

# Valor de la gamma-glutamilttransferasa en el diagnóstico de enfermedad metastásica en pacientes con carcinoma de células renales

Ramón Julio Beltrán-Martínez,\* Arnulfo Joel Correa-Chacón\*\*

Recepción versión modificada 11 de abril de 2002; aceptación 16 de octubre de 2002

## Resumen

*Objetivo: determinar el valor diagnóstico de la gamma-glutamilttransferasa (GGT) como marcador de enfermedad metastásica en pacientes con carcinoma de células renales (CCR).*

*Pacientes, material y métodos: Se realizó un estudio de prueba diagnóstica para determinar el valor de la GGT como marcador de enfermedad metastásica en pacientes con carcinoma de células renales. Se incluyeron 18 pacientes del Servicio de Urología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo de marzo a diciembre de 1997 con diagnóstico de CCR, independientemente de estados comórbidos.*

*Resultados: en forma independiente y cegada se les realizaron estudios de extensión tumoral (gammagrama óseo, tomografía axial computarizada de abdomen, tórax y cráneo) para determinar si presentaba CCR localizado o CCR metastásico.*

*Se obtuvo una sensibilidad de 71.42%, especificidad de 90.90%, valor predictivo positivo de 83.33%, y un valor predictivo negativo de 83.33%.*

*Conclusiones: el estudio demostró que los valores de GGT se encuentran elevados en un gran porcentaje de pacientes con CCR metastásico, mientras que en los pacientes con CCR localizado dicha enzima se encuentra prácticamente dentro de rangos normales, así podremos considerar que la GGT es útil como indicador de enfermedad metastásica en pacientes con CCR.*

**Palabras claves:** Gamma glutamilttransferasa, diagnóstico, carcinoma de células renales.

## Summary

*Objective: Our objective was to determine the diagnostic value of gamma-glutamyltransferase (GGT) as a marker of metastatic disease in patients with renal cell carcinoma (CCR).*

*Material and methods: A study of diagnostic tests was carried out to determine the value of GGT as a marker of metastatic disease in patients with neoplasms of kidney cells (NKC). Eighteen patients from the Urology Service at the Specialties Hospital, National Medical Center La Raza were included in the period from March to December 1997 with diagnosis of NKC, independently of co-morbid states.*

*Results: In an independent and blinded form, studies of tumorlike extension were carried out on patients (bone gammagram, axial computered tomography of abdomen, thorax and skull) to determine whether localized NKC or metastatic NKC took place. We obtained sensitivity of 71.42%, specificity of 90.90%, positive predictive value 83.33%, and negative predictive value, 83.33%.*

*Conclusions: The study demonstrated that GGT values are high in a great percentage of patients with metastatic NKC, whereas in patients with localized CCR this enzyme practically is within normal ranges. Thus we are able to consider that GGT is useful as an indicator of metastatic disease in patients with CCR.*

**Key words:** Gamma-glutamyltransferase, diagnosis, neoplasms of kidney cells.

\*Servicio de Urología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

\*\*Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General de Zona con Medicina Familiar 1. Zacatecas, Zac.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Correa Chacón Arnulfo Joel, Unidad de investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General de Zona 1, Interior Alameda 45. Col. Centro, 98000 Zacatecas, Zac. Tel (01-4) 922 6373. Ext. 1224. Correo electrónico: correaajoel@hotmail.com

## Introducción

La fosfatasa alcalina ha sido utilizada durante mucho tiempo en la evaluación preoperatoria de los pacientes con carcinoma de células renales (CCR), su valor elevado usualmente obliga a la búsqueda de enfermedad metastásica ósea y/o hepática. Recientemente, en los perfiles hepáticos en muchos hospitales, se ha evaluado la gamma-glutamyltransferasa (GGT), enzima hepática relativamente nueva.<sup>1</sup>

La GGT es una enzima que se encuentra principalmente en el riñón, páncreas, hígado y próstata, y tiene un peso molecular de 90 KD medido a través de electroforesis. Participa en el transporte de los aminoácidos hacia el interior de las células, lo cual se cree que sería una razón de su fijación a la membrana y dado que el transporte en los túbulos renales proximales es importante para conservar los aminoácidos, este concepto coincide con la elevada actividad en este órgano.<sup>2,4</sup>

La GGT está elevada en todas las formas de enfermedades hepáticas y en cualquier condición que cause proliferación microsomal. No está presente en el hueso normal, y cuando la fosfatasa alcalina se encuentra elevada ha sido utilizada para determinar si la elevación de esta última es de etiología hepática u ósea.<sup>5</sup>

La GGT se localiza principalmente sobre el retículo endoplásmico liso del hígado pero también ha sido identificada en el túbulo contorneado proximal del riñón, el supuesto sitio de origen de la mayoría de los carcinomas renales.<sup>6</sup>

Se han encontrado tres fracciones de la GGT humana (79 KD, 50 KD, y 25 KD), tanto en el tejido renal normal, como en tejido carcinomatoso de células renales. Existen diferencias, detectadas a través de cromatografía de afinidad, entre los azúcares de las GGT de tejido renal normal y las de tejido renal carcinomatoso. Así, la actividad de la GGT en tejidos renales cancerosos se encontró aumentada significativamente en la fracción microsomal y disminuida en la fracción soluble en comparación con los tejidos renales normales.<sup>7</sup>

En suma, se ha demostrado la presencia de GGT en la mayoría de los carcinomas renales a través de la técnica de anticuerpos monoclonales. Sin embargo, la GGT no es útil en carcinomas renales de estadio bajo. Hasta donde sabemos dicha enzima no había sido evaluada previamente como marcador para determinar enfermedad metastásica en pacientes con carcinoma de células renales como ya se ha realizado en otras enfermedades neoplásicas.<sup>3,4,8</sup> En marzo de 1997 Sandock presentó el primer reporte al respecto.<sup>9</sup> Por tal motivo, nuestro objetivo fue determinar el valor diagnóstico de la GGT como marcador de enfermedad metastásica en pacientes con CCR.

## Pacientes, material y métodos

Se realizó un estudio de prueba diagnóstica,<sup>10</sup> en la que se incluyeron a todos los pacientes que acudieron al Servicio de Urología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido del 1 de marzo al 30 de diciembre de 1997 con diagnóstico de CCR.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, independientemente de estados comórbidos a excepción de enfermedad hepática o pancreática preexistente, así como ingesta actual de medicamentos hepatotóxicos, o de alcohol etílico, esto debido a que en otros estudios se ha demostrado la elevación de la GGT por estos motivos,<sup>11-12</sup> o que no aceptaron participar en el estudio.

A cada paciente se le realizó determinación de GGT con el equipo automatizado ILab™ 900/1800 Chemistry Systems (Instrumentation Laboratory Diagnostics) y el reporte se realizó en UI/L, los valores normales en hombres y mujeres mayores de 18 años son de 16 a 74 UI/L y de 5 a 50 UI/L, respectivamente.

En forma independiente y cegada, a cada paciente se le realizaron estudios de extensión tumoral para determinar si presentaba CCR localizado o CCR metastásico, dichos estudios fueron: gammagrama óseo, tomografía axial computarizada de abdomen, tórax y cráneo.

Una vez que se obtuvieron los resultados los pacientes se dividieron en 2 grupos; uno con CCR localizado y otro con CCR metastásico. Los niveles de GGT de los pacientes de ambos grupos se compararon entre sí. Para su análisis estadístico se realizó una tabla de 2 x 2 para identificar su sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

## Resultados

Se estudiaron un total de 18 pacientes, de los cuales seis fueron mujeres y 12 hombres (31.7% y 68.3%, respectivamente), con edades que oscilaron entre 18 y 85 años con una media de 52.7. Los pacientes fueron separados en dos grupos; uno con CCR localizado (11 pacientes) y el otro con CCR metastásico (siete pacientes). Los pacientes del segundo grupo fueron a su vez distribuidos de acuerdo al sitio de metástasis incluyendo hígado, hueso, hígado y hueso, pulmón y/o cerebro.

La GGT se encontró elevada en cinco de los siete pacientes con CCR metastásico (71.4%) mientras que en el grupo de pacientes con CCR localizado sólo uno de 11 presentó elevación de GGT (9%).

La asociación entre los niveles de GGT y la presencia de CCR metastásico mostró una sensibilidad de 71.42% (IC al 95% de 30.25 - 94.88) y una especificidad de 90.90

(IC al 95% de 57.10 - 99.52) con un valor predictivo positivo de 83.33% (IC al 95% de 36.47 a 99.12), y un valor predictivo negativo de 83.33 (IC al 95% de 50.87 a 97.05) con un valor global de la prueba de 83.33 (IC al 95% de 57.72 - 95.59).

## Discusión

Se determinaron los niveles de gamma-glutamyltransferasa en pacientes con CCR localizado y metastásico, el resultado de este estudio, demostró que los valores de GGT se encuentran elevados en un gran porcentaje de pacientes con CCR metastásico, mientras que en los pacientes con CCR localizado dicha enzima se encuentra prácticamente dentro de rangos normales; de esta manera se evaluó el valor diagnóstico de la GGT como indicador de enfermedad metastásica en pacientes con CCR.

Sandock et al.<sup>9</sup> revisaron el papel que jugaba la GGT en la evaluación preoperatoria de enfermedad metastásica de CCR y concluyeron que la GGT se encontró elevada en un gran porcentaje de pacientes con CCR metastásico y normal en la mayoría de los pacientes con CCR localizado, y compararon estos resultados con los de la fosfatasa alcalina (FA), dicha comparación los llevó a la conclusión de que la GGT es mejor indicador de enfermedad metastásica que la FA.

Con base en la evidencia de que la GGT se encuentra localizada en el túbulo contorneado proximal del riñón, sitio de origen de la mayoría de los CCR existe interés en usar la GGT como marcador tumoral para CCR. Por otro lado, existen estudios previos en donde no se encuentra una correlación entre niveles los de GGT y el estadio tumoral en otras neoplasias.<sup>4</sup>

Nuestro estudio mostró claramente que la GGT se eleva en pacientes con CCR metastásico a diferencia de los pacientes con CCR localizado; sin embargo, la razón del porqué en estos últimos pacientes no se eleva dicha enzima aún es incierta, lo cual no invalida la importancia

del hallazgo de la asociación de la GGT con el CCR metastásico.

## Referencias

1. **Aranda-Michel J, Sherman KE.** Tests of the liver: use and misuse. *Gastroenterologist* 1998;6(1):34-43.
2. **Hanigan MH, Frierson HF Jr.** Immunohistochemical detection of gamma-glutamyl transpeptidase in normal human tissues. *Histochem Cytochem* 1996;44:1101-1108.
3. **Yaagoubi M, Visvikis A, Khalid A, Siest G, Wellman M.** 5-Azacytidine modulates gamma-glutamyltransferase and glutathione levels in two human prostatic adenocarcinoma cell lines. *Biochem Molec Biol Int* 1998;46(2):321-331.
4. **Hanigan MH, Frierson HF Jr, Brown JE, Lovell MA, Taylor PT.** Human ovarian tumors express gamma-glutamyl transpeptidase. *Cancer Res* 1994;54:286-290.
5. **Bakerna, S.** Gamma glutamyl transpeptidase (GGT). In: A.B.C.'s of interpretive laboratory data. Greenville, NC USA: Interpretive Laboratory Data, Inc., 1984. p. 209-210.
6. **Turusov VS, Chemeris GY.** Renal cell tumors induced in CBA male mice, by 1,2-dimethylhydrazine. *Toxicol Pathol* 1992;20:570.
7. **Arai K, Sumi SH, Toshida K, Komoda T.** A precursor form of human kidney gamma-glutamyl transferase in normal & cancerous tissues and its possible post translational modification. *Biochim Biophys Acta* 1995;1263(1):33-38.
8. **Karmowski A, Sobiech KA, Pawelec M, Palczynski B, Terpilowski L, Michalik T.** Gamma-glutamyltransferase activity in the course of brachytherapy of the uterine cervix and corpus carcinoma. *Ginekol Polska* 1998;69(5):221-225.
9. **Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI.** The role of gamma-glutamyl transpeptidase in the preoperative metastatic evaluation of renal cell carcinoma. *J. Urol* 1997;157(3):798-799.
10. **Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P.** *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine.* 2<sup>nd</sup> ed Boston, MA, USA: Little, Brown and Company 1991.
11. **Poikolainen K, Vartiainen E.** Determinants of gamma-glutamyltransferase: positive interaction with alcohol and body mass index, negative association with coffee. *Am J Epidemiol* 1997;146(12):1019-1024.
12. **Arndt Y, Brenner H, Rothenbacher D, Zschenderlein B, Fraisse E, Fliendner TM.** Elevated liver enzyme activity in construction workers: prevalence and impact on early retirement and all-cause mortality. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71(6):405-412.