

## TUMORES DE RIÑÓN – SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Dr. Ghirlanda, Juan - Dr. Mazza, Osvaldo N.

### Conclusiones

El 30 % de los pacientes con neoplasias renales presenta manifestaciones sistémicas o síndromes paraneoplásicos. Estos síndromes pueden dividirse en 2 grupos, de acuerdo con su relación preferencial con dicha patología.

De acuerdo con la clasificación de Chisholm pueden agruparse en:

- 1º) Síndromes paraneoplásicos no específicos, que comprenden: a) hematológicos, b) bioquímicos, c) metabólicos y d) inmunológicos.
- 2º) Síndromes paraneoplásicos endocrinos específicos, dentro de los cuales están involucrados la hipersecreción de renina, el aumento de eritropoyetina, gonadotrofinas, parathormona, enteroglucagón.

De los 44 pacientes con neoplasias de riñón que incluye la presente casuística, hemos encontrado que las mayores alteraciones fueron observadas dentro del grupo catalogado como S. P. no específicos y dentro del subgrupo hematológico, pues la anemia estuvo presente en 50 % de los mismos, eritrosedimentación elevada en 70,4 % (su alteración podría estar relacionada con las alteraciones de las proteínas séricas, presentes en la mayoría de las neoplasias. En nuestra experiencia se constató aumento de la alfa-2 globulina en 51,7 %), observándose su normalización luego de la nefrectomía, leucocitosis sin causa aparente fue comprobada en 31,81 %, disminución del tiempo de protrombina en 12,50 % con alteraciones de los factores II, V, VII y X en 2 casos.

Con respecto a las manifestaciones bioquímicas, creemos que en definitiva no son más que hallazgos aislados de alteraciones más complejas. Es así como la hipoprotrombinemia y elevación de las alfa-2 globulinas estarían condicionadas por alteraciones hepáticas, mientras que el aumento de las fosfatasas alcalinas séricas podría ser la expresión de la producción de parathormona o sustancia similar.

Las alteraciones metabólicas tendrían su expresión más frecuente en la fiebre, manifestación comúnmente relacionada con la evolución del tumor, pues desaparece con la nefrectomía y reaparece con la recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, aparentemente no guarda relación con el tamaño del tumor primitivo ni la extensión de la enfermedad. Según nuestra experiencia se presentó en 7,31 % de los casos.

La caquexia, anorexia, fatiga y pérdida de peso se observaron en 26,82 % de nuestros pacientes, sin etiología clara.

Es digno de destacar el caso de 1 paciente que recuperó 40 kg de peso con remisión de su enfermedad diseminada, luego de la nefrectomía.

Aunque no hemos hallado neuromiopatías o alteraciones inmunológicas, debemos destacar que la amiloidosis está relacionada frecuentemente con los tumores renales, no siendo reversible luego de la exéresis tumoral.

Menos frecuentemente se presentaron manifestaciones de los S. P. endocrinos específicos.

Los de hipersecreción de sustancias normalmente asociadas con el riñón, como sería el aumento de secreción de renina, se presentó en 17,50 % de los casos, remitiendo la hipertensión no obstante sólo en 5 % luego de la nefrectomía.

Por su parte, la producción por el tumor de una sustancia similar a la eritropoyetina puede condicionar una eritremia que se presentó en nuestra casuística en 4,54 % de los pacientes.

La hipersecreción de sustancias normalmente no asociadas con el riñón como parathormona, gonadotrofinas o enteroglucagón no la hemos observado en nuestros pacientes, salvo aumento de los niveles de la fosfatasa alcalina sérica que en algún caso aparentemente pudo estar relacionado con la primera de ellas.

Como corolario diremos que no tenemos dudas de que las alteraciones consideradas como "paraneoplásicas" no son más que manifestaciones específicas o inespecíficamente relacionadas con estos tumores y que la investigación sistemática de ellos pondrá en evidencia, con mucha mayor frecuencia, su presencia.

Desde que Boudin definiera a los Síndromes Paraneoplásicos como manifestaciones patológicas ligadas a la presencia de ciertos tumores malignos, que evolucionando paralelamente a éstos no obedecen a la existencia de metástasis, sino al establecimiento de procesos localizados a nivel de distintos órganos y/o sistemas, muchos autores se han ocupado de los mismos enfatizando su importancia en el diagnóstico y seguimiento de dichas neoplasias, al desaparecer frecuentemente con el tratamiento y reaparecer ante la presentación de metástasis, adelantándose muy a menudo a las manifestaciones propias de las mismas.

No se han logrado, sin embargo, muchos avances en el esclarecimiento de sus mecanismos patogénicos.

El conocimiento de las mencionadas manifestaciones tumorales, evidentemente logrará diagnósticos más tempranos, obligándonos al reconocerlas a investigar la patología causan-

te de las mismas, permitiéndonos su diagnóstico y pronto tratamiento, como así también su más eficaz seguimiento.

El presente trabajo tiene como finalidad estudiar la frecuencia con que tales manifestaciones se presentaron en los pacientes tratados en la Cátedra de Urología de la Universidad de Buenos Aires.

### Material y método

Se analizaron los estudios realizados en 44 pacientes portadores de tumores de riñón que fueron tratados en la Cátedra de Urología desde el año 1972 hasta el año en curso. Las edades oscilaron entre 3 y 78 años, siendo 24 del sexo femenino y 20 del sexo masculino.

El resultado de los datos obtenidos se encuentra resumido en el cuadro.

El presente trabajo fue realizado en la Cátedra de Urología, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires - Año 1980  
Profesor Titular Dr. Raúl J. Borzone





**Larocilin® 'Roche'**

**en  
infecciones  
urinarias**



ROCHE

Larocilin®

94%

**LAROCILIN**

Nuevos envases

Cápsula 500 mg x 12

Jarabe 250 mg x 90 ml

en  
infecciones  
urinarias

Gérmenes	Nº de pacientes	Eficacia en	
		Nº	%
Enterococo	28	28	100 %
Escherichia coli	306	284	93 %
Proteus mirabilis	70	67	96 %
Totales	404	379	94 %

# Larocilin®

Antibiótico bactericida de amplio espectro

## Composición

LAROCILIN 'Roche' contiene como principio activo amoxicilina (trihidrato).

## Propiedades

- \* Antibiótico bactericida
- \* Elevados niveles hemáticos
- \* Absorción no afectada por alimentos
- \* Rápida difusión textural
- \* Reducida ligadura proteica
- \* Elevada concentración urinaria
- \* Amplio espectro antibacteriano
- \* Notable eficacia clínica
- \* Solamente 3 tomas diarias
- \* Escasa incidencia de efectos secundarios

## Indicaciones

Infecciones respiratorias.  
Infecciones urinarias.  
Infecciones de la piel y tejidos blandos.  
Infecciones digestivas y hepatobiliares.  
Infecciones ginecológicas.  
Infecciones graves o producidas por gérmenes resistentes a otros antibióticos.  
Gonorrea en ambos sexos.  
Infecciones odontológicas por gérmenes sensibles.

## Posología

Solamente 3 tomas diarias

	Infecciones comunes	Infecciones severas
Adultos	250 mg cada 8 horas	500 mg cada 8 horas
Niños	20 mg/kg/día fraccionados en tres tomas cada 8 horas	40 mg/kg/día fraccionados en tres tomas cada 8 horas

Gonorrea 3 g en dosis única

## Contraindicaciones

LAROCILIN 'Roche' está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a las penicilinas.

## Presentaciones

Cápsulas con 250 mg	frasco con 9
Cápsulas con 500 mg	frasco con 6
Jarabe (5 ml = 125 mg)	frasco con 45 ml
Jarabe (5 ml = 250 mg)	frasco con 45 ml

**LAROCILIN**  
Nuevos envases  
Cápsula 500 mg x 12  
Jarabe 250 mg x 90 ml



Caso nº	H. C. nº	Edad (años)	Sexo	Fiebre Anorexia Pérdida de peso	Neuro- miopatía	Hiper- tensión	Otros	Metástasis	Anatomía patológica
1	M. R. de C.	10.136	57	Fem.	No	No	No	No	T. cél. claras
2	L. A. de M.	31.870	57	Fem.	No	No	No	No	T. cél. claras
3	C. T.	40.614	50	Masc.	No	No	No	Sí	T. anaplásico
4	E. L.	15.325	78	Masc.	Pérdida de peso Anorexia	No	No	No	T. cél. claras
5	L. C.	27.286	42	Masc.	No	No	No	Hepáticas	No se operó
6	E. D.	22.341	57	Masc.	No	No	No	Oseas	T. cél. claras
7	A. N.	10.141	35	Masc.	No	No	No	No	Bellinoma
8	F. W.	37.293	70	Fem.	No	No	No	No	T. cél. claras
9	M. de G.	31.373	47	Fem.	No	No	Hipertensión que no mejoró con la nefrectomía	No	Carc. quístico
10	C. A.	35.936	40	Masc.	No	No	No	No	Sin informe
11	A. D.	43.112	3	Masc.	No	No	No	No	Neuroblastoma
12	M. I.	44.824	58	Masc.	Pérdida de 13 kg	No	No	Pulmonares	T. cél. claras
13	M. A. de B.	31.125	64	Fem.	No	No	Hipertensión de 30 años, no mejoró con la nefrectomía	No	T. cél. claras
14	E. G.	42.930	54	Masc.	Pérdida de 30 kg	No	No	Sí	T. cél. claras
15	L. D. de T.	43.034	56	Fem.	Pérdida de 15 kg	No	No	Hepáticas	Carcinoma indiferenciado en las metástasis hepáticas
16	A. V.	39.182	51	Fem.	No	No	Desde 6 meses, preoperatorio: 240/170 mm Hg; posoperatorio: 140/90 mm Hg	Nefropatía	No
17	T. M. de C.	35.376	36	Fem.	No	No	No	No	T. cél. claras
18	E. B.	50.575	44	Masc.	No	No	No	No	T. cél. claras
19	S. I. M.	54.905	61	Masc.	Pérdida de 10 kg Anorexia	No	No	No	T. cél. claras
20	J. F. R.	51.740	22	Masc.	No	No	No	No	T. cél. claras
21	E. B. de W.	57.968	70	Fem.	No	No	No	No	No se operó
22	P. G. de S.	53.605	65	Fem.	No	No	No	Hepáticas	No se operó
23	B. V. de B.	59.582	63	Fem.	Pérdida de 10 kg Anorexia	No	Antigua hipertensa, 180/ 110 mm Hg	Hepáticas	T. cél. claras
24	E. I.	59.690	45	Masc.	No	No	No	No	Sin informe
25	A. S. de M.	57.936	43	Fem.	Pérdida de 11 kg	No	No	No	T. cél. claras
26	D. H. de B.	60.341	67	Fem.	Pérdida de peso Anorexia	No	No	No	No se operó
27	R. V.	61.407	53	Masc.	No	No	No	No	T. cél. claras
28	P. G. de G.	57.828	42	Fem.	No	No	Valores tensionales previos de 210/110 mm Hg	No	T. cél. claras
29	B. R. de C.	73.585	40	Fem.	No	No	No	No	T. cél. claras
30	C. L. de C.	72.835	75	Fem.	No	No	No	No	T. cél. claras
31	M. C. de P.	74.250	44	Fem.	No	No	155/110 mm Hg	No	T. cél. claras
32	J. L. de Z.	66.780	59	Fem.	No	No	No	No	T. cél. claras
33	M. J. de F.	84.884	49	Fem.	No	No	No	No	T. cél. claras
34	M. F.	88.953	71	Fem.	No	No	Basal 190/100 270/180 en píco	No	T. cél. claras
35	R. C.	86.478	59	Fem.	No	No	No	No	T. cél. claras
36	S. F.	89.854	74	Masc.	No	No	No	No	T. cél. claras
37	A. C.	87.794	54	Masc.	Perdió 20 kg	No	No	Pulmonares	T. cél. claras
38	A. C.	90.975	41	Masc.	Perdió 15 kg	No	No	No	T. cél. claras
39	F. D.	89.795	68	Masc.	No	No	No	Humerales	T. cél. claras
40	M. D. de C.	92.930	75	Fem.	No	No	No	Detectadas	T. cél. claras
41	E. F.	95.805	46	Masc.	Perdió 13 kg Astenia	No	No	Hepáticas y pulmonares	T. cél. granulosas
42	C. S.	—	64	Fem.	Sí	No	No	Tumor de vejiga	Riñón único tumoral
43	D. C.	79.884	65	Masc.	No	No	No	No	T. cél. claras
44	J. G. de R.	85.214	51	Fem.	No	No	No	No	T. cél. claras

Caso nº	G. rojos (mm <sup>3</sup> )	G. blancos (mm <sup>3</sup> )	Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	Hb (g %)	Hto. (%)	Eritro (mm)	Bilirrubina	Fac. de coag. (%)	Quick (%)	Posf. alc. (U)	Ca	p	Proteinograma
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	a <sub>2</sub> ↗ b ↓ g ↗
2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	—	11.400	260.000	11,5	132	—	—	—	69	—	—	—	—
4	—	24.800	—	11,9	—	82	—	Fibrinógeno mg % 616	54	—	—	—	a <sub>2</sub> — b ↓ g —
5	—	—	—	—	—	33	—	—	70	—	—	—	a <sub>2</sub> ↗ b ↓ g ↓
6	—	—	—	—	—	92	—	—	—	—	—	—	—
7	—	—	—	—	—	20	—	—	—	—	—	—	—
8	↓	—	—	10,4	32	17	—	—	—	—	—	—	a <sub>2</sub> — b ↓ g ↓
9	—	—	—	9,1	30	83	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Normal
12	↓	—	—	12,3	39	73	—	II 45 V 35 X 50 VIII 50	36	—	—	—	a <sub>2</sub> — b ↓ g —
13	↓	12.200	—	—	33	118	—	—	—	—	—	—	a <sub>2</sub> ↗ b ↓ g —
14	↓	—	—	—	32	31	—	—	76	—	—	—	a <sub>2</sub> ↗ b ↓ g ↓
15	—	10.200	—	13	39	62	—	—	83	—	—	—	a <sub>2</sub> ↗ b ↓ g —
16	↓	15.500	100.000	10	31	106	—	—	50	—	—	—	a <sub>2</sub> ↗ b — g —
17	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
18	↓	—	—	11,8	—	97	—	—	—	—	—	—	a <sub>2</sub> ↗ b ↓ g —
19	↓	10.100	—	12,2	—	20	—	—	—	—	—	—	Normal
20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Normal
21	↓	—	—	11,4	36	50	—	—	—	—	—	—	a <sub>2</sub> ↗ b — g —
22	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
23	—	12.300	218.000	11,0	33	—	↗	—	—	↗	—	—	a <sub>2</sub> ↗ b ↓ g —
24	—	—	—	—	—	67	—	—	—	↗	—	—	a <sub>2</sub> ↗ b ↓ g —
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	a <sub>2</sub> — b — g ↗
26	↓	—	—	9,4	29	120	—	—	—	—	—	—	—
27	—	10.900	—	—	—	10	—	—	—	—	—	—	a <sub>2</sub> — b ↓ g —
28	—	—	—	—	—	20	—	—	—	—	—	—	—
29	—	—	—	—	—	37	—	—	—	—	—	—	—
30	—	9.100	—	13	39	37	—	—	—	—	—	—	—
31	—	—	—	13	40	22	—	—	—	—	—	—	a <sub>2</sub> ↗ b — g ↗
32	↓	—	—	12	—	58	—	—	—	—	—	—	a <sub>2</sub> — b — g ↗
33	↓	9.400	—	10,4	31	14	—	—	—	—	—	—	Normal
34	—	20.000	—	—	—	90	—	—	—	↗	—	—	a <sub>2</sub> — b — g ↗
35	Preop.: 6.750.000 7.000.000 Posop. inmed.: 5.900.000 15 días: 4.100.000 30 días: 3.500.000	5.400	—	19,4	61	8	—	—	—	↗	—	—	a <sub>2</sub> ↗ b — g ↗
36	Preop. 1 mes: 3.700.000 Inmed.: 6.400.000 Posop. 3 meses: 4.000.000	12.700 12.000 6.400	—	12,8 10,5	32	—	—	—	21	—	—	—	Preop. normal Posoperatorio: 3 meses
37	—	6.000	—	12,3	—	29	—	—	—	—	—	—	a <sub>2</sub> ↗ b — g ↗
38	—	—	—	—	—	141	—	—	—	↗	—	—	a <sub>2</sub> ↗ b — g ↗
39	↓	15.000	—	10,8	33	47	↗	—	—	—	—	—	Normal
40	↓	—	—	7,2	25	38	—	—	—	—	—	—	Normal
41	↓	12.100	—	10,2	31	68	—	—	—	↗	—	—	a <sub>2</sub> ↗ b — g — Hepato- globinas ↗
42	—	15.000	—	8,4	23	28	—	—	—	—	—	—	—
43	↓	4.200.000	—	12,5	38	100	—	—	—	—	—	—	—
44	↓	—	—	—	—	↗	—	—	—	—	—	—	—

## Discusión

Tradicionalmente estos tumores se manifiestan por alguno de los componentes de la tríada clásica (hematuria, tumor, dolor), la que se presenta como tal sólo en 5-15 % de los casos.<sup>(1)</sup>

Sin embargo, aproximadamente 30 % de los pacientes portadores de dichas neoplasias presenta manifestaciones sistémicas o síndromes paraneoplásicos. Tal hecho ha motivado a Kiely a denominarlo como "tumor del internista".

El conocimiento de los mismos abre la posibilidad de efectuar, al identificarlos, diagnósticos más tempranos, y su posible desaparición ante la extirpación del tumor permite lograr un parámetro eficaz para controlar la evolución de tales pacientes, pues su reaparición permitirá sospechar y eventualmente comprobar la reaparición de la enfermedad expresada a través de sus metástasis.

Tal evolución ha diferenciado a estos síndromes paraneoplásicos de manifestaciones atribuibles a metástasis, y si bien coincidimos con Chisholm<sup>(2)</sup> en que en otros órganos no tienen que ser considerados como contraindicación de cirugía, en la patología tumoral renal pensamos que es innecesario efectuar tal aclaración, pues aun en presencia de metástasis la nefrectomía está indicada.

Chisholm<sup>(2)</sup> divide a estos síndromes en 2 grupos principales de acuerdo con su relación preferencial con las neoplasias renales:

- 1º) Síndromes paraneoplásicos no específicos, donde agrupa empíricamente en distintos grupos la principal anormalidad, y
- 2º) síndromes paraneoplásicos endocrinos específicos, donde agrupa cuadros asociados con hipersecreción de hormonas o sustancias indistinguibles de las mismas, especialmente relacionadas a los tumores renales, subdividiéndolos de acuerdo con que las referidas sustancias sean el exceso de sustancias normalmente producidas por el riñón o que se trate de la secreción de una sustancia normalmente no producida por el riñón.

## Síndromes paraneoplásicos no específicos

### a) Hematológicos

#### 1º) Anemia:

Definida como disminución del volumen total de hemátiles y/o disminución de la concentración de hemoglobina en sangre.

Se presenta entre 29 a 88 % de los casos; en la experiencia de Chisholm es de 33 %, mientras que en la muestra es de 50 %.

Aunque la hematuria pueda parecer la causa más razonable, muy frecuentemente no logra justificarla. De idéntica forma se comportan la sepsis y deficiencias alimenticias.

Los pacientes no presentan evidencias de hemólisis, siendo por lo general normales los niveles de bilirrubina. En nuestra experiencia no encontramos relación entre ambos parámetros.

No obstante la posibilidad de anemia hemolítica microangiopática ha sido referida por Dunnihoo y col.<sup>(3)</sup> y otros,<sup>(4)</sup> defendiendo la hipótesis de que los hemátiles quedarían detenidos y rodeados por mallas de fibrina en vasos pequeños tumorales con alteraciones del endotelio.

La anemia estaría directamente relacionada con el tamaño de la masa tumoral (tumor primitivo y metástasis).

Sin embargo existen evidencias en contra del factor hemolítico. Es así que Bowman y Martínez<sup>(5)</sup> describieron una tríada formada por fiebre, anemia e hiperhaptoglobulinemia. La elevación de haptoglobinas séricas en ausencia de infección, es sugestiva de destrucción tisular. Chisholm y otros autores refieren elevados niveles de las mismas en tumores renales.

Si tenemos en cuenta que un importante porcentaje de las globulinas lo constituyen las haptoglobinas, y si aceptamos que las alfa-2 globulinas están frecuentemente elevadas en los tumores renales (en nuestra experiencia en 51,72 %), es dable aceptar que un aumento de las haptoglobinas sea

igualmente frecuente en la referida patología. Uno de nuestros casos presentó niveles de haptoglobinas elevados con importante anemia, y niveles de bilirrubina normales (caso Nº 41).

Se ha postulado también la posibilidad de que exista una depresión de la eritropoyetina similar a la de la insuficiencia renal crónica y debida a la destrucción del tejido renal normal y depresión de la médula ósea por acción tóxico-tumoral.

No puede dejarse de mencionar la rara eventualidad de que sea el reemplazo metastásico de la médula ósea la que pueda deprimir la eritropoyesis.

Si bien queda incierta la patogénesis de la anemia, es cierta la corrección de la misma, directamente relacionada con la exéresis del tumor renal.

#### 2º) Eritrosedimentación:

La elevación de la misma es el hallazgo más frecuentemente encontrado en nuestra experiencia, 70,47 %.

Puede relacionarse con las alteraciones de las proteínas séricas presentes en la mayoría de las neoplasias.<sup>(6)</sup> Su normalización es frecuente luego de la nefrectomía.

#### 3º) Trombocitosis:

No es específica y está mencionada en la enfermedad de Hodgkin, sarcoidosis, enfermedades mieloproliferativas, trombosis de la vena esplénica, y en las que puedan haber alterado la función hepática.<sup>(7)</sup>

Más raramente se la menciona en tumores de riñón, comprobándose también su normalización luego de la exéresis tumoral. En nuestra experiencia no la hemos constatado.

#### 4º) Reacción leucemoide:

Asociada a tumores sólidos, en ausencia de infección manifiesta.<sup>(8)</sup>

Los mecanismos que se han sugerido son la irritación de la médula ósea por metástasis, producción de factores granulopoyéticos por el tejido neoplásico, estimulación de la médula ósea por masa tumoral necrótica y eventualmente infectada.

Excepcionalmente relatada en tumores renales. Leucocitosis sin causa aparente fueron comprobadas en 31,81 % de nuestros casos.

#### 5º) Alteraciones de la coagulación:

Se manifiestan como hemorragias o tromboembolismo. La marcación de plaquetas con Cr<sup>51</sup> y de fibrinógeno con I<sup>125</sup> ha demostrado una sobrevida de los mismos disminuida, existiendo un consumo aumentado en el tejido tumoral.

Son pocas las referencias de su asociación con tumores renales.<sup>(9)</sup> Fine y col. en una de ellas, con relación a un carcinoma de células renales, refiere un estado de hipercoagulabilidad caracterizado por un tiempo de protrombina prolongado, tiempo trombotástico reducido y alteración de los factores VIII, X y XI, las plaquetas eran de 350.000/mm<sup>3</sup> y presentaba una leucocitosis de 52.000/mm<sup>3</sup>.

Los cuadros de hemorragia clínica son primariamente imputados a trombocitopenia y al defecto del tapón plaquetario. Dichas trombocitopenias podrían ser debidas a fallas en la producción de plaquetas por reemplazo de la médula ósea en neoplasias extendidas, aumento del pool plaquetario esplénico, destrucción aumentada de plaquetas o a una combinación de ellas.

Aparentemente el consumo plaquetario inducido por el tumor puede ser prevenido por inhibidores de la función plaquetaria. Sin embargo se acepta que no dan resultados favorables en el tratamiento de problemas hemorragíparos, pues el consumo plaquetario es una causa menor de la trombocitopenia, no así la falla de la producción plaquetaria (pasible de ser alterada por aquellos inhibidores) y el "pooling" aumentado.

La anticoagulación tampoco es útil, pues sólo interrumpe el consumo de fibrinógeno y no afecta el sangrado debido a la trombocitopenia.

No obstante, pacientes neoplásicos con tromboembolismo venoso son beneficiados por la terapia anticoagulante, pero no por los inhibidores de la función plaquetaria.

En estos pacientes con hemorragias se aconsejan transfusiones de plaquetas, más que la medicación con drogas antitrombóticas.

Resumiendo podríamos decir que las hemorragias de pacientes con neoplasias extendidas pueden tener como causa una trombocitopenia debida al reemplazo de médula ósea, o una disminución de la síntesis de los factores coagulantes proteicos por lesiones hepáticas por metástasis.

Finalmente la coagulación intravascular puede también provocarla, condicionando en ocasiones cuadros de trombosis difusa, endocarditis trombotica no bacteriana y microangiopatía hemolítica anémica.

En nuestra experiencia constatamos tiempo de protrombina disminuido en 12,50 % de los casos.

Con respecto a alteraciones en los factores de coagulación constatamos alteraciones de los factores II, V, VII y X en 2 carcinomas de células claras, casos nos. 12 y 41.

**Caso nº 12.** H. C. nº 44.824, 58 años, sexo masculino.

Se interna por alteraciones digestivas y pérdida de 13 kg de peso, diagnosticándosele tumor de riñón derecho. Su estudio de coagulación arrojó los siguientes resultados:

T. C., 9 minutos (V. N. 5-15 min.).

Plaquetas, normales.

Ret. del coágulo, normal.

T. S., 2 minutos (V. N. 1 a 4 min.).

K. P. T. T., 60 segundos (V. N. 44-66 seg.).

T. Quick, 36 % (V. N. 70-100 %).

Fibrinógeno, 260 mg % (V. N. 200-500 mg %).

Factor II, 45 %

Factor V, 35 %

Factor VIII-X, 50 %

Se intervino quirúrgicamente efectuándosele nefrectomía.

Diagnóstico histológico: carcinoma de células claras.

**Caso nº 41.** H. C. nº 95.805, 46 años, sexo masculino.

Se interna por síndrome febril prolongado con pérdida de 15 kg de peso, diagnosticándosele tumor de riñón izquierdo.

Su estudio de coagulación arrojó los siguientes resultados:

T. C., 10 minutos (V. N. 5-15 min.).

Plaquetas, normales.

Ret. del coágulo, normal.

T. S., 3 minutos (V. N. 1 a 4 min.).

K. P. T. T., 48 segundos (V. N. 44-66 seg.).

T. Quick, 53 % (V. N. 70-100 %).

Fibrinógeno, 817 mg % (V. N. 200-500 mg %).

Factor II, 46 %

Factor V, 60 %

Factor VIII-X, 40 %

La inmunoelectroforesis informó aumento de las haptoglobinas.

Se intervino quirúrgicamente efectuándosele nefrectomía.

Diagnóstico histológico: carcinoma de células claras.

## b) Bioquímicos

1º) *Hipoprotrombinemia, elevación de la alfa-2 globulina y de la fosfatasa alcalina sérica como manifestación de la alteración de las funciones hepáticas*

Se refieren alteraciones de la función hepática asociada con tumores renales y en ausencia de metástasis, que se normalizan luego de la nefrectomía.

La primera publicación fue la de Stanffer citado por Chisholm, quien denominó el cuadro como "hepatoesplenomegalia nefrogénica".<sup>(10)</sup>

Las alteraciones referidas son retención anormal de bromosulfotaleína, hipoprotrombinemia, elevación de las alfa-2 globulinas y de la fosfatasa alcalina sérica.

Macroscópicamente el hígado está aumentado de tamaño. La biopsia hepática muestra proliferación de células de Kupffer, alteraciones degenerativas, en oportunidades pequeños focos necróticos e infiltrados de linfocitos, macrófagos y polinucleares.

Posiblemente las alteraciones de la alfa-2 globulina sean las que más interés hayan despertado.<sup>(11)</sup>

Nuestra experiencia coincide con la de otros autores, habiendo tenido un 51,72 % de elevación en el preoperatorio y por lo general manteniéndose elevada luego de la nefrectomía en los casos con mala evolución.

No tenemos experiencia al respecto, pero Slavin, Lewis y Chisholm refieren posteriores elevaciones luego de la normalización posnefrectomía, ante la aparición de metástasis.

Con respecto a las alteraciones mencionadas se mantiene incierta su patogénesis, tratándose de explicar las mismas por la producción de una sustancia tóxica por el tumor que afectaría el funcionalismo hepático.<sup>(12)</sup>

## c) Metabólicos

1º) *Fiebre:*

La presencia de fiebre recurrente es una manifestación común en los tumores renales, caracterizándose por coincidir con el crecimiento tumoral, desaparecer con la nefrectomía y reaparecer frecuentemente ante la recurrencia de la enfermedad.<sup>(13)</sup>

Fue Stetter, en 1887,<sup>(2)</sup> quien reconoció por primera vez tal posibilidad. Varias hipótesis han sido propuestas para explicar su patogenia.

Es así que se ha tratado de justificar por una sustancia tóxica producida por el tumor, por liberación de un pirógeno tisular, o por infección u obstrucción no diagnosticada.

Se ha negado la existencia de una relación entre la fiebre asociada a tumor y necrosis,<sup>(2)</sup> aunque experimentalmente puede defenderse tal eventualidad de acuerdo con los trabajos de Allen.

Beeson refiere, en 1948, la existencia de un pirógeno diferente de la endotoxina que podía ser hallada en leucocitos de conejos.

Sin embargo no es clara la posibilidad de que estos pirógenos endógenos puedan ser producidos por dichas células. Sokal y Shimaoka describieron un pirógeno en la orina de pacientes febriles con enfermedad de Hodgkin que no se encuentra en la orina de individuos normales.

Otros autores han descrito hallazgos de pirógenos, destacándose el trabajo de Rawlins y col.,<sup>(14)</sup> quienes publicaron la presencia de los mismos en extractos de tejido de hipernefroma de 2 pacientes febriles, que no se presentaban en tejido renal normal.

El origen de los pirógenos en el hombre no está aún aclarado. Los leucocitos humanos normales no los contienen, a menos que sean estimulados por algún agente.

Bodel ha incubado *in vitro* leucocitos de sangre periférica de pacientes con fiebre debida a tumores, pero no observó nunca liberación de pirógenos espontáneos. Sin embargo, la incubación de tejido tumoral (carcinoma de células claras), de cápsula tumoral renal (que contenía células tumorales y células inflamatorias mononucleares) y de tejido normal, mostró que la inyección del producto obtenido de la incubación del tejido tumoral y de la cápsula tumoral producía grandes cantidades de pirógenos, lo que no sucedía con el obtenido de tejido renal normal.

La liberación de pirógenos no puede ser atribuida entonces ni a material necrótico, ni a los granulocitos.

Estos estudios fueron repetidos con ganglios de pacientes con enfermedad de Hodgkin y demostraron que también ellos liberaban pirógenos cuando se incubaban *in vitro*, pudiendo ser en algunos casos las células mononucleares la más probable fuente de pirógenos.

La liberación de los mismos puede ser prevenida por inhibidores de la síntesis proteica y por analogía con los estudios efectuados en conejos puede presumirse que algún activador interactuaría con las células productoras de piró-

genos, ya sea *in vitro* o *in vivo* para iniciar el proceso. El referido activador podría ser un virus o algún agente carcinogénico.

También, según Bodel, diversos factores en el huésped podrían interferir en este proceso, alterando la interacción del activador con la célula, la producción o liberación del pirógeno endógeno por la misma, o el transporte del pirógeno en la sangre.

Aparentemente la fiebre no guarda relación con el tamaño del tumor primario, ni la extensión de la enfermedad.

En nuestra experiencia se presentó en 7,31 % de los casos remitiendo con la nefrectomía.

#### 2º) *Caquexia, anorexia, fatiga, pérdida de peso:*

En oportunidades son manifestaciones que no se relacionan con disfgia, anorexia y/o vómitos que podrían condicionarla y que desaparecen con la resección del tumor.

Asimismo es frecuente observar organismos intensamente alterados por la neoplasia que sin embargo no han perdido peso. No obstante algunos autores defienden la hipótesis de que el tumor pudiera liberar sustancias que depriman centralmente el centro del apetito.

En nuestra experiencia, 26,82 % de los pacientes presentó tales alteraciones, remitiendo en alguno de ellos luego de la nefrectomía. Es digno de mención un paciente que presentó remisión de su enfermedad diseminada y que recuperó 30 kg y se mantiene con muy buen estado de salud 16 meses después de la misma (caso nº 37).

#### d) **Inmunológicos**

##### 1º) *Amiloidosis:*

Referida como frecuente asociación con tumores renales.<sup>(15)</sup>

Aparentemente, los depósitos amiloideos son descubiertos en la autopsia, sin embargo se ha descrito un cuadro clínico caracterizado por masa renal unilateral, uremia evolutiva y posibilidad de proteinuria importante.<sup>(16)</sup>

El hígado, riñón, bazo y glándulas adrenales son los órganos más frecuentemente afectados.

Se acepta que mecanismos inmunológicos están involucrados en su patogénesis,<sup>(17)</sup> pudiendo ser la amiloidosis una expresión de hipersensibilidad, en donde la formación de anticuerpos se debe a antígenos tumorales.

Se ha sugerido que una respuesta inmune, con alto título de gammaglobulinas antitumor, puede causar regresión de metástasis, pero aumenta la posibilidad de enfermedad amiloidea.

La regresión de metástasis pulmonares luego de la exéresis del tumor primario ha sido interpretada como evidencia de que el paciente es capaz de reaccionar contra su propio tumor, y al persistir una elevada tasa de anticuerpos humorales que ya no son necesarios para el tumor primario, actuarían sobre aquellas metástasis y en un exceso de acción podrían condicionar mecanismos de agresión autoinmune como el que nos ocupa.

A diferencia de otras manifestaciones paraneoplásicas, no se relata reversibilidad luego de la nefrectomía.

No la hemos constatado en nuestra experiencia.

##### 2º) *Neuromiopatía:*

Término introducido por Brain y Henson<sup>(18)</sup> para caracterizar los síndromes neurológicos que se presentan con tumores malignos sin evidencia de metástasis. Rara vez se han mencionado en tumores renales.

Según Wilkinson y col.<sup>(19)</sup> un mecanismo inmunológico estaría involucrado en la patogénesis de dichos trastornos mediante un mecanismo similar al de la amiloidosis.

Es digna de mención la neuropatía de los nervios que interviene en el mecanismo de la tos. Esta fue señalada por primera vez en el año 1943 por Orgaz, denominándola "tos renal", seca, intensa y persistente.

No hemos constatado tales manifestaciones en nuestra experiencia.

#### **Síndromes paraneoplásicos endocrinos específicos**

##### a) **Hipersecreción de sustancias normalmente asociadas con el riñón**

###### 1º) *Renina:*

La hipertensión ha sido reconocida como una asociación frecuente con los tumores de riñón, aceptándose por lo general una incidencia de 20 a 40 %.

Los mecanismos patogénicos podrían ser aumento de producción y liberación de renina por:

- efecto Goldblatt por el tumor sobre los vasos renales, eventualidad por lo general poco común;
- aumento de la presión dentro de la cápsula renal, semejando el mecanismo de Page, y
- posibilidad de que algunos tumores renales produzcan y liberen una sustancia presora.

En nuestra experiencia comprobamos hipertensión en 17,50 % de los casos, remitiendo luego de la nefrectomía en 5 % (caso nº 16).

###### **Caso nº 16.** H. C. nº 39.182, 51 años, sexo femenino.

Se interna por hipertensión arterial con antecedentes de nefropatía.

Los estudios radiológicos y centellográficos demostraron la existencia de un tumor de polo inferior del riñón derecho.

Los valores tensionales presentaban picos hipertensivos de hasta 240/170 mm Hg, desde 6 meses previos a su internación.

Se efectuó lumbotomía exploradora que demostró la existencia de una neoplasia renal, efectuándosele nefrectomía.

El estudio histológico informó carcinoma renal de células claras.

Al primer día posoperatorio la tensión arterial era de 140/100 mm Hg y al día del alta (32º día del posoperatorio) era de 140/90 mm Hg.

###### 2º) *Eritropoyetina:*

Su asociación con la patología renal está actualmente reconocida.<sup>(20)</sup>

La asociación o coincidencia de un tumor renal con una policitemia vera puede darse, pero lo real es que por lo general se presente sólo una eritremia, estando ausentes la leucocitosis y la trombocitosis, y en la mayoría de los casos la hepatoesplenomegalia.

La médula ósea muestra hiperplasia eritroide y los niveles de hemoglobina superan los 18 g %, con más de 6.300.000 de hematíes por mm<sup>3</sup> y un volumen celular de más de 55 %.

Se ha comprobado que tal situación es mediada por una sustancia semejante a la eritropoyetina en los tumores benignos e hidronefrosis por estimulación de la hipoxia local, mientras que en los tumores malignos se produciría una sustancia idéntica a la eritropoyetina.<sup>(21, 22)</sup>

Mecanismos adicionales especulativos asociados en la producción de la eritrocitosis serían los posibles de alterar la excreción o catabolismo de la eritropoyetina.

Según Mazzei y col. la eritropoyetina se liberaría por acción de un cofactor sobre un precursor plasmático.

En conejos y ratas se ha evidenciado al hígado como lugar de inactivación de la misma.

Por lo general las estadísticas de diversos autores la refieren como presente en bajos porcentajes. Es así que Berger la encuentra en 1,8 % y Ewert en 2,2 %.

En nuestra experiencia la hemos observado en 4,54 %, remitiendo con la nefrectomía (casos nos. 35 y 36).

###### **Caso nº 35.** H. C. nº 86.428, 59 años, sexo femenino.

Consulta por dolor en hipocondrio derecho de 5 meses de evolución, acompañado de anorexia y pérdida de peso.

Se diagnostica por estudios radiográficos tumor del riñón derecho.

Presentó en el preoperatorio una poliglobulia con los siguientes índices hemáticos:

Glóbulos rojos: 6.750.000  $\text{mm}^3$

Glóbulos blancos: 5.400/ $\text{mm}^3$

Hemoglobina: 19,4 g/100 ml

Hematócrito: 61 %

Se efectuó nefrectomía transperitoneal.

Diagnóstico histológico: carcinoma células claras.

A los 2 meses de la intervención presentó:

Glóbulos rojos: 3.200.000  $\text{mm}^3$

Glóbulos blancos: 6.400/ $\text{mm}^3$

Hemoglobina: 10,8 g/100 ml

Hematócrito: 32 %

**Caso nº 36.** H. C. nº 89.854, 71 años, sexo masculino.

Consultó por hematuria de 4 meses de evolución.

Efectuados los estudios correspondientes, se diagnostica tumor del riñón izquierdo.

Presentó en el preoperatorio una poliglobulia con los siguientes índices hemáticos:

Glóbulos rojos: 6.400.000  $\text{mm}^3$

Glóbulos blancos: 5.600/ $\text{mm}^3$

Hemoglobina: 18,2 g/100 ml

Hematócrito: 60 %

Se efectuó nefrectomía transperitoneal.

Diagnóstico histológico: carcinoma células claras.

A los 3 meses de la intervención presentó:

Glóbulos rojos: 4.000.000  $\text{mm}^3$

Glóbulos blancos: 6.100/ $\text{mm}^3$

Hemoglobina: 11,9 g/100 ml

Hematócrito: 33 %

#### b) Hipersecreción de sustancias normalmente no asociadas con el riñón

La explicación de la producción de hormonas por ciertos tumores permanece desconocida. Teóricamente un tumor puede producir DNA cualquier hormona o sustancia normalmente encontrada en el organismo. Sin embargo existe cierta afinidad en la producción de ciertas hormonas con determinados tumores.

##### 1º) Parathormona

Albright y Reifstein fueron quienes llamaron la atención sobre cuadros de hipercalcemia en enfermedades malignas, sin evidencia de metástasis óseas.

En 1964, Goldberg y col.<sup>(23)</sup> identificaron una sustancia semejante a la parathormona en un carcinoma renal en su metástasis distante. La autopsia reveló ausencia de otras metástasis y la investigación de las glándulas paratiroides fue negativa.

Para explicar la patogénesis de esta hipercalcemia han sido propuestas las siguientes hipótesis:

- a) el tumor produce una sustancia semejante a la parathormona;
- b) el tumor produce una sustancia que estimula la glándula paratiroides;
- c) el tumor produce una sustancia semejante a la vitamina D;
- d) el tumor produce una sustancia que junta calcio y lo lleva al plasma en cantidades excesivas.<sup>(24)</sup>

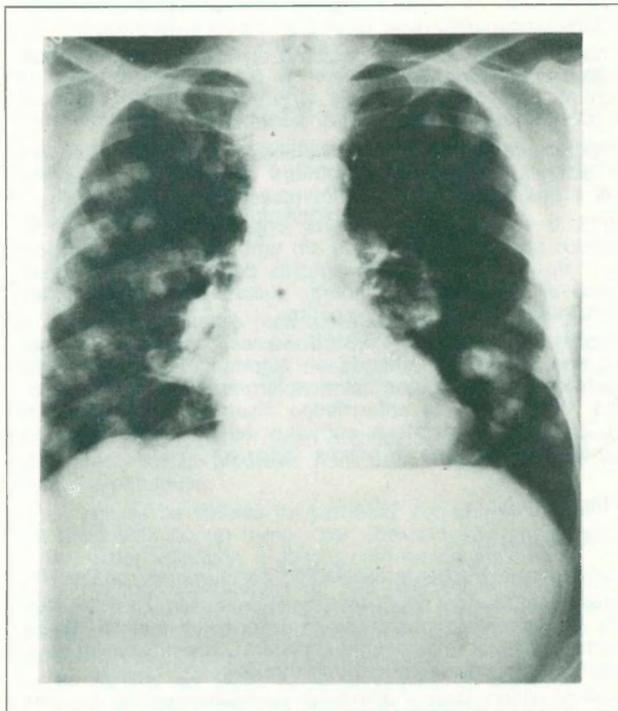
Hay evidencias de que la primera posibilidad es la válida.

En nuestra experiencia corroboramos elevación de la fosfatasa sérica en 6 casos. En 4 existían evidencias de metástasis hepáticas, 1 caso no presentaba evidencia de metástasis y en el restante se presentó remisión de la enfermedad, extendida luego de la nefrectomía. Presentaba metástasis pulmonares, normalizándose los niveles de fosfata alcalina sérica y manteniéndose normal a los 16 meses de la intervención (caso nº 37).

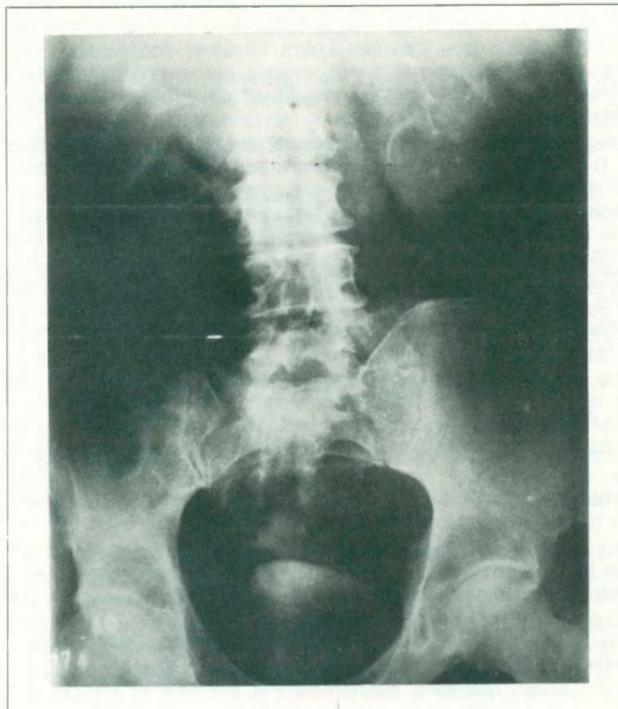
**Caso nº 37.** H. C. nº 87.794, 54 años, sexo masculino.

Consultó con síndrome de impregnación neoplásica con pérdida de 20 kg de peso.

Los estudios radiográficos de tórax mostraron la existencia de imágenes tumorales en suelta de globos en ambos campos pulmonares (fotografía 1).



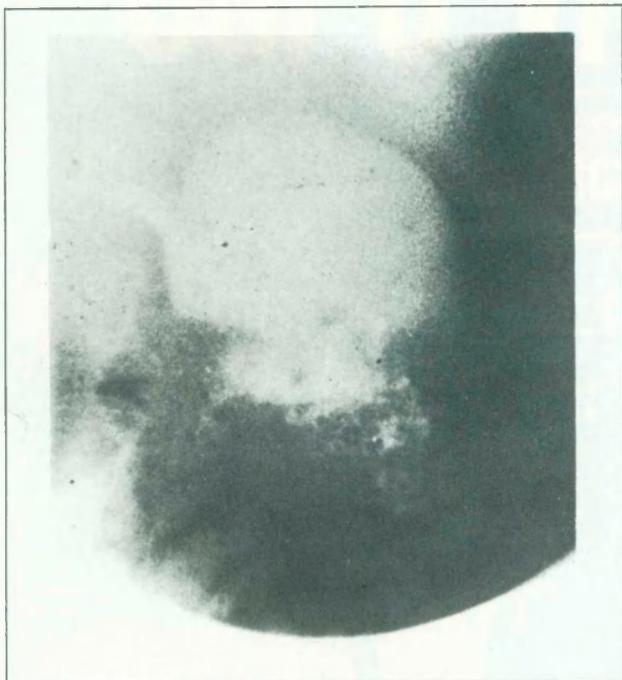
Fotografía 1



Fotografía 2

Se efectuó punción biopsia pleural que informó: proliferación correspondiente a un adenocarcinoma acinoso cuyo aspecto endocrinoide podría corresponder a un tumor primitivo renal o endocrino.

El urograma excretor (fotografía 2) y la arteriografía renal (fotografía 3) corroboraron la existencia de un tumor de riñón derecho.



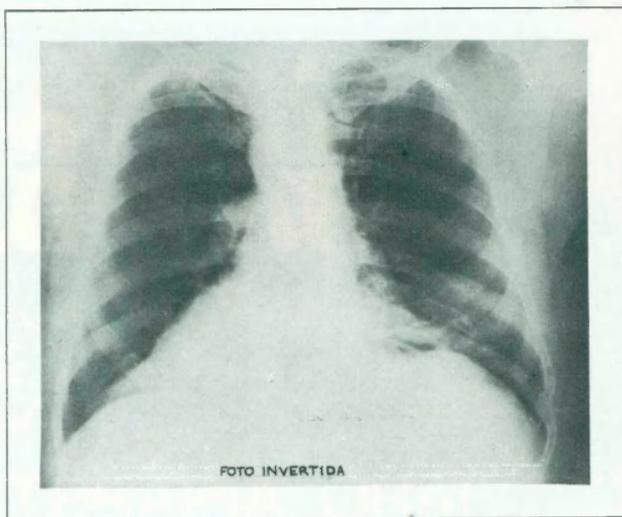
Fotografía 3

Se efectuó nefrectomía derecha por vía lumbar.

Diagnóstico histológico: carcinoma renal a células claras.

Evolucionó en el posoperatorio inmediato con recuperación de su estado general, de tal manera que a los 16 meses de la intervención quirúrgica se encuentra en perfecto estado de salud, habiendo aumentado 40 kg de peso, con estudios radiológicos de tórax normales (fotografía 4), y normalización de los niveles de fosfatasa alcalina sérica, que se encontraban sensiblemente elevados en el preoperatorio.

El paciente no recibió en el posoperatorio ningún tipo de medicación antineoplásica (actínica, quimioterápica o inmunológica).



Fotografía 4

### 2º) Enteroglucagón:

Se ha publicado 1 solo caso, con albúmina sérica baja y ausencia de proteinuria, en donde fue postulada una enteropatía perdedora de proteínas.

Las imágenes radiográficas del intestino y pruebas funcionales intestinales y hepáticas anormales se regularizaron luego de la nefrectomía.

Una sustancia extraída del tumor tuvo características similares al enteroglucagón.<sup>(25, 26)</sup>

### 3º) Gonadotropinas:

Excepcional como el anterior, se manifiesta por ginecomastia en el hombre e hirsutismo y amenorrea con eventual galactorrea en la mujer.

La producción aberrante de prolactina en hipernefomas y carcinomas broncogénicos ha sido corroborada recientemente por radioinmunoensayo.<sup>(27)</sup>

Tales manifestaciones cedieron luego de la nefrectomía en los casos publicados.<sup>(28)</sup>

No hemos encontrado manifestaciones de estas dos últimas situaciones en nuestra casuística.

Situaciones que pueden no ser más que coincidencias con la evolución de tumores renales se han mencionado; entre ellas se destacan: secreción mucinosa, nefritis perdedoras de sal, síndrome de Cushing, síndrome nefrótico y desórdenes musculocutáneos.

## Bibliografía

- Berger, L., y Sinkoff, N.: Amer. J. Med., 22:791-796, 1957.
- Chisholm, G.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 230:403-423, 1974.
- Dunniho, D. R.; Grieme, D. L., y Woolf, R. B.: Obstetr. Gynecol., 27:703-713, 1966.
- Hyman, G. A.; Gellhorn, A., y Harvey, J. L.: Blood, 11:618-631, 1956.
- Bowman, H. S., y Martínez, E. J.: Ann. Inter. Med., 68:613-620, 1968.
- Shetlar, M. R.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 94:44-54, 1961.
- Walsh, P. N., y Kissane, J. M.: Arch. Intern. Med., 122:214-222, 1968.
- Case Records of the Massachusetts General Hospital. N. Engl. J. Med., 257:1039-1043, 1957.
- Pochedly, C.; Suwansirikul, S., y Penzer, P.: Amer. J. Diseases Children, 121:528-530, 1971.
- Stauffer, M. H.: Gastroenterology, 40:694, 1961.
- Mc Phedran, P.; Finch, S. C.; Nemerson, Y. R., y Barnes, M. G.: Ann. Intern. Med., 76:439-441, 1972.
- Schersten, T.; Wahlquist, L., y Johansson, L. G.: Cancer, 23:608-613, 1969.
- Rodríguez Cuartero, A.; Macías Godoy, J., y Sillio Vallecillo, A.: Revista Clínica Española, 138:371-373, 1975.
- Rawlins, M.; Luff, R. H., y Cranston, W. I.: Lancet, 1:1371-1373, 1970.
- Ask-Upmark, E.: Acta Med. Scand., 104:512-525, 1940.
- Clíne, M. J., y Williams, H. E.: Calif. Med., 109:35-40, 1968.
- Knight, A., y Aronoff, A.: Can. Med. Ass. J., 95:1379-1384, 1966.
- Brain, W. R., y Henson, R. A.: Lancet, 2:971-975, 1958.
- Wilkinson, P., y Zeromski, J.: Brain, 88:529-538, 1965.
- Penington, D. G.: Proc. Roy. Soc. Med., 59:1091-1094, 1965.
- Thorling, E. B.: Scand. J. Haematol., Suppl. 17:1-166, 1972.
- Hewlerr, J. S.; Hoffman, G. C.; Senhauser, D. A., y Battle, J. D.: N. Engl. J. Med., 262:1058-1062, 1960.
- Goldberg, M. F.; Tashjian, A. H.; Order, S. E., y Dammin, G. J.: Amer. J. Med., 36:805-814, 1964.
- Thomson, W. H., y Karat, A. B.: Brit. Med. J., 2:745-746, 1966.
- Gleeson, M. H.; Bloom, S. R.; Polak, J. M.; Henry, K., y Dowling, R.: Gut, 12:773-782, 1971.
- Bloom, S. R.: Gut, 13:520-523, 1972.
- Turkington, R.: N. Engl. J. Med., 285:1455, 1971.
- Case Records of the Massachusetts General Hospital. N. Engl. J. Med., 286:713, 1972.