (8).

La elevación del índice en las pacientes con carcinoma de mama con metástasis óseas, es una buena evidencia de la presencia de lesiones osteolíticas. Guzzo y colaboradores (5), han reportado una elevación del índice de 1 a 7 meses antes que haya evidencia radiológica de la metástasis. Aproximadamente un 30 por ciento de la matriz ósea puede ser destruida antes que la metástasis sea evidente por Rayos X (3). Puede decirse entonces que la determinación de dicho aminoácido es más sensible que la visualización de la imagen radiológica.

Nuestros resultados correlacionaron con los reportados por Powless (13) y por Guzzo (5), al encontrar un índice promedio de OH-Pr/creatinina de

5,3 para los pacientes con carcinoma de mama con metástasis óseas, demostrado radiológicamente, y de 2,5 para los que no presentaron evidencia radiológica. Los resultados obtenidos en los pacientes con carcinoma de próstata con metástasis óseas no son tan elevados como los reportados por Moopan y colaboradores (19), pero coinciden con los encontrados por Guzzo (5) y Bishop (2); con un índice promedio de 3,5 para los que presentaron metástasis óseas y 3,0 para los que no la mostraron.

Es bien conocida la incidencia de patología ósea en los pacientes con mieloma múltiple, donde las lesiones osteolíticas se presentan en casi un 80 por ciento de ellos (11). El índice de 6,1 es un buen indicador de la destrucción ósea y corrobora lo apuntado por Niell (11) y Rubio (17). Un índice de 9,7 para el paciente con melanoma podría explicar la gran alteración que sufre el tejido colágeno de la piel, lo cual aumentaría la excreción de OH-Pr urinaria, especialmente si hay invasión ósea.

La hormona tiroidea generalmente incrementa el metabolismo, por lo tanto, puede actuar acelerando la formación y la resorción del colágeno óseo (1). Asimismo, se sabe que los carcinomas de tiroides pueden dar metástasis a huesos largos y cráneo, lo que explicaría la elevación del índice a 9,5 en el paciente con carcinoma de tiroides, el cual suponemos ya había invadido el hueso, dado el valor tan elevado de dicho índice.

Los pacientes con hipertiroidismo presentaron valores ligeramente elevados pero nuestros resultados no coincidieron con lo reportado por Rico, quien encontró un índice de OH-Pr/creatinina de 4,2 como promedio en sus pacientes (16). En el caso del tumor submaxilar, la elevación a 5,4 se debería a que en la membrana periodontal tiene gran actividad el tejido colágeno (4).

La litiasis a repetición es un signo sospechoso e importante de hiperparatiroidismo. De los 50 pacientes estudiados con esta patología, encontramos 20 con un índice promedio normal y 30 con un valor elevado. Ninguno de ellos presentó hipercalcemias ni signos evidentes de hiperparatiroidismo, por lo que es de gran importancia hacer el seguimiento para observar si a corto o mediano plazos manifiestan esta patología.

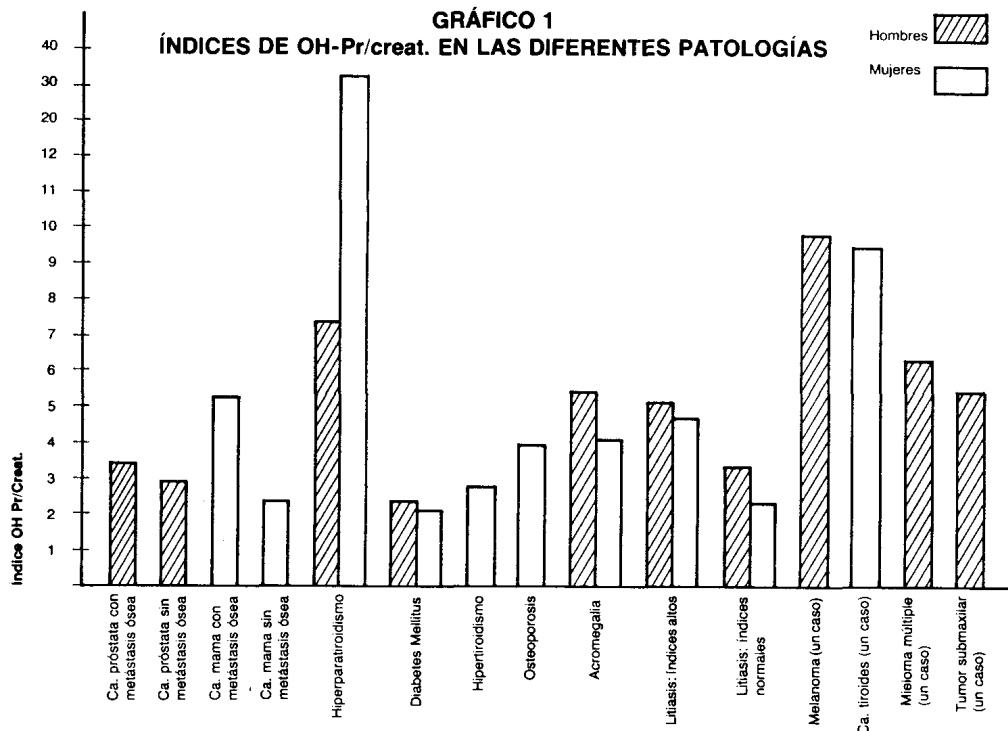
También es sabido que las personas diabéticas presentan índices normales, lo cual corroboramos con nuestros resultados (1).

Jasin y colaboradores (8), manifiestan que la excreción de OH-Pr es mayor en niños que en adultos, sugiriendo que el nivel puede ser relacionado con la actividad metabólica, conside-

**CUADRO 1**

**VALORES PROMEDIO DEL INDICE DE OHP/Creat. EN 130 PACIENTES**

DIVERSAS PATOLOGIAS	$\bar{X}$	Nº	$\bar{X}$	Nº	Nº
	Hombres	Casos	Mujeres	Casos	Casos
Osteoporosis			3,7	4	4
Carcinoma de tiroides			9,5	1	1
Melanoma	9,7	1			1
Mieloma múltiple	6,1	1			1
Tumor maligno submaxilar	5,4	1			1
Ca. mama sin metástasis óseas			2,5	5	5
Ca. mama con metástasis óseas			5,3	7	7
Ca. próstata sin metástasis óseas	3,0	7			7
Ca. próstata con metástasis óseas	3,4	10			10
Acromegalia	5,4	4	4,0	4	8
Diabetes mellitus	2,3	5	2,1	4	9
Hipertiroidismo			2,6	9	9
Hiperparatiroidismo	7,4	16	32,6	1	17
Litiasis:-índices normales	3,1	25	2,1	5	30
-valores elevados sin causa específica	5,1	16	4,6	4	20
<b>TOTAL</b>					<b>130</b>



rando entonces que existe una cercana relación entre OH-Pr y la tasa de crecimiento. Nuestro resultado en una niña en la etapa de crecimiento coincide con lo reportado por dicho investigador.

## CONCLUSIONES

Podemos concluir que los resultados obtenidos demuestran que la determinación de OH-Pr urinaria es de gran ayuda diagnóstica en pacientes con HPT que cursan con normocalcemias.

También en pacientes con carcinoma de mama o próstata sin evidencia radiológica de metástasis óseas, es importante la determinación de este aminoácido; por lo que el hallazgo de valores anormales es una evidencia de lesión ósea. En aquellos pacientes con litiasis a repetición, sin un claro diagnóstico de hiperparatiroidismo es recomendable hacer determinaciones de la OH-Pr urinaria, con el fin de detectar la aparición de dicha patología a corto o mediano plazo.

## ABSTRACT

*One hundred thirty (130) 24 hour urine from patients with different bone pathologies were studied to determine the hydroxyproline (OH-Pr) excretion. The results were reported as OH-Pr/ creatinine x 100 index, with values between 0.5-2.4 for women and 0.5-3.4 for men. The samples were classified according to the pathology: hyperparathyroidism (HPT), osteoporosis, breast and prostatic carcinoma with or without bone metastases, acromegaly, multiple lithiasis and other carcinomas. Higher indexes were found in patients with HPT.*

## AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer al Dr. Joaquín R. Solano Calderón, Director del Laboratorio Clínico del Hospital México, su valiosa colaboración como guía de nuestra investigación y además en la revisión de este texto.

## BIBLIOGRAFIA

1. Benoit, F.L., Theil, G.B., Watten, R.H. Hydroxyproline excretion in endocrine disease. *Metabolism* 1963;12:1072-1081.
2. Bishop, MC., Fellows, G.J. Urine hydroxyproline excretion - A marker of bone metastases in prostatic carcinoma. *Brit. J. of Urol.* 1972; 49:711-716.
3. Cushieri, A. Urinary hydroxyproline in management of breast

cancer. *World J. of Surg.* 1977;1:299-302.

4. Dull, T.A., Henneman, P.H. Urinary hydroxyproline as an index of collagen turnover in bone. *New Eng. J. Med.* 1963; 268:132-134.
5. Guzzo, C.E.; Pachas, W.N.; Pinals, R.S. and Krand, M.J. Urinary hydroxyproline excretion in patients with cancer. *Cancer* 1969; 24:382-387.
6. Henry, J.B. *Clinical Diagnosis and management by laboratory methods* W.B. Saunders company. 16 Ed. 1969; 1:263-264.
7. Hernández, M. Solano, J.R. Una técnica para hidroxiprolina urinaria. *Acta Bioq. Clin. Latin.* 1980; 14:483-484.
8. Jasin, H.E. Fink, C.W., Wise, W. Ziff, M. Relationship between urinary hydroxyproline and growth. *J. Clin. Invest* 1962; 41:1928-1935.
9. Keiser, H.R.; Gird, J.R.; Sjoerdsma, A. Bartter, F.C. Relation between urinary hydroxyproline and parathyroid function. *J. Clin. Invest.* 1964; 43:1073-1082.
10. Mitoma, C.; Smith, T.E.; Davidson, J.R.; Undefried, S.; Da Costa, F.M. Sjoerdsma, A. improvements in methods for measuring hydroxyproline: application to human urine. *J. Lab. Clin. Med.* 1959; 53:970-976.
11. Niell, H.B.; Neely, Ch. L.; Palmieri, G. N. Tho postabsortive urinary hydroxyproline in patients with Multiple Myeloma. *Cancer* 1981; 48:783-787.
12. Platt, W.D.; Doolittle, L.H. Hartshorn, J. Urinary hydroxyproline excretion in metastatic cancer of bone. *New. Engl. Med.* 1964; 27:287-290.
13. Powles, T.J.; Rossett, G.; Leese, C.L, Bondy, P.K. Early morning hydroxyproline excretion in patients with breast cancer. *Cancer* 1976; 38:2564-2566.
14. Prockop, D.J. Sjoerdsma, A. Significance of urinary hydroxyproline in man. *J. Clin. invest.* 1961; 40:843-849.
15. Prockop, D. Udenfried. S. A simple method for the analysis of hydroxyproline in tissues an urine. *An. Biochem.* 1960; 1:228-239.
16. Rico, H.; Cabranes, J.A.; Paniagua. M.C.; Frutos De. E.; Nuñez Torras, M.; Pablos De, I. Gomez-Castresana, F. Es la fosfodiesterasa la responsable de las alteraciones óseas en las disfunciones tiroideas? *Med. Clin. (Barc).* 1983; 81:702-704.
17. Rubio-Felix, D.; Giraldo, M.P.; Giralt, M.; Oyrzabal, J. Raichs, A. Incidencia y características de la expresión tumoral del mieloma múltiple. *Sangre* 1979; 24:294-302.
18. Sanz-Ortiz, J.; Mayo Suarez, J.; Riancho Moral, J.A. Amado Señaris, J.A. Valor de la determinación de hidroxiprolina urinaria en la detección de metástasis óseas. *Med. Clí. (Barc).* 1983;81:296-298.
19. Unni Moopan, M.M.; Wax, S.H.; Kim, H.; Wang, J.C. Tobin, M.S. Urinary hydroxyproline excretion as a marker of osseous metastases in carcinoma of the protata. *J. Urol* 20:694-696.