

Hospital Penna  
Servicio Urología  
Jefe Dr. CARLOS A. SAENZ

## ESTUDIO DEL SINDROME PARANEOPLASICO EN EL CARCINOMA DE LA PROSTATA

Dres. CARLOS A. SAENZ \* y NORBERTO M. FREDOTOVICH

Los tumores malignos determinan modificaciones biológicas en el huésped independientemente de su crecimiento local o metastásico.

La mayor sobrevida ha permitido la observación de esas alteraciones mediante estudios más profundos del enfermo canceroso.

Hoy pueden diferenciarse una gran variedad de afecciones de los distintos órganos que anteriormente se involucraban bajo el nombre genérico de consunción o caquexia.

Esto ha llevado a la revisión del concepto de autonomía de los tumores malignos, por el más racional de la reacción inmunobiológica del organismo parasitado ante el tumor.

Boudin denominó síndromes paraneoplásicos a las alteraciones que sobrevienen en el paciente sin relación con la acción local del tumor y sus metástasis.

Esas manifestaciones a distancia tales como reacciones humorales, hormonales, metabólicas, osteíticas, miosíticas, podrían depender de la elaboración por parte de las células tumorales de productos biológicamente activos.

La investigación del síndrome paraneoplásico por medio del estudio de las alteraciones antedichas, permite la obtención de parámetros hasta ahora no valorados. Este mejor conocimiento del estado real del enfermo canceroso llevará a colaborar en el diagnóstico de la neoplasia o de sus metástasis y a una mejor estimación de su evolución, de forma tal que el estado local del tumor, o general y humoral del enfermo no induzcan a error al clínico.

### *Material y Método:*

Se estudiaron diez pacientes provenientes de la clientela hospitalaria, portadores de carcinoma de la próstata. Cinco en estadios II y III (grupo A), y cinco en estadio IV (grupo B). El diagnóstico se realizó por punción biopsia transrectal. La edad de los pacientes osciló entre 60 y 82 años.

El grupo A se estudió virgen de tratamiento, y el grupo B bajo tratamiento estrogénico ya iniciado. En ambos grupos de enfermos se realizó examen físico, radiológico y de laboratorio.

El examen físico comprendió: valoración de la curva del peso corporal, estudio dermatológico y neuromuscular. Las lesiones de piel fueron biopsiadas, en tanto que el estudio neuromuscular comprendió el examen semiológico, determinación de creatinina en orina de 24 horas por el método de Owens (normal: 0.7 a 1.8 gr/d.), electromiografía, y biopsia muscular.

Con la radiología se detectaron las posibles metástasis óseas y/o viscerales. Los exámenes de laboratorio efectuados fueron:

Velocidad de sedimentación globular: técnica de Westergreen (normal: 1a.h.2/2a.h.4).

Hemograma: técnica de Sahli (normal: eritrocitos 5.000.000, leucocitos 7.000 x mm<sup>3</sup>).

Dehidrogenasa láctica: en orina (normal: 4.000 a 8.000 u.) y en suero (normal: 80 a 250 u.) por técnica de Brodie-Berger.

Fosfatasa ácida: en suero (normal: 0 a 4 u.) técnica de King-Amstrong.

Fosfatasa alcalina: en suero (normal 4 a 10 u.) técnica de King-Armstrong.

Transaminasas: glutámico pirúvica en suero (normal: 5 a 35 u.K.), y glutámico oxalacética en suero (normal: 8 a 40 u.K.) técnica de Reitman-Frankel.

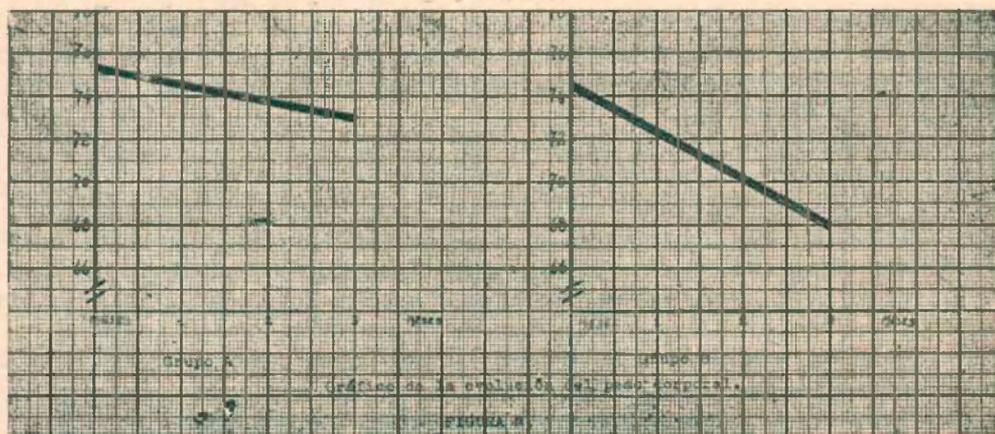
Proteinograma electroforético: técnica de Durrum (normal: 7 gr. % de plasma).

Inmunoglobulinas: técnica de Inmunoplasmas Hyland (normal: 1 g. G 1.240 Ig. A 0.280, Ig. M 0.130 g. %).

Proteínas C reactiva: técnica con equipo Sylvana (normal: negativa).

Estudio del metabolismo de los hidratos de carbono: Glucemia con método de Somogyi-Nelson (normal: 0,70 a 0,95 gr. %), Curva de tolerancia a la glucosa con método de Exton-Rose.

Estudio de la función de la glándula tiroides: método radioisotópico (curva de captación de I 131, relación de conversión, P.B.I. 131 y centellograma).



### Resultados:

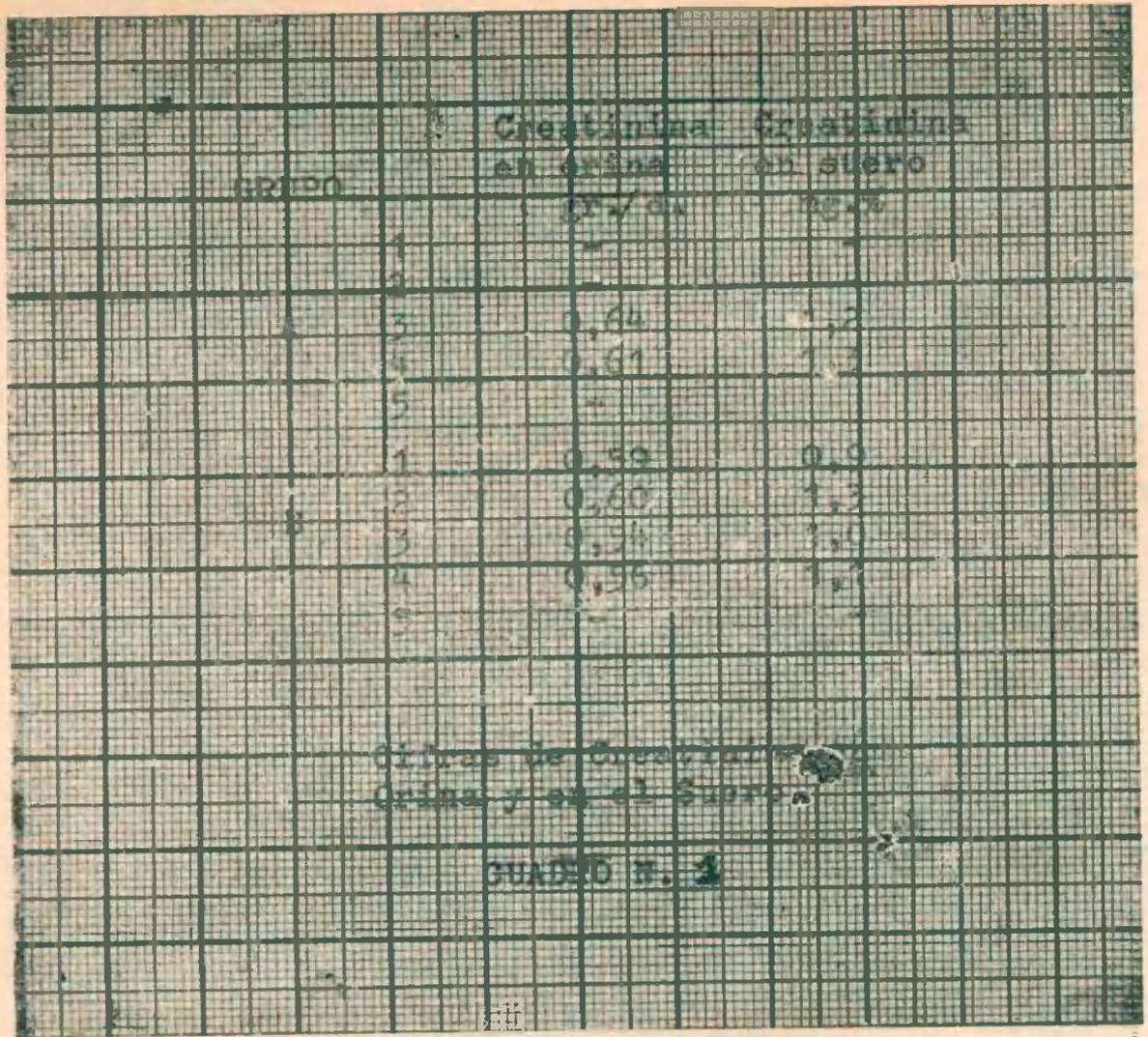
**Examen físico:** La *curva del peso corporal* (fig. N° 1) establecida en el lapso de los tres meses previos al estudio realizado, reveló una caída promedio de 2,4 Kg. en el grupo A y de 6,4 Kg. en el grupo B.

**La radiología** (Fig. N° 2) reveló la existencia de metástasis (grupo B) en columna lumbosacra en cuatro pacientes, en la pelvis ósea en tres pacientes, en rodilla derecha un caso y en costilla en otro paciente.

**El examen dermatológico** no mostró en el grupo A lesiones significativas. El grupo B, un paciente era portador de un epiteloma basocelular del dorso de la mano derecha, otro de un epiteloma basocelular del ala de la nariz, otro de angiomas rubí de miembros superiores y torso. Es de notar que las lesiones mencionadas eran de larga evolución. Los otros dos pacientes no presentaban lesiones de piel.

**El examen neuromuscular:** de los pacientes del grupo A dos presentaron hipotrofia muscular de tipo proximal en los cuatro miembros, de comienzo insidioso sin estar acompañado de alteraciones cutáneas. Se acompañaban de dolor difuso con disminución de la fuerza, y los dos presentaban disminución de la excreción urinaria de creatinina. La electromiografía no mostró alteraciones y si en cambio en uno de ellos la biopsia de músculo reveló miositis inespecífica.

En el grupo B todos los pacientes padecían del mismo tipo de hipotrofia ya señalado en el otro grupo siendo más marcadas las algias musculares. La excreción de creatinina estaba disminuida (cuadro N° 1).



El trazado electromiográfico (Fig. N° 3) de estos pacientes presentaba potenciales de amplitud disminuidos con respuestas polifásicas extensas y recortadas, compatible con el de una polimiositis.

Las biopsias musculares (Fig. N° 4) mostraron un tejido muscular estriado con lesiones degenerativas de las miofibrillas con infiltrado linfocitario del intersticio. Sin lesiones vasculares, configurando el cuadro de una miositis inespecífica.

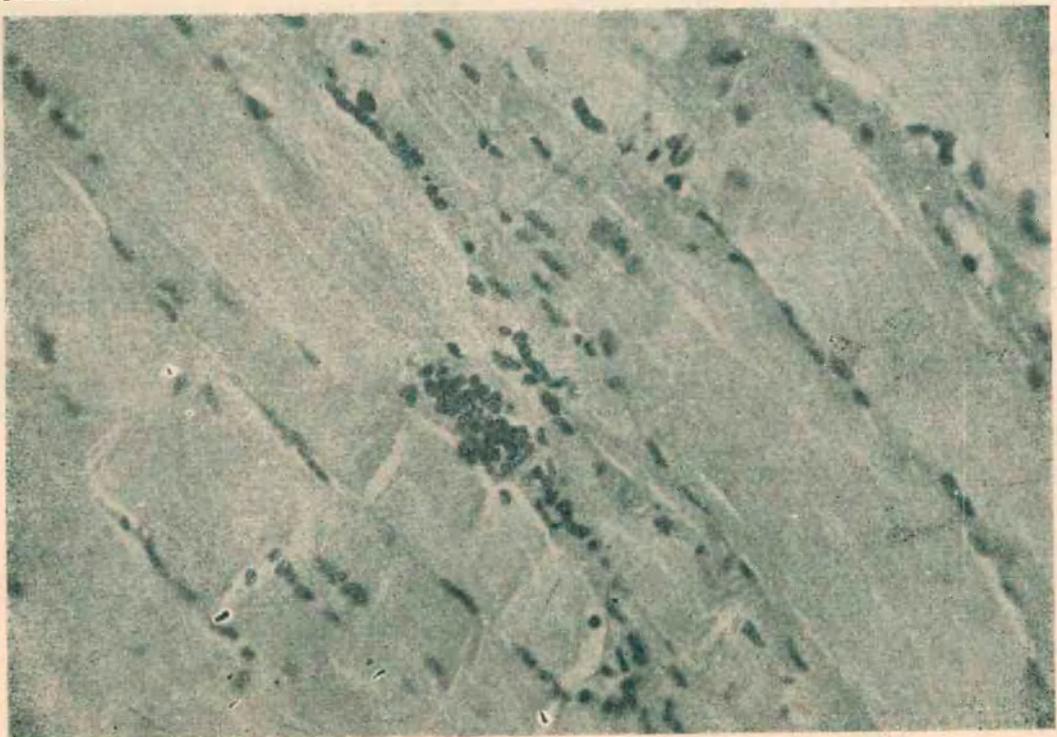


FIGURA 4

*laboratorio:*

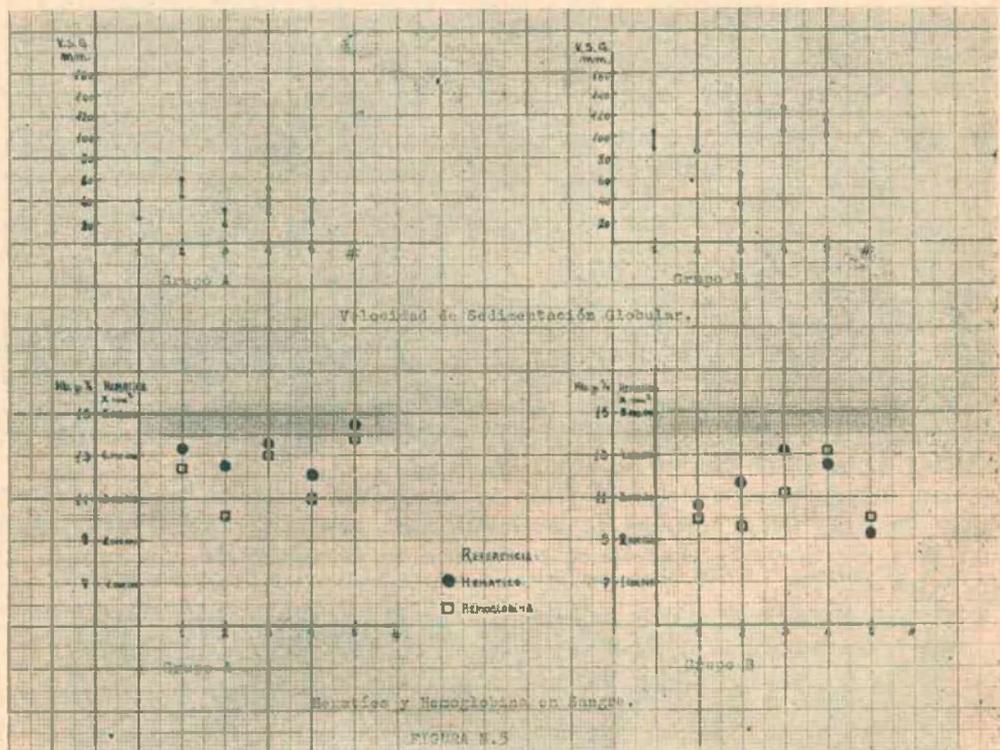
Velocidad de sedimentación de los hematíes (Fig. N° 5).

En el grupo A se halló moderadamente elevada con un rango de 16-44 en la primera hora y de 28-60 mm. en la segunda hora.

En el grupo B se observaron valores altos con un rango de 38-112 en la primera hora y de 62-122 en la segunda hora.

Hemograma (Fig. N° 5), con la excepción de un paciente del grupo A con recuento de 4.8 millones por mm<sup>3</sup> y hemoglobina de 13.6 gr.%, todos los demás de ambos grupos presentaron cifras por debajo de la media normal. Es de notar que en términos generales el grupo B tenía valores más bajos de hemoglobina y recuento globular. En este último grupo se observaron tres anemias de tipo microcítica y una con reacción eritroblástica.

Dehidrogenasa láctica en orina (Fig. N° 6).



En el grupo A se encontraron cifras entre 5.000 y 14.000 u.B.B.

En el grupo B una observación de 8.000 u.B.B. y las restantes entre 20.000 y 25.000 u.B.B.

Dehidrogenasa láctica en suero (Fig. N° 6).

En el grupo A las cifras oscilaron alrededor del máximo normal entre 180 y 300 u.B.B.

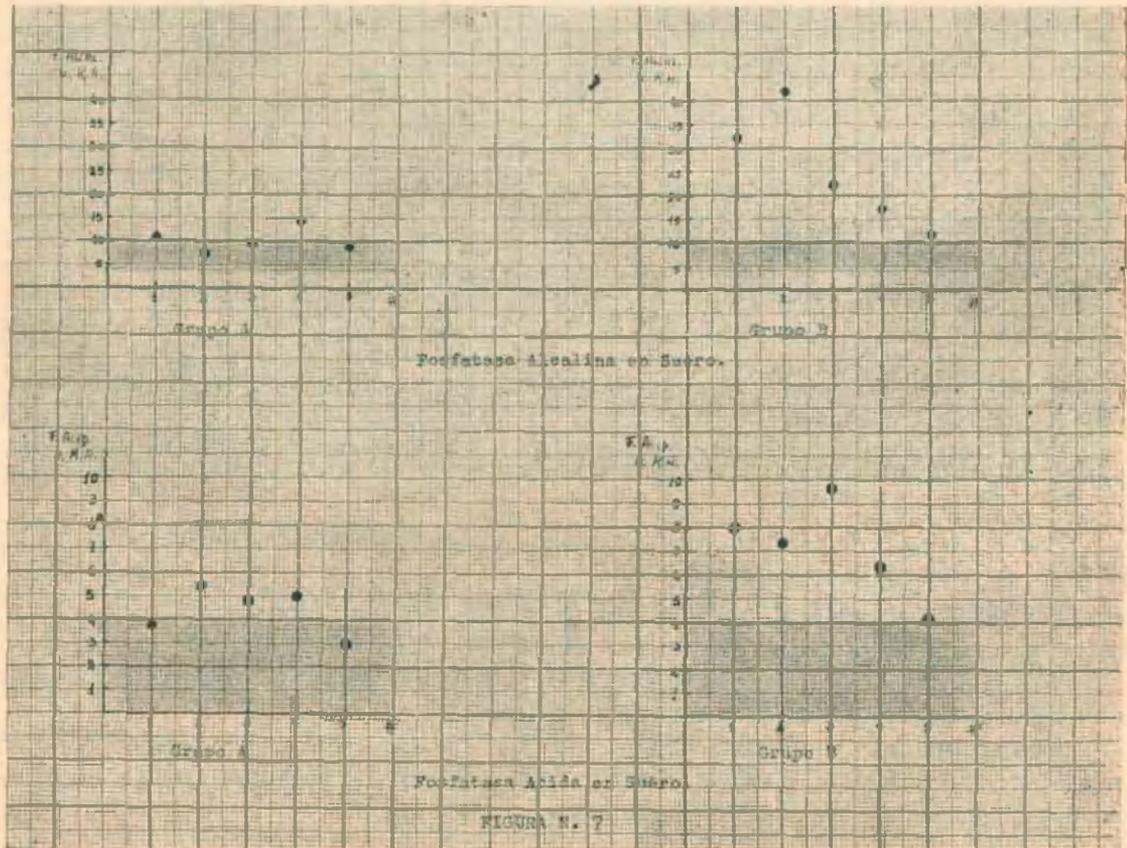
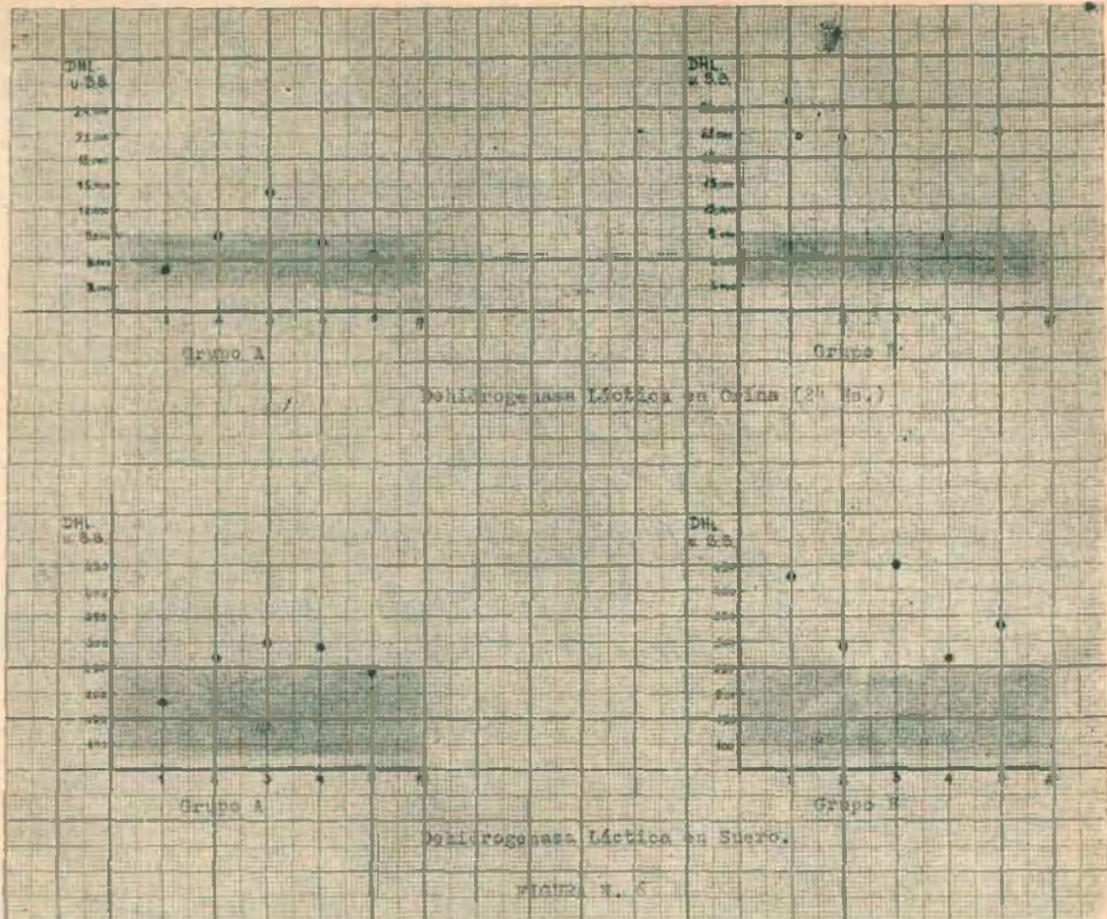
En el grupo B sobrepasaron los valores máximos normales, entre 280 y 550 u.B.B.

Fosfatasa ácida (Fig. N° 7).

En el grupo A se obtuvieron cifras normales de 3 y 3.8 u. K.A. en los pacientes N° 1 y 5, y elevadas en los pacientes N° 2, 3 y 4 con 4.8 y 5.5 u. K.A.

En el grupo B todas las determinaciones fueron elevadas entre 5.2 y 9.7 u. K.A.

Fosfatasa alcalina (Fig. N° 7).



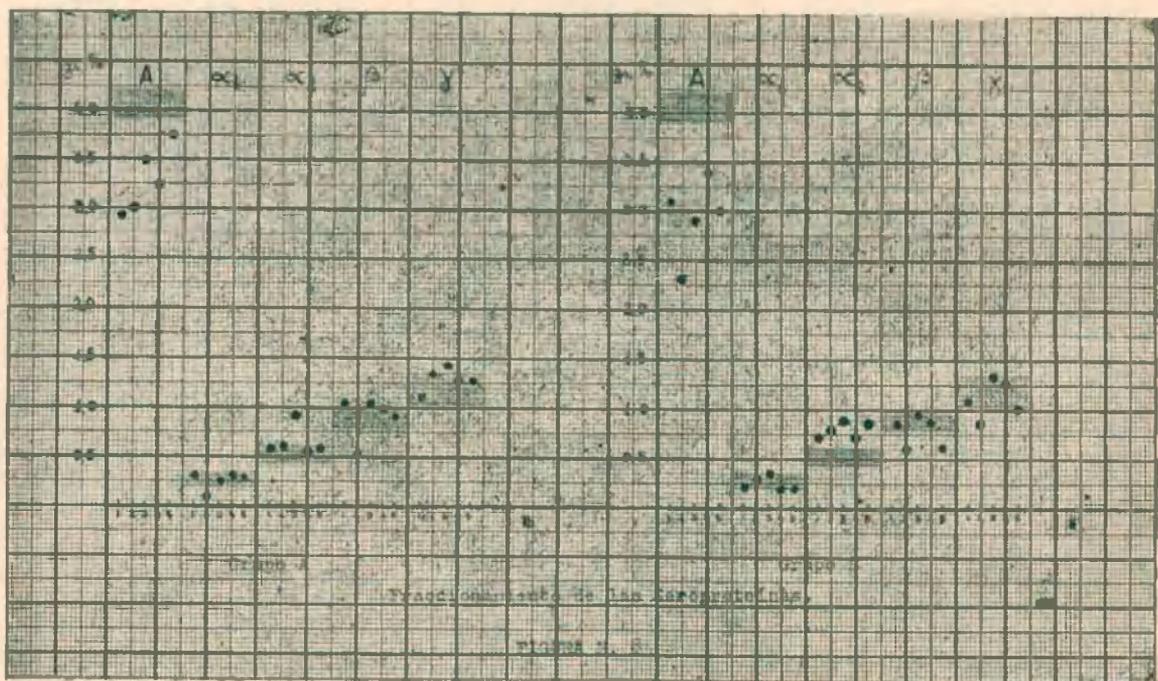
	Grupo A					Grupo B				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
G.O.T.	21	29	30	40	25	53	37	42	39	65
G.P.T.	40	35	75	55	40	170	84	250	74	210

Transaminasa Glutámico Pirúvica y Oxalacética  
en el Sero (Guilford y Karnant)

CUADRO N.º 2

En el grupo A cifras normales entre 7.9 y 10.2 u. K.A. en cuatro pa-  
cientes y uno con 14.3 u. K.A.

En el grupo B todos estaban elevadas con cifras entre 11.3 y 42 u. K.A.  
Transaminasa glutámico pirúvica (cuadro N.º 2).



En el grupo A se hallaron cifras próximas al límite superior entre 33 y 40 u.K. en los pacientes N.º 1, 2 y 5.

En tanto los pacientes N.º 3, y 4 presentaron cifras entre 53 y 75 u.K. El grupo B presentaba todas las cifras elevadas entre 74 y 270 u.K.

Transaminasa glutámico oxalacética (cuadro N.º 2), se hallaron cifras nor-  
males tanto en el grupo A como en el grupo B.

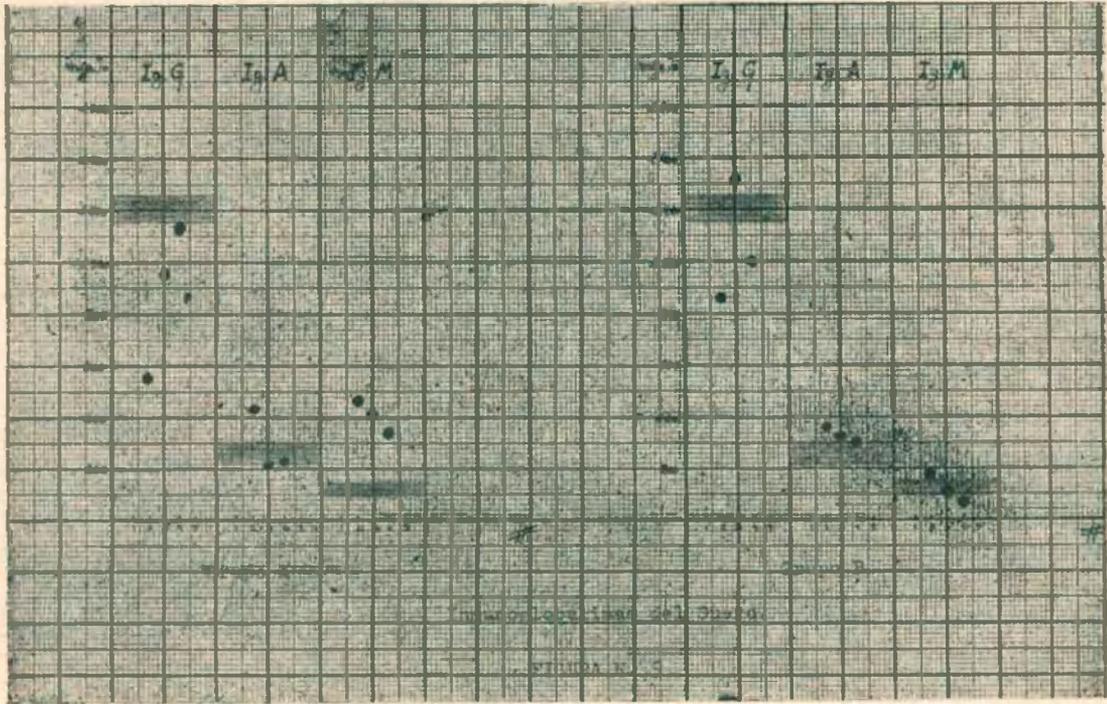
Proteinograma plasmático (Fig. N.º 8). La determinación de las proteínas  
totales arrojó cifras variables, observándose descenso en la mitad de ellas sin  
relación con los grupos en estudio. La seroalbúmina mostró cifras inferiores a

las normales en todas las determinaciones. Las seroglobulinas totales si bien en general estuvieron aumentadas, no tuvieron relación con los grupos estudiados. En el fraccionamiento de las seroglobulinas lo más significativo fue el aumento de la alfa 2 globulina.

En el grupo A los pacientes N° 1, 2, 4 y 5 mostraron cifras próximas al límite normal superior entre 0.55 y 0.67 gr.%, el paciente N° 3 presentó cifras elevadas de 0.94 gr.%.

En el grupo B todos los pacientes presentaron una elevación marcada de la alfa 2 globulina.

Las inmunoglobulinas (Fig. N° 9) en su mayoría se encontraron fuera de las cifras normales.



En el grupo A lo más característico fue el descenso de la Ig. G y el ascenso de la Ig. M.

En el grupo B si bien las cifras no fueron normales, no se alejaron mucho de las mismas.

Proteína C reactiva. En el grupo A fue positiva sólo en los pacientes N° 2, 3 y 4.

*En el grupo B fue positiva en todas las observaciones.*

Metabolismo de los hidratos de carbono. En el grupo A fue normal en todos los casos.

En el grupo B tres pacientes presentaron diabetes clínica.

Estudio de la función tiroidea. En los pacientes estudiados se encontró aumentada la cifra yodo proteico (P. B. I 131).

#### Consideraciones:

La caída de la curva del pesc corporal es un hecho de observación frecuente en este tipo de enfermos.

La coexistencia de otro tumor maligno en dos pacientes con metástasis de su carcinoma prostático hablaría en favor de una predisposición biológica a esa patología.

En seis pacientes se encontró una hipotrofia muscular en los miembros de tipo proximal, cuyas biopsias revelaron la existencia de miositis inespecíficas. De ellos, cinco correspondían al grupo B y el restante a una observación del

grupo A (Nº 4), que ocho meses después del estudio evolucionó con metástasis óseas.

La velocidad de sedimentación globular se halló acelerada en todos los casos, con cifras superiores a los del grupo B.

La anemia de estos pacientes puede considerarse en relación directa con la invasión neoplásica, producto de la destrucción del tejido eritropoyético o de su inhibición por metabolitos.

Haciendo la salvedad de la infección urinaria que tenían agregada casi todos los enfermos, puede considerarse significativa de la presencia de metástasis el aumento hallado en las cifras de la dehidrogenasa láctica en orina, en las observaciones del grupo B y una del grupo A (Nº 3) que evolucionó hacia el estadio IV.

Más demostrativa aún parece ser el aumento de la dehidrogenasa láctica en el suero que presentaron todos los casos del grupo B y los tres del grupo A (Nº 2, 3 y 4) que luego desarrollaron metástasis.

Iguales características que la anterior determinación enzimática, evidenció la fosfatasa ácida del suero.

La fosfatasa alcalina se encontró elevada en los portadores de metástasis esquelética y en el Nº 4 del grupo A. En este último la imagen radiológica aparecida a los ocho meses hace suponer de su existencia subclínica en el momento del primer examen.

De las transaminasas solamente la pirúvica se comportó de una manera semejante. Restaría conocer el comportamiento de la isocitrato láctico dehidrogenasa y de la fosfohexosaisomerasa que para Montero y Pérez Sandoval serían específicas del tejido prostático.

De las proteínas plasmáticas debe señalarse la hiperalfa 2 globulinemia en todos los casos.

Todos los aumentos significativos de las enzimas y de la disproteinemia mencionada pueden considerarse como resultantes de la actividad propia de las células tumorales. Para Ferreras Valenti estas alteraciones se originarían en parte en los fenómenos flogósicos peritumorales, la resorción de los productos necróticos procedentes de la fusión tumoral y por las albúminas patológicas engendradas por las células cancerosas.

El descenso en el grupo A de la Ig. G y el aumento de la Ig. M y la aparición de cifras próximas a las normales en el grupo B puede deberse a la actividad de los estrógenos que recibieron estos últimos pacientes.

Para Waldenström, según Ferreras Valenti, cuando la inmunogamapatía es homogénea o monoclonal, es decir que corresponde a una sola de las fracciones de la inmunoglobulina, sería característica del paciente neoplásico.

La proteína C reactiva se halló positiva en todos los pacientes que evolucionaron con metástasis. Romero Aguirre la halla positiva en el 62,4 % de los casos estudiados.

El aumento del yodo proteico (P.B.I 131) hallado en los pacientes del grupo B estaría determinado exclusivamente por el tratamiento estrogénico.

#### *Conclusiones:*

La posición del urólogo frente a la clínica del carcinoma de la próstata debe variar como consecuencia de los nuevos métodos de diagnóstico hallados por la investigación.

De los datos aportados por el presente estudio del síndrome paraneoplásico surge que algunas alteraciones del organismo tienen la posibilidad de orientar precozmente al clínico.

No dudamos que el tacto rectal de rutina y la biopsia conservan con mucho la mayor jerarquía en el diagnóstico precoz del carcinoma prostático.

Sin embargo la disproteinemia (hiper-alfa-2 globulinemia) tiene un lugar de prioridad, como ha sido demostrado también en otros tumores malignos, ya

que su elevación parece producirse en los estadios iniciales de la neoplasia. Merece por lo tanto figurar en el plan de examen rutinario de estos tumores. En tanto el estudio de las inmunoglobulinas, en los pacientes aún no tratados con estrógenos, abre un campo interesante para una futura investigación.

El comportamiento de la proteína C reactiva hace de esta determinación un parámetro de utilidad como complemento de los anteriores.

El aumento de los niveles de la dehidrogenasa láctica en el suero demostró ser representativa de la presencia de metástasis, aun en aquellos casos en los cuales no se habían evidenciado clínicamente.

Lo mismo cabe decir para el dosaje de la fosfatasa ácida.

La velocidad de eritrosedimentación y el hemograma contribuyeron en menor escala a la valoración del estado real del enfermo.

## RESUMEN

Se estudió el síndrome paraneoplásico en 10 pacientes portadores de carcinoma de la próstata.

La alfa-2-globulina, la proteína C reactiva, la LDH en suero, la fosfatasa ácida y la VSG presentaron variaciones consideradas significativas.

El estudio de las inmunoglobulinas abre un campo promisorio a la investigación.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Boudin, G., Les syndromes paranéoplasiques. Concours Méd. 1962 París.
- 2 Estévez, R. y col.: Modificaciones de las constantes sanguíneas en el paciente neoplásico. La Sem. Méd. T. 134:139/69.
- 3 Farreras Valenti, P. y Dalmau, Ciria M.: Nueva Clínica del Cáncer. Toray 1964, Barcelona.
- 4 Montero y Pérez Sandoval: Estudio enzimático en los carcinomas de la próstata. Rev. Clín. Esp. 3:171'65.
- 5 Romero Aguirre, F.: Alteraciones del proteinograma, proteína C, y enzimas en el cáncer de próstata. Arch. Esp. Urol. 15:182'60.
- 6 Romero Aguirre, F.: Apport au diagnostic biochimique du cancer de la prostate. J. d'Urol. T. 75:191'69.

## DISCUSION

*Dr. Scorticatti.* — Quisiera preguntar a los comunicantes si no encontraron alteraciones o síndromes neurológicos como expresión del síndrome paraneoplásico en el carcinoma prostático.

*Dr. Fredotovich.* — Si bien es conocida por todos la existencia de ese tipo de alteraciones neurológicas, en los casos estudiados no fueron puestos en evidencia trastornos de esta naturaleza.

Los dolores que presentaba el paciente en los miembros correspondía a procesos miosíticos. El estudio neurológico no demostró ninguna otra alteración.