

Niveles séricos elevados de CA-125 en pacientes afectados de síndrome nefrótico

J. Calls, A. Cases, X. Filella*, R. Molina*, L. Revert y A. M. Ballesta*

Servicios de Nefrología y * Laboratorio de Bioquímica. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

RESUMEN

El CA-125 es una glucoproteína producida por los tejidos derivados de los conductos de Müller y utilizada como marcador para el seguimiento de las neoplasias ováricas. Se ha observado un aumento de los niveles séricos de CA-125 en pacientes cirróticos con ascitis y en pacientes con derrames serosos, sugiriendo que este marcador estaría elevado en situaciones de aumento del volumen extracelular. Para valorar si este marcador se eleva en estas situaciones determinamos los niveles de CA-125 mediante un método inmunoradiométrico en nueve pacientes con síndrome nefrótico y anasarca, sin insuficiencia hepática o renal ni evidencia clínica de neoplasia. Los valores séricos normales de CA-125 en nuestro laboratorio eran inferiores a 35 U/ml. Todos los pacientes estudiados presentaron unos niveles séricos de CA-125 elevados (media, 264 ± 145 U/ml, $\bar{X} \pm$ ESM; intervalo, 43-1.395 U/ml), normalizándose posteriormente en los dos pacientes en los que remitió el síndrome. Estos resultados apoyarían la hipótesis de que este marcador tumoral se encuentra elevado de forma inespecífica en situaciones de aumento del volumen extracelular.

Palabras clave: **CA-125. Síndrome nefrótico. Volumen extracelular.**

INCREASED SERUM LEVELS OF CA-125 IN PATIENTS WITH NEPHROTIC SYNDROME

SUMMARY

CA-125 is a high molecular weight glycoprotein produced by tissues derived from the müllerian ducts. This glycoprotein is being increasingly used as a marker for monitoring ovarian neoplasms. Increased serum levels of CA-125 have been reported in cirrhotic patients with ascites as well as in patients with serous effusions, but not in cirrhotic patients without ascites or in chronic renal failure patients, suggesting that this marker might be elevated in increased extracellular volume states. To test this hypothesis, we measured serum levels of CA-125 with an immunoradiometric assay in 9 patients with nephrotic syndrome (7 men and 2 women, mean age 44 ± 23 years) without renal or hepatic failure and with no clinical evidence of neoplasia. Normal serum values of CA-125 in our laboratory were <35 U/ml. All nephrotic patients showed high levels of CA-125 (mean 264 ± 145 U/ml, range 43-1.395 U/ml). However, serum levels normalized in the two patients with clinical remission of the syndrome. These results support the hypothesis that this tumour marker is non-specifically increased in serum of patients with elevated extracellular volume.

Key words: **CA-125. Nephrotic syndrome. Extracellular volume.**

Correspondencia: A. Cases Amenós.
Servicio de Nefrología.
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.
Villarroel, 170.
08036 Barcelona.

Recibido: 18-IX-92.
En versión definitiva: 28-XII-92.
Aceptado: 5-I-93.

Introducción

A principios de los años ochenta se aisló una glucoproteína de elevado peso molecular, conocida como CA-125 («carbohydrate antigen 125»), la cual era secretada por células neoplásicas de ovario. El desarrollo de técnicas para su determinación en suero ha permitido la monitorización de la respuesta a la terapéutica y la detección precoz de recidivas en este tipo de neoplasias¹. Esta glucoproteína está producida por los tejidos derivados de los conductos de Müller², que darán lugar a las serosas y, en la mujer, a la formación del aparato genital femenino. Este antígeno se ha aislado asimismo en el líquido seminal humano, al igual que otros marcadores tumorales, como el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el «carbohydrate antigen 19.9» (CA-19.9)³.

En un estudio previo⁴ se objetivó que los pacientes afectos de cirrosis hepática con ascitis presentaban unos niveles séricos de CA-125 elevados, a diferencia de los enfermos cirróticos sin ascitis, que presentaban unos niveles normales; ello sugería que la elevación de este antígeno ocurría en relación a la presencia de ascitis y no debido a la insuficiencia hepática. Asimismo, en casos de pericarditis constrictiva⁵ se han observado elevaciones séricas de CA-125 en relación con la existencia de derrames serosos. Por otra parte, en un estudio previo pudimos comprobar que la mayor parte de enfermos con insuficiencia renal crónica mostraban niveles séricos normales de CA-125⁶.

Estas observaciones sugerían la posibilidad de que este marcador tumoral se encontraría elevado en situaciones de aumento del volumen extracelular (VEC) con derrame en serosas, más que la posibilidad de que esta elevación fuera secundaria a la existencia de insuficiencia hepática y/o renal. Con el objetivo de apoyar esta hipótesis realizamos un estudio para constatar si en el síndrome nefrótico, utilizado como otro modelo de aumento del volumen extracelular, se detectaban también niveles elevados de CA-125 en suero.

Pacientes y métodos

Seleccionamos nueve pacientes con síndrome nefrótico y anasarca, sin insuficiencia hepática o renal ni evidencia clínica de neoplasia; se trataba de siete varones y dos mujeres con edades comprendidas entre los 23 y 80 años (media, 44 ± 23 años).

Las determinaciones séricas de CA-125 se efectuaron al ingreso del paciente antes de recibir tratamiento con diuréticos y/o seroalbúmina. Al cabo de 12 meses de seguimiento, ninguno de los pacientes estudiados desarrolló proceso neoplásico.

Para el diagnóstico de la nefropatía causante del síndrome nefrótico se practicó a todos los pacientes una punción biopsia renal con aguja percutánea bajo control ecográfico, siendo los hallazgos histológicos muy variados:

hialinosis segmentaria y focal (1), nefritis intersticial por antiinflamatorios no esteroideos (1), nefropatía membranosa (1), amiloidosis primaria (1), y secundaria (1), glomerulonefritis C3 mesangial (1), glomerulonefritis mesangiocapilar (1), y síndrome nefrótico por lesiones mínimas (2).

La determinación sérica de CA-125 (Sorin Biomédica, Saluggia, Italia) se efectuó por un método inmunoradiométrico en fase sólida basado en la técnica del sandwich⁷; los valores de normalidad en nuestro laboratorio eran inferiores a 35 U/ml.

Resultados

Todos los pacientes estudiados presentaban niveles elevados de CA-125 en suero en el momento del ingreso, con una media de 264 ± 145 U/ml (\bar{X} ESM), una mediana de 101 U/ml y un intervalo entre 43-1.395 U/ml (fig. 1). Los niveles de CA-125 se normalizaron en dos pacientes afectos de síndrome nefrótico por lesiones mínimas, que fueron tratados satisfactoriamente con esteroides. No se observó correlación entre los niveles de CA-125 y el grado de anasarca, los niveles de albúmina o el tiempo de evolución del síndrome nefrótico (tabla I).

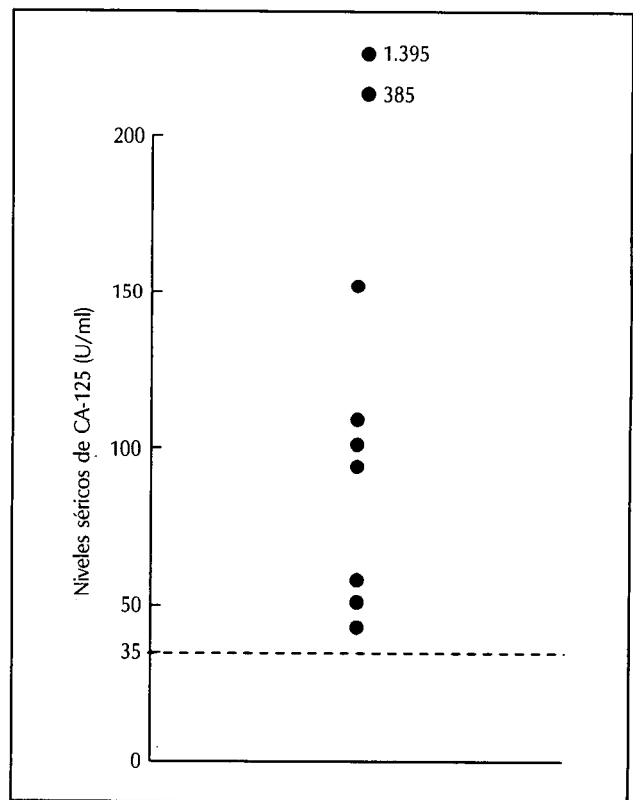


Fig. 1.—Niveles individuales de CA-125 en los nueve pacientes afectos de síndrome nefrótico. Valores normales inferiores a la línea de trazos.

Tabla I. Datos clínicos de los pacientes con síndrome nefrótico y niveles séricos elevados de CA-125

Pac.	CA-125 (U/ml)	Alb (g/l)	PR (g/d)	Cr _s (mg %)	Evol. SN	DP	Asc.
FBC	385	5,3	19,5	1,6	2 m	No	Sí
TBS	94	17,5	4,2	0,9	8 m	Sí	No
PPD	152	7,9	34,8	1,8	1 m	Sí	No
JRB	100	17,3	12,9	0,6	2 m	Sí	No
JSL	1.395	12,6	9,5	0,6	5 m	Sí	Sí
JGM	54	20	16,5	0,4	1 m	No	No
CNP	51	11	9,3	0,8	1 m	No	No
JGS	43	14,8	8,7	0,9	1 m	No	No
GPS	101	18	11,2	0,7	2 m	Sí	Sí

Abreviaturas:

Pac.: pacientes; CA-125: niveles séricos de CA-125 en U/ml; Alb: niveles séricos de albúmina en gramos/litro; PR: proteinuria en gramos/24 horas; Cr_s: creatinina sérica en mg %; Evol. SN: meses de evolución del síndrome nefrótico; DP: derrame pleural; Asc.: ascitis.

Discusión

El CA-125 es una glucoproteína de alto peso molecular similar a la mucina que se detecta en el epitelio celómico y en células normales de los conductos de Müller. Su determinación se efectúa a través del anticuerpo monoclonal OC 125² y se ha utilizado para la valoración de la respuesta al tratamiento en los carcinomas ováricos^{1,8}. La sensibilidad del CA-125 para la detección de las neoplasias ováricas oscila entre el 70 y el 92 %^{8,9}. Sin embargo, no es un marcador específico de las neoplasias ováricas, ya que se han descrito valores séricos elevados de este marcador en diversos tipos de carcinomas como el pancreático¹⁰, colorrectal⁸, mamario⁸, pulmonar¹¹, cervical uterino¹¹ y gástrico¹¹. Asimismo se han descrito elevaciones de CA-125 en mujeres sanas (4 %) y en un pequeño porcentaje de pacientes con patología ovárica no tumoral⁸, con variaciones en los niveles séricos de CA-125 durante el ciclo menstrual¹².

En enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis y la tuberculosis también se han descrito^{13,14} elevaciones séricas de CA-125 cuando existe afectación peritoneal y su normalización tras el tratamiento específico. En enfermedades hepáticas crónicas también pueden detectarse niveles de CA-125 elevados cuando existe ascitis y, en general, en aquellos procesos con participación peritoneal y/o ascitis¹⁵. En los pacientes con cirrosis hepática se han detectado concentraciones séricas elevadas de CA-125 en el curso de peritonitis bacteriana espontánea, descartando que la causa de la elevación de CA-125 se deba a la insuficiencia hepática⁴. En los pacientes cirróticos sin ascitis, los niveles séricos de CA-125 son normales⁴. En casos de pericarditis constrictiva se han descrito⁵ también elevaciones séricas de CA-125 en relación a la importancia y la persistencia prolongada de los derrames serosos por lo que se ha postulado que la irritación prolongada de las serosas por un estímulo no específico podría ex-

plicar la elevación de CA-125 y su rápida normalización al desaparecer los derrames.

En un estudio realizado previamente⁶ pudimos comprobar el diferente comportamiento de diversos marcadores tumorales en los pacientes con IRC terminal; así, mientras algunos marcadores mostraban niveles séricos elevados (CEA, enolasa neuronal específica, CA50), otros como el CA-125, parecían mantener su especificidad en la uremia. Se hallaron valores séricos de CA-125 elevados en el 18 % de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) preterminal y en el 8 % de casos con IRC terminal en hemodiálisis; esta elevación se atribuyó a aumento del VEC, ya que analizando retrospectivamente los resultados observamos que aquellos pacientes que presentaban niveles séricos elevados de CA-125 tenían en su mayoría derrame pleural y/o ascitis.

En el presente estudio analizamos si en otra situación de aumento del volumen extracelular, como es el síndrome nefrótico, se detectaban aumentos en el nivel sérico de CA-125; pudimos observar cómo todos los pacientes estudiados con síndrome nefrótico y anasarca presentaban aumentos de CA-125, y en dos de ellos se normalizaron los niveles de CA-125 al remitir el síndrome tras el tratamiento esteroideo.

Como conclusión, los resultados de nuestro estudio parecen confirmar la hipótesis de que este marcador tumoral está aumentado de forma inespecífica en situaciones de aumento del VEC; la síntesis de esta glucoproteína por parte de las serosas podría verse incrementada en aquellos casos con acúmulo de líquido en las cavidades revestidas por serosas y por ello detectarse niveles elevados de CA-125 en suero. Sorprendentemente no observamos una correlación entre los niveles séricos de CA-125 y el grado de anasarca en nuestros pacientes, por lo que el mecanismo por el cual tiene lugar el incremento de la síntesis de CA-125 y su posterior aumento en el suero no ha sido todavía dilucidado y serían necesarios más estudios en este sentido.

Bibliografía

1. Willemse PHB, Aalders JG, Bruyn WA, Mulder NH, Sleijfer DTH y Vries EGE: CA-125 in ovarian cancer: relation between half-life, doubling time and survival. *European Journal of Cancer*, 27:993-995, 1991.
2. Kabawat SE, Bast RC, Bahn AK, Welch WR, Knapp RC y Colvin RB: Tissue distribution of a coelomic epithelium related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. *Int J Gynecol Pathol*, 2:275-285, 1983.
3. Holler U, Uhlenbruck G, Dienst C y Dreessen C: Tumor-associated markers as organ-specific antigens of human seminal plasma. I. Immunologic studies. *Z Hautkr*, 60:147-156, 1985.
4. Molina R, Filella X, Bruix J, Mengual P, Bosch J, Calvet X, Jo J y Ballesta A: Cancer antigen 125 in serum and ascitic fluid of patients with liver diseases. *Clin Chem*, 37(8):1379-1383, 1991.
5. Cacoub P, Le Thi Huong DU, Wechsler B, Chapelon C, Auperin A, Gandjbakch I, Piette JC y Godeau P: Péricardite chronique constrictive responsable d'une élévation du CA 125. Deux observations. *Presse Méd*, 19:1712-1714, 1990.

J. CALLS y cols.

6. Cases A, Filella X, Molina R, Ballesta A, López-Pedret J y Revert LI: Tumor markers in chronic renal failure and hemodialysis patients. *Nephron*, 57:183-186, 1991.
7. Klug TL, Bast RC, Niloff JM, Knapp RC y Zurawski VR: Monoclonal antibody immunoradiometric assay from an antigenic determinant (CA 125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res*, 44:1048-1053, 1984.
8. Ricolleau G, Chatal JF, Fumoleau P, Kremer M, Douillard JY y Curtet C: Radioimmunoassay of the CA-125 antigen in ovarian carcinomas: advantages compared with CA-125 and CEA. *Tumour Biol*, 5:151-159, 1984.
9. Dietel M y Arps H: Morphology and growth behaviour of ovarian tumors. Studies using DNA cytophotometry, immunohistology and tissue culture. *Onkologie*, 8:278-280, 1985.
10. Benini L, Cavallini G, Zordan D, Rizzotti P, Rigo L, Brocco G, Perobelli L, Zancheta M, Pederzoli P y Scuro LA: A clinical evaluation of monoclonal (CA-199, CA-50, CA-125) and polyclonal (CEA, TPA) antibody-defined antigens for the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas*, 3(1):61-66, 1988.
11. Buamah PK, Rake MO, Drake SR y Skillen AW: Serum CA-125 concentrations and CA-125/CEA ratios in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol*, 44:97-99, 1990.
12. Kruitwagen R, Koster A, Thomas C, Willemsen W, Poels L y Rolland R: High CA-125 concentrations in peritoneal fluid of normal cyclic women with various infertility-related factors as demonstrated with two-step immunoradiometric assay. *Fertil Steril*, 56(5):863-869, 1991.
13. Trimble E, Saigo P, Freeberg G, Rubin S y Hoskins W: Peritoneal sarcoïdosis and elevated CA-125. *Obstet Gynecol*, 78:976-977, 1991.
14. Imai A, Itoh T, Niwa K y Tamaya T: Elevated CA-125 serum levels in a patient with tuberculous peritonitis. *Arch Gynecol Obstet*, 248:157-159, 1991.
15. Halila H, Stenman UH y Seppälä M: Ovarian cancer antigen CA-125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy. *Cancer*, 57:1327-1329, 1986.