

Análisis semiológico de la disproteinemia tumoral

M. Pérez Miranda, E. Martín Mola, A. Irigoyen y P. Errasti Goenaga

RESUMEN

Se han estudiado un total de 116 sueros, distribuidos de la siguiente forma: 20 de ellos procedían de personas normales y fueron utilizados como control; los 96 restantes procedían de distintos pacientes afectados de neoplasias pulmonares (22), gástricas (29), hepáticas primitivas (9), hepáticas metastásicas (10), y tumores recto-sigmoideos (26). Los resultados obtenidos permiten establecer las siguientes conclusiones:

- 1) Los rasgos disproteinémicos más constantes de las neoplasias han sido: hipoalbuminemia, hiper-alfa-2-globulinemia, constante hiper-beta-globulinemia y discreta hipergammaglobulinemia.
- 2) El estudio de las correlaciones estadísticas entre la cronología evolutiva de las neoplasias y los cambios disproteinémicos ha puesto de manifiesto la estrecha correlación existente entre la cuantía de la alfa 2 globulina y el tiempo de evolución de los tumores pulmonares y hepáticos metastásicos, dando resultados negativos en los restantes grupos. La alfa 2 globulina ha demostrado, igualmente, una correlación estadísticamente significativa, de signo directo, con respecto a la extensión metastásica de los tumores gástricos. En ningún otro caso ha podido precisarse tal tipo de correlación con respecto a ninguna otra fracción ni a ningún otro tipo de tumor.
- 3) Aunque el patrón disproteinémico encontrado en las neoplasias no puede considerarse específico de las mismas, su análisis cuidadoso puede constituir un importante instrumento auxiliar en la valoración clínica y pronóstica de las mismas.

INTRODUCCIÓN

La utilización del análisis electroforético del suero constituye hoy una práctica clínica rutinaria que permite una interpretación semiológica, sumamente

orientadora en relación con una amplia gama de entidades clínicas y de agrupaciones sindrómicas diversas. Existe ya una sólida experiencia sobre las grandes posibilidades diagnóstico-diferenciales y pronósticas que ofrece este procedimiento

analítico. Gracias a esta experiencia han podido perfilarse diversas constelaciones disproteínemicas que pueden ser consideradas como específicas de diversos cuadros nosológicos. Así, se encuentran perfectamente tipificadas las disproteinemias sintomáticas correspondientes a las alteraciones hepáticas, al síndrome nefrótico, a la hiponutrición crónica y a las inflamaciones agudas y crónicas. La consideración clínica de estas disproteinemias específicas no sólo permite una correcta interpretación diagnóstica sino que hace posible también una valoración pronóstica y evolutiva muy precisa, en la mayor parte de las ocasiones ^{5, 7, 10, 11, 18}.

La unánime atención prestada a los cambios disproteínicos propios de los procesos citados contrasta con la escasa consideración sistemática concedida a la disproteíemia tumoral, a pesar de que el síndrome humoral maligno posee rasgos genuínos clínicamente bien reconocibles. La consideración específica de la disproteíemia tumoral maligna figura únicamente en las clasificaciones de Wuhrmann y Wunderly¹⁸, Riva¹⁰, y Kawai⁷, sin que se haga en ellas, por otra parte, una descripción detallada en sus características. En otros trabajos similares se la tiene en menor consideración aún. Además, la definición de los matices evolutivos y semiológicos propios de diversos tumores es casi inexistente. Sólo hemos constatado un intento de precisión de estos aspectos en el libro de Kawai⁷.

Teniendo en cuenta estos hechos y dado que recientemente se ha llamado la atención sobre el valor pronóstico que conllevan algunas alteraciones disproteínicas tumorales ^{1, 15, 16}, nos ha parecido interesante el intentar definir, con base en nuestra casuística, la constelación disproteínica que pueda considerarse como característica de la transformación neoplástica.

Objetivos adicionales de nuestro estudio han sido: a) la indagación de posibles matices diferenciales que sean correlativos con las diversas localizaciones de las neoplasias y b) el análisis detallado de las implicaciones pronósticas de estas disproteíemias sintomáticas, respecto a la evolución cronológica y respecto a la extensión de los distintos tumores malignos considerados.

CASUÍSTICA Y METODOS

1. Casuística

Se han considerado un total de 116 análisis electroforéticos en acetato de celulosa correspondientes a un grupo de sujetos normales (n = 20) y a pacientes afectados de carcinoma pulmonar (n = 22), adenocarcinoma gástrico (n = 29), carcinoma hepático primitivo (n = 9), adenocarcinoma recto-sigmoideo (n = 26) y tumor hepático metastásico de diversos orígenes (n = 10). A continuación resumimos las características clínicas y los criterios diagnósticos utilizados en cada uno de los distintos grupos:

a) *Carcinoma pulmonar*: El diagnóstico de estos casos se basó fundamentalmente en criterios clínicos, radiológicos y evolutivos que no planteaban dudas acerca de la correcta tipificación del proceso. No obstante el diagnóstico definitivo sólo se estableció tras haber demostrado la presencia de células neoplásticas en esputo, mediante la técnica de Papanicolaou. En cuatro casos, a pesar de la reiterada búsqueda de dichas células, no pudo demostrarse su existencia. Sin embargo, lo típico del cuadro clínico y la evidente evolución agresiva no hizo necesario el descartar estos casos del estudio del conjunto para el que fueron utilizados.

En ninguno de los 22 casos se pudo demostrar la existencia de ningún otro proceso patológico asociado o concomi-

tante. Como en los restantes casos, el estudio electroforético del plasma se hizo en el momento de ingreso en el Hospital, en un período variable tras el comienzo de los síntomas, que más adelante se comentará, pero que osciló entre un mes, el de más breve evolución, a 12 meses, el de la evolución más prolongada.

b) *Carcinoma gástrico*: se han estudiado 29 enfermos dentro de este grupo. En 26 de ellos pudo hacerse diagnóstico histológico tras examen de la pieza obtenida en el curso de la intervención quirúrgica realizada. En tres casos, el diagnóstico se basó en criterios clínicos, radiológicos y gastroscópicos. Hasta el momento de realizarse la investigación electroforética, la evolución clínica de la neoplasia había tenido un comienzo impreciso en la mayoría de las ocasiones, siendo difícil establecer en la anamnesis el momento de comienzo real de los síntomas subjetivos. No obstante, siempre se pudo encontrar una fecha de probable comienzo de la sintomatología neoplásica que varió desde 1 hasta 18 meses. Excepto en un paciente, que tenía cirrosis, no se objetivó la existencia de ningún otro proceso asociado. El paciente afecto de cirrosis, que presentaba una disproteinemia propia de esta entidad, no fué incluido en la consideración de la disproteinemia de este grupo patológico.

c) *Tumores hepáticos primitivos*: Este grupo estaba formado inicialmente por 14 enfermos. De ellos sólo pudo establecerse el diagnóstico histopatológico en 9. Los 5 restantes presentaban además una cirrosis previa. Este hecho, junto con la existencia de una evidente disproteinemia cirrótica, nos obligó a desecharlos del estudio.

La evolución clínica de los 9 casos considerados osciló también entre límites de 1 a 12 meses.

d) *Tumores hepáticos metastásicos*:

Este grupo estaba integrado por un total de 10 pacientes afectados de distintas neoplasias del tubo digestivo y del páncreas. Sólo 2 de estos casos presentaban carcinomas de colon. Fueron incluidos en este grupo y no en el grupo de los tumores cólicos puesto que el tumor hepático era clínicamente el más relevante. No obstante, fueron considerados también junto con los restantes tumores cólicos con metastasis hepática, con objeto de precisar las características que el hecho de la metastasis hepática confiere a la evolución de la disproteinemia típica de las neoplasias de colon. En este grupo predominaron los tumores originados en las vías biliares y hubo dos casos en el que el carácter histopatológico de adenocarcinoma no se pudo acompañar del diagnóstico preciso del tumor originario.

e) *Tumores recto-sigmoideos*: Este último grupo estuvo integrado por 26 pacientes en los que había podido establecerse un diagnóstico histopatológico de carcinoma. De ellos, 18 estaban limitados al recto, 3 asentaron a nivel de sigma, y los 5 restantes se extendían a lo largo de los últimos tramos del colon descendente.

En conjunto, la disproteinemia propia de estos tumores fué similar, si bien es necesario consignar un mayor predominio de las elevaciones de alfa 2 globulinas en los tumores limitados al recto, en contraposición a los de asiento cólico. Un paciente con tumor maligno de recto que presentaba un mieloma asociado fué desechado del estudio. 21 de estos pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica. No obstante, sólo pudo estudiarse en dos ocasiones la evolución de la disproteinemia, tras el postoperatorio. Los restantes análisis electroforéticos fueron realizados antes de la intervención quirúrgica en todos los casos. La evolución clínica previa al estudio electroforético osciló entre 1 mes y 18 meses.

2. Sistemática del estudio clínico - analítico

El conjunto de datos clínicos y analíticos correspondientes a cada uno de los grupos considerados estuvieron en general dentro de los cuadros sindrómicos propios de las distintas neoplasias. No se constató la evidencia de manifestaciones de tipo paraneoplásico que fuesen suficientemente expresivas como para dar lugar a una constatación clínica.

Se dió especial énfasis a la consideración del momento evolutivo en que el enfermo se presentó a la consulta o fué sometido a la hospitalización durante la que se le hizo el análisis electroforético del plasma, objeto de este estudio. Así mismo se trató de precisar la extensión de la afección neoplásica haciéndose una subdivisión de 1 a 4 grados, según los casos, de acuerdo con el número y extensión de las metastasis existentes. Se consideraron como tumores del grado 1 todos aquellos en los que el tumor estaba localizado y como grado 3 ó 4 (según los grupos) la existencia de metastasis múltiples diseminadas. Los estadios intermedios se valoraron de acuerdo con la extensión de la afección adenopática o de la participación visceral asociada al tumor originario. El objeto de establecer esta evaluación de la extensión fue el de analizar la correlación entre la intensidad de los cambios disproteinémicos y la severidad de la extensión neoplásica.

3. Estudio estadístico

Se calculó la media y la desviación standard de cada una de las fracciones protéicas: albúmina, alfa - 1, alfa - 2, beta y gammaglobulinas, así como la de las proteínas totales. Entre los distintos grupos y el grupo normal se hizo el cálculo del test de Student para evaluar la

significación de la diferencia de los promedios.

Adicionalmente en cada grupo y con cada una de las fracciones consideradas se hizo el cálculo de la ecuación de la línea de regresión correspondiente a la alteración cuantitativa de cada una de las fracciones y, respectivamente, la cronología evolutiva, con respecto al aumento de los síntomas, y la extensión del tumor, de acuerdo con los criterios antes reseñados. Igualmente se hizo el cálculo del coeficiente de correlación entre estos últimos parámetros así como el de su significación estadística, calculando el valor de la probabilidad (P) en todos los casos.

RESULTADOS

1. *Electroforesis normal*: En la tabla I se consignan los valores correspondientes a la proteinemia normal, en g% y la distribución porcentual de las distintas fracciones. Se consigna, asimismo, la desviación standard encontrada para cada una de ellas. Los valores encontrados en los 20 sujetos normales estudiados son concordantes con los valores generalmente admitidos. Con respecto a la variabilidad relativa de las distintas fracciones del porcentaje de albúmina con una desviación standard de ± 3 . La variabilidad del porcentaje de las gammaglobulinas fué de una intensidad intermedia de ($\pm 1,6$).

2.—*Disproteinemia asociada a neoplasia pulmonar*: Lo más llamativo de este grupo fue la notable elevación de la alfa - 2 globulina con un valor promedio de 15,6, que representa algo más del 50% de incremento con respecto a los valores normales. En todos los casos estuvo elevada esta fracción globulínica. La relativamente baja desviación standard encontrada para esta fracción reveló la constancia de este dato semiológico. Un

porcentaje similar al de la alfa - 2 - globulina mostró la fracción beta globulínica. Ello representa, no obstante, con respecto a los valores normales un grado de incremento mucho menor. Otro rasgo llamativo de la disproteinemia por carcinoma pulmonar fue la evidente disminución de la albúmina, cuya intensidad fue algo más variable, por lo que constituyó el grupo de los tumores más hipoalbuminémicos. Las cifras de proteínas totales, al igual que sucedió, en general, con todos los grupos considerados,

no estuvo sensiblemente alterada, se apreció únicamente una discreta disminución, que fue inconstante (desviación standard 3 veces superior a la correspondiente a la proteinemia normal). Es interesante consignar el hecho de que en este grupo pudo comprobarse una discreta elevación de la fracción gammaglobulina hecho que, si bien no especialmente relevante, puede ser considerado como un dato singular dentro de la disproteinemia neoplásica. Las cifras promedias de cada una de las fracciones

T A B L A I
CONSTELACIONES DISPROTEINEMICAS

ENTIDADES		FRACCIONES (%)					
		P. T.	Alb.	α -1	α -2	Beta	Gamma
N O R M A L (n=20)	X	7,1	52,2	6,0	10,5	12,5	18,3
	S \mp	0,3	3	0,9	1,2	1,3	1,6
N. PULMONAR (n=22)	X	6,8	41,5	4,4	15,6	15,5	20,2
	S \mp	0,9	6,2	2	3,3	4	5,3
N. GASTRICA (n=29)	X	6,7	45,9	6,2	13,4	14,0	19,5
	S \mp	0,7	5	1,4	2,5	2	2,9
N. HEPATICA PRIMITI (n= 9)	X	7,2	44,5	6,1	13,8	13,4	19,3
	S \mp	1,2	3,3	1,5	1,7	2,2	2,1
N. H. METASTASICA (n=10)	X	7,0	47,5	6,5	13,6	14,2	17,8
	S \mp	0,7	4,5	1,4	2	2,3	3,4
N. RECTOSIGMOIDEA (n=26)	X	6,7	43,2	6,6	15,7	15,0	18,8
	S \mp	0,7	4,5	2,4	3,3	3	3,3

pueden observarse en la tabla I, donde quedan anotadas igualmente las desviaciones standard propias para cada una de ellas.

3. *Cambios disproteinémicos en el carcinoma gástrico:* Una de las características notadas en este grupo ha sido la disminución de la cifra de proteínas to-

tales, que, aunque no muy importante, ha sido en él donde ha mostrado valores más bajos dentro del conjunto de la casuística. Las cifras de las alfa - 2 globulinas han mostrado aquí valores relativamente bajos, aunque también significativamente incrementados con respecto a lo normal ($P < 0,001$). Estos han sido los dos rasgos más específicos de este tipo de neoplasias. El estudio de las correlaciones existentes entre las distintas características clínicas consideradas y la intensidad de los cambios disproteinémicos de las diferentes fracciones no ha aportado más resultados significativos que la relación directa existente entre el grado de incremento de la fracción alfa-2 globulina y la extensión del tumor. Por el contrario no ha podido precisarse una correlación similar entre esta fracción globulínica y el tiempo de evolución de la enfermedad. Los valores de la ecuación de correlación se encuentran repartidos en la tabla II, junto con las restantes que han arrojado un valor estadísticamente significativo.

4. *Disproteinemia secundaria a las neoplasias hepáticas*: La cifra de proteínas totales en este grupo de pacientes ha estado dentro de límites compatibles con la situación normal. Los cambios más llamativos han sido los relativos a la fracción albúmina notablemente descendida en ambos sub-grupos, tanto neoplasias primitivas como metastásicas. La hipoalbuminemia ha sido más acusada en las neoplasias hepáticas primitivas que en las metastásicas. El incremento de las alfa - globulinas ha sido también mayor en aquel grupo que en este último. Ha resultado llamativo el hecho de que la fracción beta globulínica no está especialmente incrementada en ninguno de los dos casos de neoplasia. Esta ausencia de incremento de una fracción sensiblemente modificada en la mayor parte de las hepatopatías parece estar en concordancia con el hecho de haber-

se hallado una correlación estadísticamente significativa ($P < 0,05$) entre la cifra porcentual de beta globulina y el tiempo de evolución del proceso maligno hepático. En efecto, el progresivo desarrollo de la neoplasia ha mostrado una llamativa tendencia al decremento de las cifras de beta globulinas. Un hecho similar, igualmente llamativo, se ha observado en el comportamiento de las alfa-2 globulinas en el tumor hepático metastásico, que también ha experimentado una progresiva disminución a medida que ha ido avanzando el proceso. Se ha encontrado también aquí una correlación estadísticamente significativa ($P < 0,05$) de signo negativo, inverso. A este hecho hay que atribuir, indudablemente, el que haya sido menor el promedio de incremento de alfa 2 globulina en los tumores hepáticos metastásicos que en el grupo de tumores primitivos.

Las ecuaciones de las líneas de regresión correspondientes se encuentran consignadas en la tabla II.

5. *Modificaciones protéicas en las neoplasias recto-sigmoideas*: La consideración conjunta de los cambios de las distintas fracciones permite afirmar que ha sido este grupo uno de los que mayor discrepancia con respecto a los valores normales ha mostrado. En efecto, las modificaciones han afectado a las fracciones beta y alfa - 2 globulínicas, de una manera fundamental, proporcionando valores para éstas que han sido los más altos dentro de la casuística. Especialmente el valor de alfa 2 globulina está notablemente incrementado aunque las cifras de estas dos fracciones proteicas han sido muy similares a las que mostró el grupo de los tumores pulmonares. También, como en estos tumores, la fracción albumínica ha mostrado un descenso notable con respecto a la cifra normal, de aproximadamente el 20 %. Por último, también la cifra de proteínas totales ha estado apreciablemente disminuída. To-

T A B L A I I
VALORACION PRONOSTICA DE LA DISPROTEINEMIA (x)

	Y = TIEMPO DE EVOLUCION		Y = EXTENSION	
	N. HEPATICA METASTASICA		N. PULMON	N. GASTRICA
x	α -2	beta	alfa-2	alfa-2
n	9	9	20	26
r	-0,7	-0,7	+0,6	+0,5
b	22	20	-3,8	-0,6
m	-1,4	-1,1	+0,6	+0,2
P	0,05	0,05	0,01	0,01

(x) Valores numéricos de los parámetros de la ecuación de regresión $Y = m x + b$.

do ello hace muy similar la disproteínea asociada a neoplasia recto - sigmoidea a la de la que ha sido tipificada como característica de la neoplasia pulmonar. La única diferencia que cabe establecer entre ambas es el mayor predominio del incremento de las gammaglobulinas en los tumores pulmonares que en los recto-sigmoideos. En este grupo no ha sido posible establecer ningún tipo de correlación entre la evolución cronológica de la enfermedad o el grado de extensión de la misma y los distintos cambios disproteínicos.

DISCUSIÓN

No es necesario que nos extendamos en la consideración de la importante significación clínica que la aplicación de la electroforesis ha tenido desde que Tiselius la introdujo en el laboratorio clínico. Gracias a la amplia difusión de su uso se han ido perfilando numerosas constelaciones disproteínicas correlativas con otras tantas diversas entidades clínicas. Existen numerosas clasificacio-

nes que tratan de sumarizar los rasgos disproteínicos más significativos en relación con unas u otras enfermedades. Los procesos más frecuentemente considerados han sido las enfermedades hepáticas, el síndrome nefrótico, las paraproteíneas y los procesos inflamatorios agudos y crónicos. Resulta llamativo sin embargo, el hecho de que no se ha concedido una atención sistemática a la disproteínea propia de las neoplasias. Consideración específica de disproteínea maligna solo se hace en las clasificaciones de Wuhrmann y Wundely¹⁸, Riva¹⁰ y Wada¹⁷. Un intento de precisión de los matices evolutivos de esta disproteínea solo hemos podido encontrarla en los trabajos de estos¹⁷. En alguna aportación aislada reciente se han comunicado algunas observaciones clínicas relativas al valor pronóstico de los cambios de la fracción alfa globulínica en casos de neoplasia gástrica y, más claramente, en las de otras localizaciones^{11, 15, 16}. Precisamente, el incremento de la fracción alfa-2 globulina viene siendo considerado por la mayoría de los autores como un signo específico de neopla-

sia ^{8, 9, 12, 13, 14}. Junto a la elevación de la alfa 2 globulina otro rasgo relativamente constante, y generalmente reconocido, ha sido la disminución de la albúmina ^{9, 10, 12, 13, 14, 16}. Aunque, como acabamos de decir, este aumento notable de la alfa 2 globulina y la disminución correlativa de la albúmina pueden considerarse como las dos características distintivas principales de la disproteíemia neoplásica en general, además de una mayor o menor hipergammaglobulinemia, que es relativamente inconstante, (en este sentido podría hablarse de una cierta especificidad de la disproteíemia en relación con las neoplasias) es obvio que este tipo de disproteíemia no es exclusivo de los tumores malignos. En efecto, un patrón de respuesta similar puede encontrarse en casos de «reacciones de fase aguda» y algunas otras enfermedades crónicas de tipo inflamatorio o degenerativas ^{5, 6, 7, 11}. En los últimos años, se ha insistido sobre la frecuente detección de componentes M en el suero de pacientes con diversos procesos malignos. Nosotros no hemos tenido ocasión de comprobar, en nuestra casuística, la existencia de tales cambios. No obstante, esta incidencia resulta relativamente rara, oscilando entre el 5 y el 10% de los casos. Aunque en principio cabría asignar a la presencia de tales componentes un cierto sentido de especificidad maligna, también es conocido que pueden aparecer en circunstancias banales en personas de edad avanzada. Por otra parte, su significación de malignidad está más en conexión con la discrasia de células plasmáticas que con la auténtica proliferación maligna visceral. En cualquier caso, nuestra casuística apoya la falta de especificidad en el sentido de un diagnóstico de tumor maligno visceral dado que en ninguno de los casos hemos podido identificarla.

Otro hecho básico propio de la biología característica de las neoplasias malignas

incide claramente sobre la dificultad de poder definir un patrón disproteínico específico de las mismas. En efecto, desde el estado inicial hasta el período final de las mismas se producen tan profundos cambios en el estado de los pacientes que síntomas secundarios a lesiones de muchos órganos pueden modificar esencialmente un cuadro disproteínico inicial, transformándose los cambios séricos en un patrón más propio de procesos malnutritivos que de procesos reactivos o inflamatorios. Probablemente, por este hecho no hemos podido encontrar en la literatura estudios cuyo objetivo fuese la delimitación evolutiva de los cambios disproteínicos en el curso de la evolución neoplásica. Únicamente en el reciente trabajo de Kawai ⁷ se alude a posibles cambios progresivos en la hipergammaglobulinemia propia de estos estados, a medida que la enfermedad avanza, así como a discretos matices diferenciales que el hecho de la extensión o difusión de las metastasis pueda desencadenar. Nuestros resultados permiten ratificar la realidad de esta dificultad, puesto que no ha sido posible demostrar una evolución correlativa con la cronología de la enfermedad que tuviera significación estadística más que para el incremento patológico de la alfa 2 globulina en caso de carcinoma pulmonar y carcinoma hepático metastásico y para la fracción beta globulina en este último únicamente. Ninguna de las restantes fracciones investigadas ha guardado relación con la cronología de la enfermedad. Este hecho negativo confiere un indudable interés a la cuantificación de la alfa - 2 globulina para una más exacta valoración pronóstica de la neoplasia. El gran valor pronóstico que el incremento de la fracción alfa 2 globulina ha demostrado tener, de acuerdo con nuestros resultados, confirma las comunicaciones recientes de la literatura en las que se denuncia este hecho en relación con el carcinoma gá-

trico^{1, 15, 16}. La fracción alfa - 2 globulina no constituye, sin embargo, más que un grupo heterogéneo de distintas fracciones con una misión funcional bien diferente. El incremento global de las mismas no puede tener por tanto significado diagnóstico específico. En efecto, de los aproximadamente 12 componentes diferentes que integran esta fracción sérica, los más importantes, desde el punto de vista cuantitativo, son la alfa-2, macroglobulina la haptoglobina y la ceruloplasmina. A cada una de ellas les competen funciones muy diferentes y suelen modificarse en circunstancias muy diversas. La haptoglobulinemia suele elevarse de manera significativa en diversas enfermedades inflamatorias y en el curso de necrosis tubular, por lo que se las suele considerar clásicamente como, uno de los restantes de fase aguda^(5, 7, 11). La ceruloplasmina, vehiculador predominante del cobre, tiene una función metabólica muy específica sobre la que trascienden únicamente sus disminuciones plasmáticas; el aumento de ceruloplasmina en sangre está, por el contrario, en relación con enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, con el embarazo, la administración de estrógenos y, de manera frecuente, con la existencia de tumores malignos, especialmente leucemias agudas^{1, 16}. La Alfa - 2 macroglobulina no suele estar elevada en las neoplasias malignas, siendo observables sus incrementos en clínica únicamente en casos de síndrome nefrótico y de glomerulonefritis aguda. Más recientemente se ha insistido en la frecuente presentación de una globulina - alfa - 2 fetal en el suero de los pacientes con diversas neoplasias, la alfa-2-sulfoproteína, que, aunque cuantitativamente no tienen relevancia especial, no cabe duda que tienen un alto valor de especificidad diagnóstico en estas circunstancias patológicas.

Queremos subrayar el tipo de correlación encontrado entre el incremento de

alfa-2 globulina y la evolución del tumor hepático metastásico, que pone de manifiesto, de forma estadísticamente significativa ($P < 0,05$) una clara tendencia a normalizarse el incremento patológico inicial, a medida que la enfermedad avanza. Este hecho parece confirmar, por una parte, el aspecto de reactancia aguda que cabe atribuir a esta fracción sérica y, por otra, el hecho reconocido de la síntesis hepática casi exclusiva de la mayoría de las fracciones integrantes de este grupo. A medida que se va produciendo el deterioro morfológico y la incapacidad funcional del tumor es lógico, y nuestros resultados así lo confirman, que se vayan produciendo una anulación del incremento inicial, con eventual normalización de la misma, que no cabe interpretarlo, por tanto, como un signo pronóstico favorable, sino todo lo contrario: como un importante progreso en la incapacitación funcional hepática. Un comentario similar cabría hacer sobre la evolución de la hipoalbuminemia que, al no estar inicialmente incrementada, antecede a la disminución de la alfa 2 globulina. La hipoalbuminemia ha precedido a la disminución de la alfa 2 globulina en el caso de tumores hepáticos metastásicos.

Un comentario final merece el comportamiento de la fracción gammaglobulina. Se suele insistir en la literatura en la tendencia progresiva de la hipergammaglobulinemia en el curso de las neoplasias^{3, 5, 7}. No hemos encontrado ninguna correlación directa estadísticamente significativa entre las cifras de gammaglobulina y el tiempo de evolución de ninguna de las neoplasias consideradas. En nuestra casuística, por otra parte, este rasgo disproteinémico no ha sido muy patente, presentándose únicamente en los casos de neoplasia pulmonar y, en menor cuantía, en la gástrica. Una posible explicación de esta aparente discrepancia puede estribar en el hecho de que en ninguno de los enfermos incluí-

dos en nuestro estudio existía una participación pleural o peritoneal clara, no existiendo en ninguno de los casos derrame pleural o líquido ascítico. Estas últimas circunstancias suelen ser los factores evolutivos más claramente determinantes de un incremento patente de las gammaglobulinas en distintos tipos de tumores ^{2, 3, 7}. El que hayamos encontrado un incremento de gammaglobulina, en general, irrelevante puede tener también su explicación, en el hecho, bien conocido ⁴, de que sólo en las neoplasias malignas que afectan al sistema reticular y linfático es en las que se produ-

ce incrementos notables de estas fracciones. Cuando hay hipergammaglobulinemia en neoplasias tisulares de órganos distintos a éstos, siempre puede demostrarse una importante infiltración linfática peritumoral que es, aparentemente, la causa de la proliferación policlonal gammaglobulínica ⁴.

En cuanto a las posibilidades de diagnóstico de localización topográfica de la neoplasia nuestros resultados permiten establecer ciertos rasgos de evidente utilidad en este sentido, como se desprende de los resultados que hemos expuesto anteriormente.

B I B L I O G R A F Í A

1. ABLIN, R. J.: *Lancet*, 21: 874, 1972.
2. AKAI, S. y YOSHIDA, K.: *Saishin-Igaku*, 23: 1709, 1968.
3. ALPER, C. A.: *Acta Med. Scan.*, 179 (Suppl. 445): 200, 1966.
4. BURTIN, P. y COLS.: *Cancer*, 23: 80, 1969.
5. GOTZ, H.: «Immunologische Plasmaprotein - Diagnostik». Walter-Gruyter, 1973.
6. HEREMANS, J. F.: *Ergeb. Inn Med.*, 20: 169, 1963.
7. KAWAI, T. «Clinical Aspects of the Plasma Proteins». Igaku-Shoin, Tokio, 1973.
8. OWEN, J. A.: en H. Sobotka y C. P. Stewart (Eds.): «Advances in Clinical Chemistry», 1: 237. Academic Press. New York, 1958.
9. PETERMANN, M. L. y HOGNESS, K. R.: *Cáncer*, 1: 100, 1948.
10. RIVA, G.: «Das Serumseiwissbild». Hans Huber Verlag. Stuttgart, 1957.
11. SCHULTZE, H. E. y HEREMANS, J. F.: «Molecular Biology of Human Proteins». Elsevier. Amsterdam, 1966.
12. SEIBERT, F. B. y cols.: *J. Clin. Invest.*, 26: 90, 1947.
13. SHEDLOVSKY, T. y SLUDDER, J.: *Exptl. Med.*, 75: 119, 1942.
14. SIEBERTH, E.: *Krebsarzt*, 15: 152, 1960.
15. SUNDERMAN, R. W y SUNDERMAN, F. W. JR.: «Serum proteins and dysproteinemias». Philadelphia, 1964.
16. SUGA, S. y TAMURA, Z.: *Cáncer Res.*, 32: 426, 1972.
17. WADA, T.: *Saishin - Igaku*, 19: 849, 1964.
18. WUHRMANN, F. y WUNDERLY, C.: «The human blood proteins». Grune - Stratton, New York, 1960.