

situaciones clínicas

PSA y patología extraprostática

J. C. Estévez Muñoz, J. Sagredo Pérez, P. Carreño Freire y E. Aguilar Hurtado

Medicina de Familia. Centro de Salud General Fanjul. Madrid.

A pesar de la indudable utilidad del antígeno prostático específico (PSA) en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata, existe evidencia suficiente para afirmar que el PSA no es un marcador específico de cáncer prostático ni de patología prostática. Revisada la literatura médica hemos encontrado múltiples procesos no prostáticos que cursan con elevación significativa en suero y en otros tejidos del PSA. Diversos autores han demostrado que el PSA presenta elevada homología estructural y funcional con diversos factores de crecimiento tisulares. Presentamos un caso de elevación del PSA en suero en relación probable con un proceso expansivo intracranial.

Palabras clave: antígeno prostático específico, patología extraprostática, quiste aracnoideo, factor de crecimiento tisular.

INTRODUCCIÓN

El antígeno prostático específico (*prostatic-specific antigen*, PSA) es una glucoproteína de la familia de las kalicreínas que fue aislada por primera vez en tejido prostático en 1979¹. En 1980 se descubrió que esta proteasa se elevaba en suero de pacientes afectos de cáncer de próstata².

El gen que codifica el PSA presenta una elevada homología con los genes que codifican proteasas de la familia de las kalicreínas (KLK1 y KLK2)³.

Hasta ahora se consideraba que el PSA se sintetizaba casi en exclusiva por células epiteliales de los acinos y ductos de la glándula prostática. La función fisiológica de esta proteasa parece relacionarse con la fertilidad, a través de la lisis del coágulo de semen⁴. En sangre, el PSA se presenta de tres formas: PSA libre, PSA unido al inhibidor de la alfa 1 antitrombina (ACT) y PSA unido a la alfa-2 macroglobulina⁵. Las pruebas de inmunoanálisis usadas comúnmente, sólo detectan el PSA libre y el complejo PSA-ACT.

Correspondencia: J. C. Estévez Muñoz.
Medicina de Familia.

Centro de Salud General Fanjul.
Av. Gral. Fanjul, 18.
28044 Madrid.

Correo electrónico: carlosestevez@wanadoo.es

Recibido el 13-1-04; aceptado para su publicación el 9-6-04.

In spite of the unquestionable utility of prostatic-specific antigen (PSA) in the diagnosis and treatment of prostate cancer, there is sufficient evidence to state that PSA is not a specific marker of prostate cancer or prostate disease. Having reviewed the medical literature, we have found many non-prostate conditions that occur with significant elevation of PSA in serum and other tissues. Several authors have demonstrated that PSA has elevated structural and functional homology with different tissue growth factors. We present a case of PSA elevation in serum in probable relationship with an intracranial expansive condition.

Key words: specific prostate antigen, extraprostatic disease, arachnoid cyst, tissue growth factor.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Presentamos un caso de elevación de PSA de origen extraprostático. Se trata de un varón de 42 años de edad al que se detecta un PSA de 98 ng/ml. Presenta antecedentes de dislipidemia poligénica, polinosis nasal y cefaleas de repetición. Fue diagnosticado 4 años antes de un quiste aracnoideo occipital congénito, de unos 4 mm de diámetro. No tiene antecedentes familiares de interés.

Acude a consulta por presentar un cuadro de cefalea progresiva, de unos 4 meses de evolución, junto a dolores difusos osteomusculares de predominio matutino en zona lumbar. En la exploración se apreciaba un estrabismo divergente del ojo derecho y una ligera hepatomegalia de 4 cm.

En la analítica se observó una elevación del PSA: 98 ng/ml, leucocitos de 13.200 ud/mm³ con 78% neutrófilos, colesterol total de 267 mg/dl, serología typhi, paratyphi, Brucella, hepatitis A, B y C negativa. Antígeno carcinoembionario, alfafetoproteína, hormona tirotropa (TSH), proteína C reactiva, anticuerpos antiestreptolisinas y anticuerpos antinucleares normales, Mantoux de 0 mm, sedimento de orina normal. Las radiografías de senos paranasales, columna lumbar y tórax no presentaban alteraciones. En la ecografía abdominal sólo llamaba la atención una ligera prominencia del lóbulo hepático derecho. El tacto rectal fue normal, la ecografía y biopsia prostática no arrojaron datos de interés.

Fue derivado al Servicio de Neurocirugía por el aumento progresivo de sus cefaleas para descartar proceso expansivo intracranegal. Se confirmó con una TAC un crecimiento franco del tamaño del quiste aracnoideo con efectos compresivos sobre hemisferio derecho, siendo intervenido quirúrgicamente mediante incisión de la membrana y evacuación del quiste. Tras la intervención se comprobó mejoría en la motilidad ocular del ojo derecho y desaparición de la cefalea.

Practicada analítica de control el PSA fue de 0,8 ng/ml. Desde la intervención mantiene cifras similares, permaneciendo también normales las pruebas urológicas practicadas (tacto rectal y ecografía prostática).

DISCUSIÓN

El PSA no es un marcador específico de cáncer, sino de tejido prostático ya que su elevación no sólo depende del volumen tumoral y del grado de diferenciación celular, sino también de otros factores como la presencia de hiperplasia benigna de próstata, prostatitis, infecciones del tracto urinario, retención aguda de orina, isquemia prostática. La manipulación de la glándula y la edad del paciente también influyen en los niveles de PSA en suero^{6,7}. Es aceptada, no obstante, su utilidad como marcador de seguimiento, de forma que una elevación significativa después de un tratamiento es muy sugestivo de una recidiva o siembra tumoral a distancia.

Cuando para su detección se usan pruebas monoclonales (las habituales en clínica) se acepta como límite de normalidad los 4 ng/ml. Cuando se usan técnicas inmunológicas con anticuerpos policlonales, las cifras de normalidad aceptadas no han de sobrepasar los 2,5 ng/ml. Cualquier elevación debe ser estudiada con detenimiento. Existen grandes variaciones en la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de los valores de PSA para la detección de cáncer de próstata. Valores mayores de 10 ng/ml (usando pruebas monoclonales) son más indicativos de cáncer de próstata (la especificidad se aproxima al 90%) sin embargo, sólo un tercio de los pacientes con elevación mayor de 10 ng/ml tienen la enfermedad⁸.

Recientemente se ha demostrado que el PSA también puede producirse en otros tejidos:

Diamandis et al⁹⁻¹² usando nuevas técnicas de inmunanálisis han detectado la presencia de PSA en extractos citoplasmáticos de tumores mamarios de mujeres, algunos de los cuales presentan niveles de PSA mayores de 50 ng/mg y además han relacionado los niveles elevados de PSA con un aumento de la supervivencia.

Malatesta et al¹³ observan diversas formas de PSA elevadas en tejido quístico mamario, proponiendo que la actividad proteolítica de estas glucoproteínas se involucra en la génesis de los quistes grasos mamarios.

Zaho et al¹⁴ encuentran elevaciones significativas de PSA y antígeno carcinoembrionario en la aspiración de tejido mamario de mujeres con cáncer de mama. Otros autores^{15,16}, detectan PSA en glándulas periuretrales de hombres y mujeres; esto llevó a Werner¹⁷ a llamar a tales glándulas la "próstata femenina". También se han observa-

do niveles significativos de PSA en leche materna, en líquido amniótico y en suero de gestantes (aumentando los niveles con la edad gestacional).¹⁸⁻²¹

Ha sido demostrado que la producción de PSA extraprostático se encuentra mediada por andrógenos²², glucocorticoides y progestágenos^{11,18,23}.

Algunos síndromes hiperandrogénicos, como el síndrome del ovario poliquístico, cursan con elevaciones de PSA en suero^{24,25}. Escobar-Morreale et al²⁵ detectaron una elevación significativa de PSA en suero de mujeres obesas con hirsutismo, observando cómo estos niveles no se modifican tras la estimulación ovárica o adrenal, por lo que proponen que el exceso de producción de PSA no se debe a estos tejidos. Queda aún por aclarar el papel que puede desempeñar el PSA en estos síndromes.

El PSA también ha sido detectado en el citoplasma de algunos cánceres ováricos, aunque la frecuencia de detección es mucho menor que en los cánceres de mama¹⁸. Otros autores han detectado PSA ARNm en tejido endometrial, pituitario y en glándulas apocrinas perianales y axilares^{26,27}.

En algunos tumores pulmonares, en tumores derivados de tejido adrenal, en el adenocarcinoma de colon y en algunos tumores de glándulas salivares, se han encontrado también niveles significativos de PSA²⁸⁻³⁰. Chang et al³¹ observan cómo las células endoteliales del carcinoma renal metastásico, con importante tejido neovascular, expresan en su superficie el PSA y proponen que este hecho puede tener relevancia en el tratamiento antineovascular de las metástasis del carcinoma renal.

También se ha encontrado PSA en tejido glandular tiroides; López-Ibor presenta un caso de elevación de PSA en un paciente con hipertiroidismo³².

Sobre el sistema nervioso central (SNC) Manello et al³³ demuestran la presencia del PSA en dos casos de neuroblastoma, postulando la hipótesis de que el PSA se relacione con el crecimiento tumoral.

Los quistes aracnoideos constituyen el 1 % de todas las lesiones ocupantes de espacio a nivel intracraneal. Son cavidades quísticas de naturaleza benigna, ocupadas por un líquido similar al cefalorraquídeo, con una cubierta de células de aracnoides y tejido colágeno. Son característicos de la edad pediátrica y la mayor parte congénitos, aunque pueden no dar síntomas hasta la edad adulta. Se cree que se desarrollan por una alteración de la embriogénesis del SNC y su crecimiento posterior por una acumulación de fluido cerebroespinal en el interior del quiste debido a la actividad enzimática de la pared del mismo^{34,35}.

El PSA puede estar involucrado en la regulación del crecimiento de tejidos distintos al prostático, entre los que se encuentra el tejido nervioso. Parece demostrarse la relación del PSA con el crecimiento de distintos tejidos, especialmente de naturaleza quística y glandular. Esto se apoya en la homología estructural que se observa entre el PSA y distintos factores de crecimiento tisular, como el factor de crecimiento alfa y gamma nervioso y el factor de crecimiento de tejidos epidérmicos⁹. Otros autores han propuesto que una proteasa, la kalicreína glandular humana,

actúa como inductor enzimático, convirtiendo el precursor del PSA, pro-PSA en PSA activo. Estos autores observan cómo el PSA y esta kalikréina coexisten en tejidos biológicos y posiblemente actúen sinérgicamente³⁶.

En el caso presentado observamos una elevación de PSA en ausencia de patología prostática. Esta elevación parece relacionarse con el crecimiento del quiste aracnoideo aunque en la bibliografía no existe ningún caso descrito. Creemos que existen datos suficientes que demuestran la elevación del PSA en distintas patologías extraprostáticas y que este hecho puede estar en relación con la función biológica del PSA como factor de crecimiento de tejidos distintos al prostático. Existe evidencia suficiente para afirmar que el PSA no es un verdadero marcador específico de cáncer prostático, quedando por aclarar el papel clínico que puede desempeñar en otros procesos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979; 17:159-63.
2. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res*. 1980; 40: 2428-32.
3. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate specific antigen. *Urol Clin NA*. 1997; 24: 275-82.
4. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor markers for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1991; 144: 907-23.
5. Armbruster DA. Prostate specific antigen: biochemistry, analytical methods and clinical application. *Clin Chem*. 1993; 39: 181-95.
6. Casanova JL, Solsona E. Protocolo diagnóstico y estadaje del cáncer de próstata. *Medicine*. 1999; 7: 5494-7.
7. Catalona W, Partin A, Salwin K, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. *JAMA*. 1998; 279:1542-7.
8. Barry MJ. Prostate-Specific-Antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2001; 344:1373-7
9. Diamandis EP, Yu H. New biological functions of prostate-specific antigen? *J Clin Endocrinol Metabolism*. 1995; 80:1515-7.
10. Diamandis EP, Yu H, Sutherland DJA. Detection of prostate specific antigen immunoreactivity technique. *J Urol*. 1994; 153: 1004-8.
11. Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJA. Detection of prostate specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem*. 1994; 27: 75-9.
12. Yu H, Diamandis EP, Levesque MA, Sismandi P, Zola P, Kataros D. Ectopic production of prostate specific antigen by a breast tumor metastatic to the ovary. *J Clin Lab Anal*. 1994; 8: 251-3.
13. Malatesta M, Manello F, Sebastiani M, Gazzanelli G. Differential distribution of soluble and complexed forms of prostatic specific antigen in cyst fluids of women with gross cyst breast disease. *J Clin Lab Anal*. 2001;15: 81-6.
14. Zhao Y, Verselis SJ, Klar N, Sadowsky NL, Kaelin CM, Smith B, et al. Nipple fluid carcinoembryonic antigen and prostate-specific antigen in cancer-bearing and tumor-free breasts. *J Clin Oncol*. 2001; 19:1462-7.
15. Frazer HA, Humphrey PA, Burchette JL, Paulson DF. Immunoreactive prostatic specific antigen in male periurethral glands. *J Urol*. 1992; 147: 246-8.
16. Iwakiri J, Grajdbois K, Wehrner N, Graves HCB, Stamley T. An analysis of urinary prostatic specific antigen before and after radical prostatectomy evidence for secretion of prostate specific antigen by the periurethral glands. *J Urol*. 1993; 153: 1004-8.
17. Wernert N, Albrech M, Sesterhenn J, Goebels R, Bonkhoff H, Seitz G, et al. The "female prostate". Location, morphology, immunohistochemical characteristics and significance. *Eur Urol*. 1992; 22: 64-9.
18. Diamandis EP, Yu H. Non prostatic sources of prostate specific antigen. *Urol Clin NA*. 1997; 24: 275-82.
19. Diamandis EP, Yu H, López-Otin C. Prostate specific-antigen: a new constituent of breast cyst fluid. *Breast Cancer Res Treat*. 1996; 38: 259-64.
20. Yu H, Diamandis EP. Prostate specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem*. 1994; 41: 54-60.
21. Yu H, Diamandis EP. Prostate specific antigen immunoreactivity in amniotic fluid. *Clin Chem*. 1995; 41: 204-10.
22. Breul J, Pickl U, Schaff J. Extraprostatic production of prostate specific antigen under hormonal control. *J Urol*. 1996; 157: 212-3.
23. Melegos DN, Yu H, Sahok M, Wang C, Stanczyk F, Diamandis EP. Prostate specific antigen in female serum, a potential new marker of androgen excess. *J Clin Endocrinol*. 1997; 82:777-80
24. Obiezu CV, Scorillas A, Magklara A, Thornton MH, Wang CY, Stanczyk F, et al. Prostate-Specific Antigen and Human Glandular kallikrein 2 are markedly elevated in urine of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1558-61.
25. Escobar-Morreale HF, Serrano-Gotarredonda SA, Villar Palasi J, Varela C, Sancho J. The increased circulation prostate specific antigen concentration in women with hirsutism do not respond to acute changes in adrenal or ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 2580-4.
26. Clement J, Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78:1536-9.
27. Clements J. The glandular kallikrein family of enzymes: Tissue specific expression and function. *Mol Cell Endocrinol Rev*. 1989; 10: 393-419.
28. Levesque MA, Yu H, D'Costa M. Immunoreactivity PSA in lung tumors. *J Clinic Labo Anal*. 1995; 9: 375-9.
29. Levesque MA, Yu H, D'Costa M. Prostate specific antigen expression by various tumors. *J Clinic Labo Anal*. 1995; 9:123-8.
30. Van Krieken JAH. Prostae market immunorreactivity in salivary glands neoplasm. *Am J Sug Pathol*. 1994; 17: 410-4.
31. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Gaudin PB. Metastatic renal cell carcinoma neovasculature express prostate- specific membrane antigen. *Urology*. 2001; 57: 801-5
32. López-Ibor C, Moreira J, Martín A, Yagüe M. Aumento de antígeno prostático específico en hipertiroidismo. *Medifam*. 2002; 12: 293-6.
33. Mannello F, Malatesta M, Luchetti F, Papa S, Batistelli S. Immunoreactivity, ultrastructural localization, and transcript expression of prostate specific antigen in human neuroblastoma cells. *Clinical Chem*. 1999; 45: 78-84.
34. Gómez-Escalona CI, García-Molares I, Galán-Dávila L, Jiménez-Torres MJ, Simon-Heras R, Valencia J, et al. Quistes aracnoideos intracerebrales. Estudio de una serie de 35 casos. *Rev Neurol*. 2001; 33: 305-10.
35. Fandiño J, García-Abeledo M. Quiste aracnoideo intraventricular gigante: a propósito de dos casos. *Rev Neurol*. 1998; 26: 763-5.
36. Magklara A, Scorillas A, López-Ortin C, Vizoso F, Ruibal A, Diamandis EP. Human glandular kallikrein in breast milk, amniotic fluid and breast cyst fluid. *Clinical Chem*. 1999; 45: 1774-80.