

La fosfatasa ácida tartrato resistente: ¿Un marcador de reabsorción ósea potencialmente útil en la osteodistrofia renal?

F. J. Borrego

Servicio de Nefrología. Hospital de la S. S. La Paz. Madrid

Fisiología y marcadores de remodelado óseo

El hueso es un tejido dinámico que se encuentra en continuo remodelamiento, con la finalidad de adaptarse a las exigencias mecánicas y participar en la regulación del metabolismo mineral y ácido-base. Dicho remodelamiento está representado por el acoplamiento de dos procesos básicos: la reabsorción y la formación de trabéculas óseas, que serán encargados a dos células diferentes en cuanto a su ontogenia: el osteoclasto y el osteoblasto, respectivamente. Un número determinado de ambos tipos celulares integrarán las unidades de remodelado óseo llamadas «unidades básicas multicelulares», de tal manera que el grado de turnover óseo va a depender del número de tales unidades funcionantes en un momento dado¹. En el control del remodelado óseo intervienen numerosos factores sistémicos, como la parathormona, calcitriol, calcitonina, hormonas sexuales, hormona del crecimiento, insulina, hormonas tiroideas y factores locales como la PGE₂, factores óseos de crecimiento y linfocinas².

Se han descrito numerosos «marcadores» del remodelado óseo (tabla I) utilizados con fines diagnósticos o para monitorizar la respuesta a tratamientos instaurados³⁻⁷. Los más utilizados han sido la osteocalcina (BCP) y la fosfatasa alcalina ósea sérica y la hidroxiprolina urinaria³⁻⁷. Los dos primeros son sintetizados por el osteoblasto y sus niveles séricos guardan buena correlación con la síntesis de la matriz ósea⁸⁻¹². La hidroxiprolina urinaria procede del catabolismo del colágeno y sus niveles se han utilizado como marcadores de reabsorción ósea en procesos como la enfermedad de Paget, osteoporosis, hiperparatiroidismo primario y tumores con metástasis óseas^{4, 13-16}.

Los osteoclastos son células multinucleadas de probable origen hemopoyético, perteneciente según los últimos

Tabla I. Marcadores del remodelado óseo utilizados en la clínica y en fase de investigación (en cursiva).

Formación ósea:

- Fosfatasa alcalina.
- Osteocalcina (BCP).
- Procolágeno I y III-carboxiterminal.
- Osteonectina.
- Osteopontina.
- Proteína GLA de la matriz (MGP).
- *Hidroxiprolina urinaria no dializable.*
- *α₂-SH glicoproteína.*

Reabsorción ósea:

- Hidroxiprolinuria total.
- Cociente calcio/creatinina en orina.
- Fosfatasa ácida tartrato resistente.
- *Prolinoiniminopeptidasa.*
- *Glicósidos de hidroxilisina.*
- *Puentes intermoleculares pirridinolínicos.*

Modificado de De la Piedra (3).

descubrimientos a la estirpe mononuclear-macrofágica¹⁷⁻¹⁹, cuya misión es excavar profundas lagunas sobre las trabéculas óseas. Para llevar a cabo tal misión dispone de un variado arsenal enzimático (hidrolasas ácidas, colagenasas, catepsinas, proteinglicasas, glicerofosfatasa, β-glucuronidasa) almacenado en vacuolas y en su microsoma celular, que será exteriorizado en su momento para digerir la matriz ósea mineralizada. La solubilización de la matriz ósea y la activación de las hidrolasas ácidas se realiza merced a la generación de un pH ácido, gracias a una anhidrasa carbónica presente en la membrana de las vacuolas que las almacenan²⁰. Inicialmente se creía que los osteoclastos solubilizarían la matriz, siendo los macrófagos los verdaderos encargados de fagocitar y digerir los subproductos de la matriz ósea. Sin embargo, observaciones recientes sugieren que los osteoclastos serían capaces de fagocitar y digerir fragmentos de colágeno²¹ e incluso de fagocitar células como los osteocitos²².

Correspondencia: Dr. Francisco José Borrego Utiel.
Servicio de Nefrología.
Hospital de la S. S. La Paz.
P.º de la Castellana, 261.
28046 Madrid.

Fosfatasa ácida: aspectos bioquímicos

La actividad fosfatasa ácida (FAC) está representada por hidrolasas ácidas, habiéndose descrito elevada en gran variedad de patologías (tabla II): inmovilización^{23,24}, mujeres postmenopáusicas^{13,14}, púrpura trombocitopénica²⁵, enfermedad de Paget^{15,23,26}, enfermedad de Gaucher^{26,27}, mieloma múltiple^{26,28}, leucemia aguda^{26,29}, tricoleucosis³⁰, carcinoma de próstata y de mama^{26,31-33}, hiperparatiroidismo primario o secundario...^{16,23,34,35}. La FAC incluye dos fracciones enzimáticas que han logrado ser aisladas y ampliamente purificadas en ratones^{36,37} y en humanos^{38,39}. Ambas fracciones pueden ser básicamente diferenciadas según su inhibición con tartrato:

— La fosfatasa ácida sensible al tartrato (FATS) tiene un alto peso molecular (superior a 89 kdaltons), es insensible a la acción de agentes sulfhidrilos como la cisteína y se comporta como una monoesterasa ortofosfórica⁴⁰. Parece localizarse de modo preferente como una enzima lisosómica⁴¹ y ha sido detectada en hígado y otros tejidos blandos durante su autólisis⁴² y en tejido prostático²⁶. En muestras óseas humanas y de animales de experimentación se ha detectado actividad FATS en osteoclastos, osteoblastos, osteocitos y macrófagos^{43,44}.

— La fosfatasa ácida resistente al tartrato (FATR) es de bajo peso molecular (inferior a 50 kdaltons), de amplia especificidad de sustrato, sensible a agentes sulfhidrilos⁴⁵⁻⁴⁸, al hierro y al ascorbato⁴⁸ y parece variar discretamente según los tejidos. La FATR no sufre cambios de actividad al añadir calcio o magnesio, pero muestra inhibición con molibdeno, cobre o zinc⁴⁸. Su gen ha sido localizado en el cromosoma 15⁴⁹. Parece estar presente en el microsoma celular, en los lisosomas y como enzima ligada a la membrana⁵⁰. La FATR ha sido detectada en preparaciones histológicas de hueso humano o murino especialmente sobre los osteoclastos^{43,44,51}; también sobre células de la estirpe monocito-macrófago en proceso de diferenciación inducida por linfoquinas⁵² o sobre células leucémicas^{53,54}, especialmente en las tricoleucémicas^{36,55}. Con tinciones para FATR se logra teñir macrófagos alveo-

lares maduros⁵⁶, habiéndose descrito que en pacientes con sarcoidosis dicha actividad se encuentra disminuida, como expresión del reclutamiento de células inmaduras⁵⁷.

Ambas fracciones pueden ser detectadas en suero, constituyendo la FATR el 75-80 % de la FAC total en niños y el 64 % en adultos⁵⁸. La FATS presente en suero normalmente ha sido mal denominada fracción prostática, creyendo que su origen radicaría en dicha glándula. Sin embargo, existe también en mujeres y se ha comprobado que se origina en las plaquetas durante la coagulación sanguínea^{23,26}. La FATS sí se eleva claramente a expensas de su fracción prostática ante carcinomas prostáticos con o sin metástasis óseas^{26,33}. Las plaquetas son capaces de liberar también FATR siendo su contribución a la FAC total del suero importante para períodos de coagulación superiores a dos horas²³. Esta contribución explica por qué los niveles séricos de FAC suelen ser un 5-10 % superiores a los del plasma^{23,26}. Los hematíes durante la hemólisis pueden liberar FATR que resulta ser inhibible tras incubación durante 30-60 minutos a 37° C²³. Mediante electroforesis en gel de poliacrilamida se han logrado identificar 6 isoenzimas de FAC: la isoenzima prostática sería la 2, la plaquetaria la 3 y la presente en osteoclastos la 5^{26,59}. La isoenzima 5 es la responsable habitual de la actividad FATR, mientras que la 2 y la 3 contribuyen a la FATS^{26,59}. La FAC presente en sangre es aclarada rápidamente por los hepatocitos como la mayoría de los enzimas séricos, habiéndose sugerido que en casos de enfermedad hepática severa podrían verse niveles elevados^{16,60}.

Las cifras de FATR varían de unos trabajos a otros dependiendo del sustrato utilizado, pH de la reacción, buffer del medio y de la adición o no de agentes fosforilantes^{26,58}. Entre los sustratos más utilizados están el p-nitrofenilfosfato^{23,26}, el naftil-fosfato^{23,26,61}, timoltaleína-fosfato²⁶, naftol AS-BI fosfato...^{26,43}. Su determinación no es laboriosa y es susceptible de ser realizada mediante auto-analizador⁶¹. Recientemente se han desarrollado enzima-inmunoensayos que permiten una cuantificación más sensible^{62,63}. Es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones en el manejo de las muestras: no dejar almacenadas las muestras sin separar el suero, para disminuir así la contribución plaquetaria; evitar la hemólisis; si la determinación no va a ser inmediata, mantener los sueros congelados para evitar pérdida de actividad por la alcalinización de las muestras; la hiperbilirrubinemia marcada puede interferir con la determinación de FATR.

Tabla II. Situaciones fisiológicas o patológicas en las que se han descrito niveles elevados de fosfatasa ácida.

- Infancia.
- Mujeres postmenopáusicas.
- Inmovilización.
- Púrpura trombocitopénica.
- Enfermedad de Gaucher.
- Enfermedad de Paget.
- Hiperparatiroidismo primario o secundario.
- Mieloma múltiple.
- Leucemias agudas.
- Carcinoma de próstata y de mama.
- Colestasis hepática.

Fosfatasa ácida tartrato resistente: marcador de reabsorción ósea

La actividad FATR varía con la edad, correspondiendo los valores más elevados a la infancia, como ocurre con la fosfatasa alcalina^{58,64-66}. Los valores de FATR suelen ser similares en ambos sexos hasta la menarquía, momento en que se produce un descenso con respecto a los varones de un 50 %. Tal diferencia se mantiene hasta la me-

nopausia, que cursa con un nuevo ascenso para de nuevo alcanzar valores similares a los del varón^{58,65}.

La FATR sérica ha sido relacionada con el grado de actividad reabsortiva por varios motivos. La FATR identificada en osteoclastos es la isoenzima 5, la misma que está presente en suero^{59,67}. La FATR se identifica en el «borde ondulado» del osteoclasto activo y en la región de la matriz que le rodea durante la reabsorción ósea^{68,69}. La estimulación de la reabsorción ósea con parathormona o calcitriol va asociada a la aparición de FATR *in vitro*⁶⁸. La FATR se encuentra elevada en gran variedad de situaciones que cursan con remodelado óseo incrementado: pacientes inmovilizados^{23,24}, mieloma^{26,28,70}, cánceres metastásicos^{23,71,72}, especialmente en el de mama^{31,73,74} y en el de próstata^{32,75}; enfermedad de Paget^{15,23,26,65,76}, pacientes postmenopáusicas^{13,14,77}, tuberculosis pulmonar activa⁷⁸ y en el hiperparatiroidismo primario o secundario^{16,23,34,35,76}. Además, FATR guarda buena correlación con la hidroxiprolinuria en procesos con remodelado óseo acelerado¹³⁻¹⁶.

En el mieloma y otras neoplasias de la estirpe B se han descrito niveles séricos elevados de FATR, junto con una actividad reabsortiva ósea incrementada^{70,79}. La electroforesis del suero de pacientes con mieloma muestra FAC a expensas de la isoenzima 5, la isoenzima osteoclástica, mientras que en las células mielomatosas se identifican las isoenzimas 3 y 3b²⁶. Los niveles de FATR se encuentran elevados en cánceres de mama y de próstata cuando se acompañan de metástasis óseas^{31,32,73}, demostrando tener sensibilidad superior a la de los antígenos tumorales^{32,74}.

En la enfermedad de Paget, los niveles de FATR están incrementados^{15,23,26,65,76}, guardando una excelente correlación con la hidroxiprolinuria¹⁵. Durante el tratamiento con difosfonatos se atiende a un descenso de los niveles de FATR hacia la normalidad²³.

Hay trabajos que muestran un ascenso de las cifras de FATR entre las mujeres postmenopáusicas^{13,14,65,77,80}. Stepan^{14,80} encuentra en mujeres ovariectomizadas un incremento de la calciuria, hidroxiprolinuria y de FATR al cabo de cuatro semanas tras la intervención. Dicho ascenso fue más precoz e importante que el observado en la fosfatasa alcalina o en la osteocalcina. El tratamiento con estradiol logró normalizar rápidamente la calciuria, la hidroxiprolinuria y la FATR, a la vez que indujo un incremento brusco de la fosfatasa alcalina y de la osteocalcina, como expresión de un brote osteoblástico. La FATR guardó una alta correlación en todo momento con la hidroxiprolinuria. De la Piedra⁷⁷ estudia pacientes con osteoporosis postmenopáusica con fracturas vertebrales no traumáticas, encontrando valores elevados de FATR y una correlación negativa entre FATR y el contenido mineral óseo medido mediante densitometría con ¹⁵³Ga. Stepan¹³ encuentra en pacientes ovariectomizadas una correlación positiva entre FATR y el ritmo de pérdida de masa ósea estimada con densitometría de doble fotón. Pacientes con síndrome de Turner también muestran una disminución del contenido

mineral óseo, cursando con niveles elevados de FATR e hidroxiprolinuria, parámetros que se normalizan con tratamiento hormonal sustitutivo⁸¹. Stepan⁸² encuentra resultados similares en varones castrados, en los que comprobaba un descenso de la hidroxiprolinuria y de la FATR tras tratamiento con calcitonina intranasal.

Fosfatasa ácida tartrato resistente y osteodistrofia renal

La FATR se eleva sensiblemente en pacientes con hiperparatiroidismo primario o secundario. Stepan¹⁶ estudia a 46 pacientes con hiperparatiroidismo primario probado por cirugía, hallando una alta correlación positiva entre FATR y parathormona, fosfatasa alcalina ósea o hidroxiprolinuria y correlación inversa con el umbral renal de retención de fosfato. Tras la retirada del adenoma paratiroideo observó un descenso a la normalidad de FATR dentro de 10 días tras la intervención, con una caída paralela de la hidroxiprolinuria. Stepan también incluyó en dicho trabajo a 21 pacientes con insuficiencia renal crónica y a 52 pacientes en hemodiálisis, encontrando de nuevo buena correlación entre FATR y parathormona, fosfatasa alcalina ósea, grado radiológico de osteodistrofia¹⁶ o con la osteocalcina sérica³⁵. Resultados similares son comunicados por Maruyama³⁴ y por Riancho⁸³, si bien con coeficientes de correlación más bajos, probablemente en relación con el menor grado de hiperparatiroidismo de la población estudiada. Nuestra experiencia viene reseñada en este mismo número, por lo que no nos extendemos aquí⁶¹.

Malluche⁸⁴ analiza en un trabajo reciente la relación entre FATR y las características histológicas de osteodistrofia renal en 19 pacientes en hemodiálisis. No logró encontrar correlación entre parathormona y FATR en suero, aunque sí observó una mayor correlación entre FATR y los parámetros histológicos de actividad osteoclástica que entre éstos y la parathormona o la osteocalcina. Estas dos últimas se correlacionaron mejor con los parámetros histológicos de formación ósea. Concluye sugiriendo que FATR sería mejor marcador de reabsorción ósea que la parathormona sérica. Bianco⁸⁵ estudia cuatro biopsias óseas de pacientes con hiperparatiroidismo severo, encontrando una intensa tinción para FATR en las zonas de fibrosis endostal, asociada sobre todo a los osteoclastos y células mononucleares interpretadas como preosteoclastos.

En resumen, la FATR sérica parece encontrarse vinculada con la actividad osteoclástica, como puede deducirse de los trabajos aquí revisados. Está siendo utilizada ya por algunos autores como herramienta para monitorizar procesos que cursen con actividad reabsortiva ósea incrementada, como la enfermedad de Paget¹⁵, cánceres de mama o próstata con metástasis óseas^{31,32}, osteoporosis postmenopáusica¹⁴ y en el hiperparatiroidismo primario o secundario¹⁶. En tales situaciones, la determinación de FATR sería mucho más simple, barata y rápida de realizar que otros marcadores como la hidroxiprolinuria. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, sus niveles se en-

cuentran elevados, guardando buena relación con otros parámetros de remodelado óseo, como la osteocalcina, presentando la ventaja adicional de no sufrir retención motivada por la insuficiencia renal. Pero la pregunta quizás más importante que queda por hacer sería: ¿puede aportar la FATR alguna información extra que permita diferenciar la enfermedad ósea de bajo turnover de otras formas histológicas de osteodistrofia renal? ¿Puede ser de utilidad en el tratamiento y seguimiento de la osteodistrofia renal? Futuros trabajos permitirán aclarar algunas de estas lagunas acerca de la utilidad de la FATR.

Agradecimientos

Mi agradecimiento al Dr. Selgas y Dr. Miguel Alonso por sus aportaciones en la revisión de este manuscrito.

Bibliografía

- Parfitt AM: The cellular basis of bone remodeling: the quantum concept reexamined in light of recent advances in the cell biology of bone. *Calcif Tissue Int*, 36:S37-S45, 1984.
- Raisz LG y Kream BE: regulation of bone formation. *N Eng J Med*, 309:29-35, 1983.
- De la Piedra Gordo C y Torres Jiménez R: Utilidad de los marcadores bioquímicos de remodelamiento en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ósea de Paget, hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia tumoral y osteoporosis postmenopáusica. II. Marcadores de reabsorción ósea. *An Med Intern (Madrid)*, 7:534-538, 1990.
- De la Piedra Gordo C y Torres Jiménez R: Utilidad de los marcadores bioquímicos de remodelamiento en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ósea de Paget, hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia tumoral y osteoporosis postmenopáusica. II. Marcadores de reabsorción ósea. *An Med Intern (Madrid)*, 7:480-486, 1990.
- Aznia M: The value of biomarkers in detecting alterations in bone metabolism. *Calcif Tissue Int*, 45:7-11, 1989.
- Triffitt JT: The special proteins of bone tissue. *Clin Science*, 72:399-408, 1987.
- Deftos LJ: Bone protein and peptide assays in the diagnosis and management of skeletal disease. *Clin Chem*, 37(7): 1143-1148, 1991.
- Malluche HH, Fanti P, Faugere MC y Price PA: Plasma levels of bone GLA-protein reflect bone formation in patients on chronic maintenance dialysis. *Kidney Int*, 26:869-874, 1984.
- Price PA, Parthemore JG y Deftos LJ: New biochemical marker for bone metabolism. Measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J Clin Invest*, 66:878-883, 1980.
- Lipkin EW, Ott SM, Klein GL y Deftos LJ: Serum markers of bone formation in parenteral nutrition patients. *Calcif Tissue Int*, 47(2):75-81, 1990.
- Clark LC y Beck E: Serum alkaline phosphatase and growth in adolescent children. *J Pediatr*, 36:335-341, 1950.
- Lauffenburger T, Olah AJ, Dambacher MA, Guncaga J, Lentner C y Haas HG: Bone remodeling and calcium metabolism: a correlated histomorphometric, calcium kinetic, and biochemical study in patients with osteoporosis and Paget' disease. *Metabolism*, 26:589-597, 1977.
- Stepan JJ, Pospichal J, Presl J y Pacovsky V: Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women. *Bone*, 8(5):279-284, 1987.
- Stepan JJ, Pospichal J, Schreiber V, Kanka J, Hensik J, Presl J y Pacovsky V: The application of plasma tartrate-resistant acid phosphatase to assess changes in bone resorption in response to artificial menopause and its treatment with estrogen or norethisterone. *Calcif Tissue Int*, 45:273-280, 1989.
- Torres R, De la Piedra C y Rapado A: Clinical usefulness of serum tartrate-resistant acid phosphatase in Paget's disease of bone: correlation with other biochemical markers of bone remodelling. *Calcif Tissue Int*, 49:14-16, 1991.
- Stepan JJ, Silinkova-Malkova E, Havranek T, Formankova J, Zichova M, Lachmanova J, Strakova M, Broulik P y Pacovsky V: Relationship of plasma tartrate resistant acid phosphatase to the bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta*, 133:189-200, 1983.
- Owen M: The origin of bone cells in the postnatal organism. *Arthr Rheum* 23:1073-1079, 1980.
- Teitelbaum SL y Kahn AJ: Mononuclear phagocytes osteoclast and bone resorption. *Mineral Electrol Metab*, 3:2-9, 1980.
- Udagawa N, Takahashi N, Akatsu T, Tanaka H, Sasaki T, Nishihara T, Koga T, Martin TJ y Suda T: Origin of osteoclasts: mature monocytes and macrophages are capable of differentiating into osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87(18): 7260-7264, 1990.
- Hall TJ, Higgins W, Tardif Ch y Chambers TJ: A comparison of the effects of inhibitors of carbonic anhydrase on osteoblastic bone resorption and purified carbonic anhydrase isoenzyme II. *Calcif Tissue Int*, 49:328-332, 1991.
- Everts V, Aronson DC y Beerstsen W: Phagocytosis of bone collagen by osteoclasts in two cases of pycnodisostosis. *Calcif Tissue Int*, 37:25-31, 1985.
- Elmardi AS, Katchburian MV y Katchburian E: Electron microscopy of developing calvaria reveals images that suggest that osteoclasts engulf and destroy osteocytes during bone resorption. *Calcif Tissue Int*, 46(4):239-245, 1990.
- Lau KHW, Onishi T, Wergedal JE, Singer FR y Baylink DJ: Characterization and assay of tartrate-resistant acid phosphatase activity in serum: potential use to assess bone resorption. *Clin Chem*, 33:458-462, 1987.
- Fischer MH, Adkins WN Jr., Liebl BH, Vancalcar SC y Marlett JA: Bone status in nonambulant, epileptic, institutionalized youth. Improvement with vitamin D therapy. *Clin Pediatr Phila*, 27 (10):499-505, 1988.
- Oski FA, Naiman JL y Diamond LK: Use of the plasma acid phosphatase value in the differentiation of thrombocytopenic states. *N Engl J Med*, 268:1423-1431, 1963.
- Li CHY, Chuda RA, Lam WKW y Yam LT: Acid phosphatases in human plasma. *J Lab Clin Med*, 82:446-460, 1973.
- Robinson DB y Glew RH: A tartrate-resistant acid phosphatase from Gaucher spleen. *J Biol Chem*, 255:5864-5870, 1980.
- Frenkel EP y Tourtellote CE: Elevated serum acid phosphatase associated with multiple myeloma. *Arch Intern Med*, 110:345-349, 1962.
- Klastersky J y Conne A: High serum acid phosphatase value in a case of lymphoblastic leukemia. *Br Med J*, 4:537-538, 1970.
- Yam LT, Li CY y Lam KW: Tartrate-resistant acid phosphatase isoenzyme in the reticulum cells of leukaemic reticuloendotheliosis. *N Eng J Med*, 284:357-360, 1971.
- Nguyen M, Bonnetterre J, Hecquet B, Desoize B y Demaille A: Plasma acid and alkaline phosphatase in patients with breast cancer. *Anticancer Res*, 11(2):831-833, 1991.
- Desoize B, Poumy C, Amico S, Larbre H y Jardillier JC: Evaluation of two serum isoenzyme phosphatases as bone metastasis markers. *Bull Cancer (Paris)*, 77(12):1211-1221, 1990.
- Haapiainen RK, Permi EJ, Rannikko SAS, Voutilainen PEJ, Liewendahl K, Stenman VH y Alfthan OS: Prostate tumour markers as an aid in the staging of prostatic cancer. *Br J Urol*, 65:264-267, 1990.
- Maruyama Y, Arai K, Yodhida K, Motomiya Y, Kaneko Y, Hirao Y y Okajima E: Study of tartrate resistant acid phosphatase in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, 33(4):397-402, 1991.
- Stepan JJ, Lachmanova J, Strakova M y Pacovsky V: Serum osteocalcin, bon alkaline phosphatase isoenzyme and plasma tartrate re-

- sistant acid phosphatase in patients on chronic maintenance hemodialysis. *Bone and Mineral*, 3:177-183, 1987.
36. Gazitt Y, Leizerowitz R y Polliack A: Induction of plasmacytoid and hairy cell features by phorbol esters (TPA) in B-lymphoma cells: attempted correlation with disease activity. *Hematol Oncol*, 6(4):307-318, 1988.
 37. Anderson TR y Toverud SU: Further studies on the separation and identification of two phosphatases with acid optima from rat bone. *Calcif Tissue Int*, 33:261-267, 1981.
 38. Allen SH, Nuttleman PR, Ketcham CM y Roberts RM: Purification and characterization of human bone tartrate-resistant acid phosphatase. *J Bone Miner Res*, 4(1):47-55, 1989.
 39. Hayman AR, Warburton MJ, Pringle JA, Coles B y Chambers TJ: Purification and characterization of a tartrate-resistant acid phosphatase from human osteoclastomas. *Biochem J*, 261(2):601-609, 1989.
 40. Anderson TR y Toverud SU: Purification and partial characterization of two acid phosphatases from rat bone. *Calcif Tissue Int*, 27:219-226, 1979.
 41. Lin C y Fishman WH: Microsomal and lysosomal acid phosphatase isoenzymes of mouse kidney. Characterization and separation. *J Histochem Cytochem*, 20:487-498, 1972.
 42. Vaes G: On the mechanisms of bone resorption. The action of parathyroid hormone on the excretion and synthesis of lysosomal enzymes and on the extracellular release of acid by bone cells. *J Cell Biol*, 39:676-697, 1968.
 43. Bianco P, Ballanti P y Bonucci E: Tartrate-resistant acid phosphatase activity in rat osteoblasts and osteocytes. *Calcif Tissue Int*, 43:167-171, 1988.
 44. Hammarstrom LE, Hamker JS y Toverud SU: Cellular differences in acid phosphatase isoenzymes in bone and teeth. *Clin Orthop Rel Res*, 78:151-167, 1971.
 45. Anderson TR y Toverud SU: Purification and partial characterization of two acid phosphatases from rat bone. *Calcif Tissue Int*, 27:219-226, 1979.
 46. De Aranjó PS, Mies V y Miranda O: Subcellular distribution of low-molecular weight acid phosphatases. *Biochim Biophys Acta*, 452:121-130, 1976.
 47. Paigen K y Griffiths SK: The intracellular location of phosphoprotein phosphatase activity. *J Biol Chem*, 234:299-303, 1959.
 48. Anderson TR y Toverud SU: Effect of Fe²⁺ and ascorbic acid on acid phosphatases from rat bone. *Calcif Tissue Int*, 34:54-58, 1982.
 49. Allen BS, Ketcham CM, Roberts RM, Nick HS y Ostrer H: Localization of the human type 5, tartrate-resistant acid phosphatase gene by in situ hybridization. *Genomics*, 4(4):597-600, 1989.
 50. Lin C y Fishman WH: Microsomal and lysosomal acid phosphatase isoenzymes of mouse kidney. Characterization and separation. *J Histochem Cytochem*, 20:487-498, 1972.
 51. Kaye M y Henderson J: Nature of mononuclear cells positive for acid phosphatase activity in bone marrow of patients with renal osteodystrophy. *J Clin Pathol*, 41(3):277-279, 1988.
 52. Razdun HJ, Kreipe H y Parwaresch MR: Tartrate-resistant acid phosphatase as a differentiation marker for the human mononuclear phagocyte system. *Hematol Oncol*, 1:321-327, 1983.
 53. Usui T, Konishi H, Sawada H y Uchino H: Existence of tartrate-resistant acid phosphatase activity in differentiated lymphoid leukemic cells. *Am J Hematol*, 12(1):47-54, 1982.
 54. Morse EE, Quinn J, Altman A, Talaizadeh M, Brassel J y Taubman S: The use of leukocyte acid phosphatase in the diagnosis of malignant disease. Case report and review of literature. *Ann Clin Lab Sci*, 10(2):143-148, 1980.
 55. Jansen J, Den Ottolander GJ, Te Velde J y Lopes-Cardozo P: Clinical differential diagnosis of hairy-cell leukaemia. *Acta Haematol*, 64(4):181-194, 1980.
 56. Efratiadis T y Moss DW: Tartrate-resistant acid phosphatase in human alveolar macrophages. *Enzyme*, 34(3):140-143, 1985.
 57. Barth J, Kreipe H, Kiernle-Kallee J, Radzun HJ, Parwaresch MR y Pertermann W: Diminished activity of tartrate resistant acid phosphatase in alveolar macrophages from patients with active sarcoidosis. *Thorax*, 43(11):901-904, 1988.
 58. Schiele F, Artur Y, Floc'h AY y Slest G: Total, tartrate-resistant, and tartrate-inhibited acid phosphatases in serum: Biological variations and reference limits. *Clin Chem*, 34:685-690, 1988.
 59. Lam KW, Li CY, Yam LT, Smith RS y Hacker B: Comparison of prostatic and nonprostatic acid phosphatase. *Ann N Y Acad Sci*, 390:1-15, 1982.
 60. Fredlund PE, Ockerman PA y Vang JO: Disappearance of intravenously infused acid hydrolases from the circulation in pigs. *Acta Chir Scand*, 139:19-26, 1973.
 61. Borrego F, Miguel JL, Selgas R, Daimiel M, Martínez ME y Jiménez C: La fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) en el hiperparatiroidismo secundario de pacientes en hemodiálisis y en diálisis peritoneal: ¿marcador de resorción ósea? *Nefrología* (este mismo número).
 62. Lam KW, Siemens M, Sun T, Li CY y Yam LT: Enzyme immunoassay for tartrate-resistant acid phosphatase. *Clin Chem*, 28(3):467-470, 1982.
 63. Kraenzlin ME, Lau KH, Liang L, Freeman TK, Singer FR, Stepan J y Baylink DJ: Development of an immunoassay for human serum osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase. *J Clin Endocrinol Metab*, 71(2):442-451, 1990.
 64. Stepan JJ, Tesarova A, Havranek T, Jodl J, Formankova J y Pacovsky V: Age and sex dependency of the biochemical indices of bone remodelling. *Clin Chim Acta*, 151:273-283, 1985.
 65. Rico H, Iritia M, Arribas I y Revilla M: Perfil biológico de la fosfatasa ácida tartrato resistente como marcador de la resorción ósea. *Rev Esp Fisiol*, 46(4):379-383, 1990.
 66. Rico Lenza H, Revilla Amores M, Iritia Bartolomé M y Arribas Gómez I: Perfil biológico y valor de la determinación de la fosfatasa ácida tartrato resistente en niños. *An Esp Pediatr*, 34(4):289-291, 1991.
 67. Lam KW, Lee PF, Li CY y Yam LT: Immunological and biochemical evidence for identity of tartrate-resistant isoenzymes of acid phosphatase from human serum and tissues. *Clin Chem*, 26:420-422, 1980.
 68. Minkin Cedric: Bone acid phosphatase: tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function. *Calcif Tissue Int*, 34:285-290, 1982.
 69. Miller Scott C: The rapid appearance of acid phosphatase activity at the developing ruffled border or parathyroid hormone-activated medullary bone osteoclasts. *Calcif Tissue Int*, 37:526-529, 1985.
 70. Monti M, Scazzoso A, Calzaferri G, Santi I, D'Aprile E y Cuniatti E: Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) activity in serum: potential use in assessing bone resorption in patients with multiple myeloma. *Int J Biol Markers*, 5(2):61-64, 1990.
 71. Tavassoli M, Rizo M y Yam LT: Evaluation of serum acid phosphatase in cancers with bone metastasis. *Cancer*, 45:2400-2403, 1980.
 72. Lam KW, Dannaher C, Letchford S, Eastlund T, Li CY y Yam LT: Tartrate-resistant acid phosphatase in serum of cancer patients. *Clin Chem*, 30(3):457-459, 1984.
 73. Coleman RE, Whitaker KB, Moss DW, Mashiter G, Fogelman I y Rubens RD: Biochemical prediction of response of bone metastases to treatment. *Br J Cancer*, 58(2):205-210, 1988.
 74. Desoize B, Veiler V, Poumy C, Comoe L y Jardillier JC: Isoenzymes of alkaline and acid phosphatases as bone metastasis marker in breast cancer patients. *Anticancer Res*, 9(4):1105-1109, 1989.
 75. Desoize B, Amico S, Larbre H, Coninx P y Jardillier JC: Phosphatase isoenzymes as bone metastasis markers in prostatic carcinoma. *Clin Biochem*, 24(5):443-446, 1991.
 76. Scarnecchia L, Minisola S, Pacitti MT, Carnevale V, Romagnoli E, Rosso R y Mazzuoli GF: Clinical usefulness of serum tartrate-resistant acid phosphatase activity determination to evaluate bone turnover. *Scand J Clin Lab Invest*, 51(6):517-524, 1991.
 77. De la Piedra C, Torres R, Rapado A, Diaz Curiel M y Castro N: Serum tartrate-resistant acid phosphatase and bone mineral content in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 45:58-60, 1989.
 78. Olmos JM, Martínez J, Riancho JA, Sánchez I, Amado JA y González Macías J: Trastornos del metabolismo fosfocálcico en pacientes con tuberculosis pulmonar activa. *Med Clin (Barcelona)*, 96(3):92-94, 1991.
 79. Chappard D, Rossi JF, Bataille R y Alexandre C: Osteoclast cytomorphometry and scanning electron microscopy of bone eroded

- surfaces during leukemic disorders. *Scanning Microsc*, 4(2):323-328, 1990.
80. Stepan JJ, Pospichal J, Presl J y Pacovsky V: Prospective trial of ossein-hydroxyapatite compound in surgically induced postmenopausal women. *Bone*, 10(3):179-185, 1989.
 81. Stepan JJ, Musilova J y Pacovsky V: Bone demineralization, biochemical indices of bone remodeling, and estrogen replacement therapy in adults with Turner's syndrome. *J Bone Miner Res*, 4(2):193-198, 1989.
 82. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, Pacovsky V y Baylink DJ: Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab*, 69(3):523-527, 1989.
 83. Riancho JA, De Francisco ALM, Olmos J, Amado JA, Airas M y González Macías J: Tartrate resistant acid phosphatase in chronic renal failure. *Biomed Res (India)*, 2:71-77, 1991.
 84. Malluche HH, Juvin R, Allen SH y Fangere MC: Serum tartrate-resistant acid phosphatase reflects osteoclastic resorption better than PTH in dialyzed patients. 24.ª Reunión Anual de la Sociedad Americana de Nefrología. Baltimore, noviembre 1991. *JASN*, 2(3):337, 1991.
 85. Bianco P y Bonucci E: Endosteal surfaces in hyperparathyroidism: an enzyme cytochemical study on low-temperature-processed, glycol-methacrylate-embedded bone biopsies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 419(5):425-431, 1991.