



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Facultad de Medicina

UNIVERSIDAD DE GRANADA

---

"BETA-1 GLICOPROTEINA (SP-1).

NUEVO MARCADOR TUMORAL.

INTERES DIAGNOSTICO EN MEDICINA INTERNA".

Inmaculada Castro Rodríguez

Granada, Septiembre, de 1989



UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

so de 19 89 a 19 90

Folio 70

Número 140

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. Inmaulade  
Castro Rodríguez, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente  
tema que libremente había elegido: **Beta-1 lipoproteína (SP-I)**  
**nuevo marcador tumoral. Interés diagnóstico en**  
**medicina Interna.**

Terminada la lectura y contestadas la objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este  
calificó de **Apto: "Cum laude" por magnitudad**

Granada 22 de diciembre de 19 89

EL PRESIDENTE.

El Secretario del Tribunal.

Fdo. José Ríos Irib

Fdo. Roberto Saura S. Saura

EL VOCAL.

EL VOCAL.

EL VOCAL.

FIRMA DEL GRADUANDO.

de Medicina





DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Facultad de Medicina

UNIVERSIDAD DE GRANADA

---

Trabajo de Investigación para  
optar al grado de Doctor, realizado  
por Doña Inmaculada Castro  
Rodríguez, bajo la dirección  
de Don Antonio Rodríguez Cuartero  
y Don Francisco José Pérez Blanco.

Granada, Septiembre, de 1989





DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Facultad de Medicina

UNIVERSIDAD DE GRANADA

---

DON FRANCISCO JOSE PEREZ BLANCO, PROFESOR ASOCIADO DE  
MEDICINA Y MEDICO ADJUNTO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO  
DE GRANADA

CERTIFICA: QUE Doña Inmaculada Castro Rodríguez  
ha realizado su trabajo de investigación para  
optar al grado de Doctor, sobre el tema "Beta-1  
glicoproteína (SP-1). Nuevo marcador tumoral.  
Interés diagnóstico en Medicina Interna", en  
el Centro de Investigaciones Médicas, el cual  
ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo  
sido revisado y estando conforme con su presen-  
tación, a fin de obtener el grado de Doctor  
en Medicina y Cirugía.

Granada, Septiembre. de 1989

Fdo. Dr. Don Francisco José Pérez Blanco





DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Facultad de Medicina

UNIVERSIDAD DE GRANADA

---

DON ANTONIO RODRIGUEZ CUARTERO, DOCTOR EN MEDICINA Y PROFESOR TITULAR DE PATOLOGIA CLINICA MEDICAS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE GRANADA, Y JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

CERTIFICA: Que Doña Inmaculada Castro Rodríguez ha realizado su trabajo de investigación para optar al grado de Doctor, sobre el tema "Beta-1 glicoproteína (SP-1). Nuevo marcador tumoral. Interés diagnóstico en Medicina Interna", en el Centro de Investigaciones Médicas, el cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación, a fin de obtener el grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Granada, Septiembre, de 1989

Fdo. Dr. Don Antonio Rodríguez Cuartero





DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Facultad de Medicina

UNIVERSIDAD DE GRANADA

---

En primer lugar, agradecer al Prof.Dr.Don Antonio Rodríguez Cuartero, Director de esta Tesis Doctoral, el haberme brindado esta magnífica oportunidad y concederme su confianza y apoyo. A lo largo de estos años sus enseñanzas, consejos y directrices, su ejemplo diario de constancia y esfuerzo, su paciencia con mis errores y su gran comprensión humana en los momentos difíciles, han contribuido de forma decisiva en mi formación como profesional de la Medicina. Por todo ello quiero expresarle mi gratitud y profunda admiración.

A Don Francisco José Pérez Blanco, por el interés demostrado. Sus observaciones, objeciones y sugerencias han contribuido a mejorar el trabajo que hoy presentamos.

A Don Jesús Nuñez del Carril por su valiosa contribución, orientaciones y consejos en el trabajo experimental.

A todo el Personal Médico del Servicio de Médica I, por su desinteresada colaboración e indicaciones clínicas prestadas en todo momento.

Al Personal del Laboratorio de Investigaciones Médicas del Hospital Clínico de Granada, que amablemente colaboró en la realización de este trabajo.

A todos mi gratitud



I N D I C E

	Páginas.-
Introducción.....	1.-
Antígenos.....	
Antígeno Carcinoembrionario.....	7.-
"    Oncofetal Placentario (POA).....	10.-
"    Tennessee.....	11.-
"    Específico de la Próstata... (PSA).....	11.-
CA-15,3.....	15.-
CA-19,9.....	18.-
Antígeno Asociado a Linfomas.....	21.-
"    Polipeptídico Tisular.....	23.-
"    Asociado al SCC.....	27.-
CA-50.....	30.-
CA-125.....	32.-
Enzimas.....	36.-
Gamma Glutamil Transpeptidasa.....	38.-
Beta Glucuronidasa.....	39.-
Fosfatasa Alcalina e Isoenzimas.....	40.-
Fosfatasa Alcalina Placentaria.....	42.-
Fosfatasa Acida y Prostática.....	43.-
Láctico Deshidrogenasa e Isoenzimas..	44.-



Leucino Aminopeptidasa (L.P.A.).....	46.-
Adenosina Deaminasa.....	47.-
Inhibidor de la Tripsina asociado a neoplasias (T.A.T.I.).....	48.-
5-Hidroxi-Indol Acético.....	50.-
5-Nucleotidasa e Isoenzimas.....	51.-
Ribonucleasa.....	54.-
Amilasa.....	55.-
Elastasa.....	56.-
Desoxiribonucleasa.....	57.-
Glutation-S-Transferasa.....	58.-
Enolasa Neurono Específica.....	59.-
Asilesterasa e Isoenzimas.....	59.-
Prolyl Hidrosilasa.....	60.-
Sialyltransferasa.....	61.-
Galactosil Transferasa e Isoenzimas..	62.-
Ornitin Decarboxilasa.....	64.-
Glioxalasa.....	65.-
Fosfohexosa Isomerasa (P.H.I.).....	66.-
Timidin Kinasa.....	68.-
Creatin Kinasa Mitochondrial.....	69.-
Lisozima (Muramidasa).....	70.-
Aldolasa e Isoenzimas.....	71.-
Hidroxiprolina Urinaria.....	72.-



Histaminasa.....	75.-
Des-Gamma-Carboxi-Protrombina.....	77.-
Hormonas Gastrointestinales.....	79.-
Glucagon.....	79.-
Gastrina.....	80.-
Somatostatina.....	82.-
Polipéptido Pancreático (P.P.).....	83.-
Katacalcina.....	84.-
Calcitonina.....	85.-
Varicos.....	86.-
Acido Siálico.....	86.-
Hemoglobina Fetal.....	87.-
Acido Vanil Mandélico.....	88.-
Poliaminas.....	89.-
Anticuerpos Antinucleares. Anticuer- pos frente al virus de Epstein Barr..	90.-
Marcadores Celulares.....	91.-
Melanuria.....	93.-
Cobre.....	93.-
Proteínas.....	94.-
Alfa-1 Fetoproteína.....	94.-
Beta-2 Microglobulina.....	99.-
Componente M.....	105.-
Proteína de Bence Jones.....	106.-



Proteína C Reactiva.....	109.-
Inmunocomplejos Circulantes.....	116.-
Tiroglobulina.....	117.-
Ferritina.....	118.-
Lactoferrina.....	121.-
Proteína S-100.....	122.-
Proteínas Marcadoras en relación con la Lactancia:	
-K-Caseína.....	124.-
-Alfa-Lactalbumina.....	124.-
Proteínas Placentarias.....	125.-
Proteínas Placentarias de Acción Hormonal:	
-Gonadotropina Coriónica Humana....	125.-
-Lactógeno Placentario Humano.....	126.-
-Tirotropina Coriónica Humana.....	127.-
-Corticotropina Coriónica Humana...	127.-
-L.H.R.H.....	127.-
-T.R.H.....	128.-
Alfa-2 Glicoproteína Asociada al Embarazo (P.A.G.).....	128.-
Proteína A Plasmática Asociada al Embarazo (PAPP-A).....	130.-
Proteína Placentaria 5 (PP-5).....	132.-



Proteína Específica Placentaria 10 (PP-10).....	134.-
Proteína Placentaria 12.....	135.-
Proteína Placentaria 14.....	136.-
Proteínas Placentarias Ubicuas PP-7 y PP-8.....	137.-
Proteínas Placentarias (SP-1).....	138.-
Propósito.....	178.-
Material.....	180.-
Método.....	182.-
Resultados.....	191.-
Comentarios.....	232.-
Conclusiones.....	264.-
Bibliografía.....	266.-

.....



## **INTRODUCCION**



MARCADORES TUMORALES. GENERALIDADES

La historia de los marcadores tumorales tiene más de medio siglo. En la década de los treinta se descubre que los pacientes con cáncer prostático diseminado presentaban ascensos importantes de la actividad de la fosfatasa ácida. Veinte años después se describen los ascensos de la gonadotropina coriónica en los tumores trofoblásticos, pero el desarrollo del concepto de los marcadores tumorales es más bien tardío, y gracias al descubrimiento de la alfa-1 fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (CEA) y antígeno polipeptídico tisular (APT), sustancias que se describen como específicas de los tumores, pero con el desarrollo de técnicas sensibles como el radio y enzimoimmunoensayo, capaces de detectar nano y microgramos, se comprueba que tales marcadores están en bajas concentraciones en los normales e incluso se elevan moderadamente en patología no tumoral, así la AFP en las cirrosis hepáticas, etc. (1,2)



### CONCEPTO

Los marcadores tumorales son sustancias químicas de bajo peso molecular, generalmente proteínas (glicoproteínas, nucleoproteínas, etc.) dotadas o no de actividad biológica y cuyo origen está en el organismo en donde asienta el tumor (3) y puede ser:

- \* A partir de las propias células tumorales, como sustancia elaborada por el propio tumor.
- \* Como fenómeno secundario de la interacción "neoplasia huésped", expresión del fenómeno inmunitario de la lucha entre el tumor y huésped.

### CARACTERES GENERALES

Para que una sustancia sea considerada como marcador tumoral debe reunir una serie de requisitos (4), salvo en raras ocasiones, tales son:

- A.- Sensibilidad: que se obtiene dividiendo el número de enfermos con cáncer



que tienen el marcador positivo entre el número total de pacientes neoplásicos estudiados, expresando porcentualmente los resultados. El marcador ideal alcanzaría el 100 %.

B.- Especificidad: se calcula dividiendo el número de pacientes sin neoplasia y el marcador tumoral negativo, del mismo modo, los resultados se expresan en porcentajes, siendo el caso ideal el 100 % pues ningún paciente sin neoplasia debe tener el marcador positivo.

Además los marcadores deben reunir otra serie de cualidades, tales como:

- A.- Especificidad de tipo tumoral, así la AFP para el hepatoma (70 %).
- B.- Correlacionarse con la masa tumoral: a más masa tumoral mayor concentración de marcador.



- C.- Ser índice de riesgo, detectándose en las situaciones preneoplásicas.
- D.- Válidos para el control de la enfermedad neoplásica, normalizándose tras el tratamiento radical y reapareciendo con las recidivas.
- E.- De fácil, asequible y económica determinación.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los marcadores se encuentran en sanos en bajas concentraciones y aumentan ligeramente en patología no tumoral, es imprescindible establecer:

- A.- Umbral de normalidad que se obtiene al estudiar una población sana, considerándose dos tres veces la desviación estandar.
- B.- Datos de sospecha: es toda cifra que está por encima de las consideradas como normales (excepto mujeres embarazadas, tiene cifras inferiores



20 ng/ml, por encima de ellas se presentan en cirrosis hepáticas, incluso hasta 500 ng/ml, (límites de sospecha) la elevación por encima de estas cifras es ya exclusivo de patología tumoral (5).

### CLASIFICACION

#### I.- SEGUN SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

1º.- Marcadores de elevada sensibilidad y especificidad

-Sp-1, glicoproteína específica del embarazo

-Calcitonina

2º.- Marcadores de sensibilidad y especificidad intermedias

-Alfa-1 fetoproteína (AFP)

-Antígeno carcinoembrionario (CEA)

-Antígeno carbohidratado 125 (CA 125)

3º.- Marcadores de sensibilidad intermedia y baja especificidad

-Enzimas (excepto fosfatasa ácida



prostática y algunas isoenzimas)

-Antígeno polipeptídico tisular  
(TPA)

-Beta-2 microglobulina

II.- SEGUN EL ORGANNO DONDE RADICA LA NEOPLASIA

-Hepáticos: AFP, enzimas e isoenzimas  
(fosfatasa alcalina (FA), gamma  
glutamil transpeptidasa (GGT)).

-Huesos: fosfatasa alcalina ósea.

-Próstata: fosfatasa ácida y prostática

-Organos germinales: AFP, proteínas  
placentarias.

-Leucemias mielo-monocíticas: lisozima

-Transtornos linfoproliferativos:  
Beta-2 microglobulina

-Discrasias linfoplasmocitarias:  
inmunoglobulinas monoclonales.

. . . . .



A N T I G E N O S



ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO

El antígeno carcinoembrionario fue descrito por GOLD y FREEDMAN en 1965 en el colon fetal y en los tumores de colon.

Se trata de una molécula altamente inmunógena con un contenido en hidratos de carbono superior al 50 %, que contiene galactosa, manosa, fucosa, acetilglucosamina y ácido siálico. La porción peptídica es rica en ácido glutámico y aspártico y se ha podido demostrar la existencia de los 31 aminoácidos de su porción aminoterminal. Tiene una constante de sedimentación de 7'25 y un peso molecular alrededor de 200.000 daltons (50).

Muestra una movilidad electroforética beta-globulina y es soluble en ácido perclórico y en sulfato amónico.

Se sintetiza en la mucosa del colon, su catabolismo es fundamentalmente hepático (sistema reticuloendotelial) y se elimina por la bilis, orina y heces.

La concentración sérica normal es de 2-3 ng/ml. Inicialmente se consideró como un "marcador



tumoral", pero hoy sabemos que carece de especificidad.

Se ha detectado en diversos fluidos biológicos: heces, orina, líquido amniótico, líquido de derrames neoplásicos, etc. en relación con la existencia de una serie de patología tumorales acompañantes (51).

No solamente asciende en situaciones patológicas, así se ha visto su elevación en la mujer gestante, en fumadores y en individuos bebedores de alcohol de forma habitual. Sin embargo es en patología neoplásica donde los ascensos del CEA tienen más relevancia. Sus descubridores lo observaron en el cancer de colon. Son numerosos los autores que han estudiado el comportamiento de los niveles séricos de CEA en el cancer colorectal. Su verdadero valor radica en la evaluación de la supervivencia de esta neoplasia, antes de la intervención quirúrgica (52,53,54) o en el seguimiento posterior, como indicador de recidiva neoplásica (55,56).

En países donde el cáncer gástrico es muy frecuente, algunos autores como TAMADA (57) han utilizado la determinación seriada del CEA en la detección



precoz de las recurrencias de la neoplasia de estómago, o cuando existen metástasis a distancia de dicho tumor (58).

En neoplasias ginecológicas, autores como KULA y cols. (59) obtienen resultados aceptables, sobre todo para diagnosticar tempranamente las recidivas. Particular interés tiene el cáncer de mama con resultados satisfactorios de numerosos autores (60).

En otros tipos de neoplasias también se encontraron ascensos del CEA, como en el carcinoma broncopulmonar, próstata, vejiga, etc. (61), pero sin significación clínica evidente.

Además de en los procesos neoplásicos, el CEA puede elevarse en otras situaciones, fundamentalmente en patología del intestino (lugar donde se sintetiza) como en la colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, poliposis intestinal, diverticulosis cólica, etc.

En hepatopatías crónicas y en ictericias obstructivas se demostró elevación del CEA, aunque no tiene valor patológico.

. . . . .



ANTIGENO ONCOFETAL PANCREATICO (POA)

El Antígeno Oncofetal Pancreático (POA) fue descrito en 1974 por BANWO y cols. en 36 pacientes con cáncer de pancreas. Es una glicoproteína diferente a la AFP y CEA que puede migrar electroforéticamente tanto con la fracción alfa-2 como betaglobulina. Su peso molecular es de 800.000 a 100.000 daltons.

Por técnicas inmunohistoquímicas se ha detectado POA en diversos tipos de neoplasias. GELDER (62) obtiene una positividad del 77 % de los tumores de pancreas. También se ha observado en el suero de los pacientes con otras neoplasias: cáncer gástrico, colon, pulmón, mama, etc.

. . . . .



ANTIGENO TENNESSE

En 1981 GRAY y cols. (63) describieron un nuevo antígeno en pacientes con cáncer colorectal (Tennagen), cuya evolución es muy similar al CEA. Tiene la ventaja de no dar falsos positivos y su principal valor radica en el seguimiento de los tumores después de intervenidos quirúrgicamente. No tiene especificidad y aún se discute su significación clínica.

. . . . .

PSA (ANTIGENO ESPECIFICO DE LA PROSTATA)

El antígeno específico de la próstata es una gliccoproteína de P.M. del orden de 34 KD. Es secretado por la próstata y no se le conoce papel biológico alguno. Se ha obtenido una IgG1 a partir de esplenocitos de ratón inmunizados por el antígeno purificado con una línea (NS-1) de mieloma. El anticuerpo monoclonal reconoce un determinante antígeno del tejido prostático normal, hiperplásico y carcinomatoso (64).



El antígeno parece estar principalmente localizado en el interior de las células epiteliales (65). Se encuentra a bajas concentraciones (menos de 2'5 ng/ml) en el suero de hombres sanos y no se detecta en mujeres, tampoco se ha detectado en pacientes con cáncer de estómago, recto, colon, páncreas y pulmón (66).

Las elevaciones de las tasas plasmáticas de PSA se encuentran prácticamente restringidas a las hiperplasias prostáticas benignas, a las "neoplasias in situ" y a los cánceres prostáticos. El 25'68 % de los pacientes con cáncer prostático no metastásico presentan tasas elevadas (64,67,68). La positividad se sitúa alrededor del 85-90 % para los metastáticos (68,69). Las restantes enfermedades urológicas no prostáticas no presentan tasas de PSA superiores a la normalidad más que en un 3 % de los casos (68). Se observa una elevación neta de las tasas de marcador en el 65-85 % de las hiperplasias prostáticas benignas (68,69,70).

Se ha observado una buena correlación entre las tasas de PSA y la fosfatasa ácida prostática (PAP) durante el seguimiento del 70 % de los



cánceres prostáticos. Sólo un 25 % de estos cánceres presentaron tasas normales de PAP asociadas con tasas moderadamente aumentadas de PSA (70). Por el contrario, las tasas de PSA parecen cambiar más rápidamente (67). Las tasas de PAP podrían hacernos esperar de 2 a 5 meses.

Existe igualmente una buena correlación entre las tasas de PSA y la progresión de la enfermedad (71,72). Un aumento de las tasas de PSA serían predictivas de alto riesgo 6 meses antes de la progresión para los estadios B<sub>2</sub> y D<sub>6</sub> de los cánceres prostáticos (73). En más de un 90 % de los casos, el aumento de PSA predice los signos clínicos de recidiva en un promedio de 2 meses a 2 años (71). El tiempo de remisión está en relación inversa con las tasas de PSA. Las tasas de marcador pueden normalizarse durante el periodo de remisión o después de una respuesta favorable a la terapia (71). Sin embargo, el 20 % de los pacientes con intervención quirúrgica radical para un cáncer sin extensión presentan tasas supranormales (71). Igualmente se ha informado de un aumento de las tasas de marcador



de 6 a 36 semanas después de la radioterapia, sin recidiva aparente (72).

En resumen, la especificidad de la PSA no parece ser mejor que la de PAP, conserva una buena sensibilidad. No se puede utilizar como un test diagnóstico, pero con la precocidad de sus elevaciones en el seguimiento de los pacientes le confiere un interés manifiesto en detrimento de la PAP.

. . . . .



CA - 15'3

El antígeno CA-15'3 es una glicoproteína de P.M. elevado (aproxinadamente 290 KD). Tiene dos determinantes antigénicos distintos reconocidos por dos anticuerpos monoclonales. El primero (115 D8) es una Ig G2 obtenida mediante hibridación de esplenocitos de ratón (inmunizados con glóbulos lipídicos de leche humana) con células de mieloma. El segundo anticuerpo (DF-3) es una Ig G1 obtenida por hibridación de esplenocitos de ratón (inmunizados con una línea celular de cáncer mamario, MCF-7) con células de mieloma (74).

El estudio inmunohistológico ha demostrado la localización citoplásmica del CA-15'3 en el 87 % de los tumores primarios malignos de mama y en cerca del 100 % de los metastásicos, así como en el borde apical de las células epiteliales diferenciadas de las lesiones mamarias benignas. La presencia citoplásmica del antígeno se ha demostrado, de forma casi constante, en las lesiones metastásicas del cáncer de mama (ganglios axilares y metástasis a distancia). El marcaje citoplásmico parece estar en relación



inversa con el grado de diferenciación celular. En una población exenta de toda patología, el 99 % de los sujetos presentan tasas inferiores o iguales a 30 U/ml (74,75). Las concentraciones plasmáticas que sobrepasan este límite se han observado en el 25-50 % de los cánceres primitivos localizados de la mama (74,75,76), en el 60-80 % de los metastásicos (74,75,76), en el 8 % de las afecciones mamarias benignas (75), y en un 2 % de patologías mamarias no malignas (77). Con este nivel son positivos el 50 % de los cánceres en estadio III así como el 80 % en estadio IV (76). El 30 % de los cánceres en estadio IV (metastásicos exclusivamente) sobrepasan los 100 U/ml.

Posteriormente a la intervención quirúrgica, el 6 % de los pacientes sin enfermedad aparente continúan presentando tasas elevadas. Más del 90 % de los pacientes en situación estacionaria o con enfermedad activa tienen tasas postoperatorias elevadas. Se ha observado en cerca de un 65 % de los casos un aumento de las tasas de CA 15'3, tres meses antes de la aparición de metástasis (78).



Existe correlación relativa entre el tamaño tumoral y los niveles de marcador. El 41 % de los tumores con diámetro superior a 5 cm se correlacionan con tasas elevadas, los tumores con diámetro inferior son positivos sólo en un 23 % de los casos. Esta proporción alcanza el 36 % de los casos en caso de afección ganglionar.

El paralelismo es mejor con los receptores estrogénicos (RE): el 73 % de pacientes con RE positivos presentan tasas de CA-15'3, elevadas frente a un 43 % de pacientes RE negativos (75). También asciende en otras neoplasias, así con un nivel de 50 U/ml, el 42 % de cánceres de ovario, 40 % de cánceres de pulmón y 5 % de cánceres de colon son positivos.

La determinación de CA-15'3, representa actualmente el mejor medio de seguimiento de estos cánceres, en especial para vigilar la aparición de metástasis.

. . . . .



CA - 19'9

El antígeno CA 19'9 es un gangliósido localizado en la superficie de las membranas celulares de las células cancerosas. Su "carrier" sérico es una glicoproteína del tipo mucina. Se ha obtenido una Ig G1 a partir de un híbrido de células de mieloma y linfocitos de ratón inmunizados con una línea celular de carcinoma colorectal (SW 1116). El anticuerpo monoclonal (1116 NS 19'9) reconoce un determinante antigénico oligosacárido que se ha identificado como un derivado sializado lacto-N-fucopentosado II similar bioquímicamente al determinante del grupo sanguíneo Lewis (79).

Los estudios inmunohistoquímicos han demostrado la presencia de un gangliósido portador del antígeno CA 19'9 en numerosos tejidos fetales: conjuntivo, glándulas lacrimales, glándulas salivares, laringe, tráquea, esófago, estómago, páncreas, vesícula biliar, intestino grueso meconio (80), así como en el colon fetal (81). En el adulto sano, el epitopo se encuentra en el epitelio de las vías salivares y pancreáti-



cas, la mucosa de la vesícula biliar (82)(83) y colon (84). El CA 19'9 tiene una expresión heterogénea en los tejidos carcinomatosos del páncreas, estómago, colon-recto y vesícula biliar (82) (83). El antígeno se puede detectar en la sangre (85), leche (86), plasma seminal (87) y saliva (88), bajo la forma glicoproteica. La dosificación radioinmunométrica suministra resultados expresados en unidades arbitrarias (1 U/ml = 0'8 ng/ml de glicoproteína).

La especificidad del CA 19'9 es mediocre, tasas superiores de 37 U/ml se pueden observar en las hepatitis agudas y crónicas, litiasis biliar, colestasis de origen diverso, así como en las afecciones pancreáticas benignas (89) (90). La determinación del CA-19'9 tiene su principal indicación en el carcinoma de páncreas. Su sensibilidad en el cáncer de estómago no supera la del ACE (91).

El CA-19'9 está aumentado en el 10 % de los estadios precoces y en un 50-60 % de los estadios avanzados de los cánceres colorectales (92)(93). La principal utilidad de este nuevo marcador es la de precisar en una pancreatopatía aislada,



la naturaleza maligna o benigna de la afección. El 95 % de las afecciones benignas presentan una tasa de CA-19'9, inferior o igual a 60 U/ml, por lo que el 88 % de los cánceres pancreáticos se sitúan en la zona superior o igual a este límite (94) (95).

Las tasas superiores a 100 U/ml son raras en las pancreatitis. La especificidad para los cánceres es del 100 % con un nivel de 500 U/ml (90). Este valor es igualmente un límite de seguridad en presencia de fosfatasas alcalinas o bilirrubinemia elevada (90).

El 5 % de los falsos negativos son sujetos Lewis negativos que no poseen el antígeno oligosídico, no pudiendo expresarlo en el proceso tumoral (90).

De todo ello se deduce que la determinación del CA-19'9 es un buen test para discriminar la malignidad de las afecciones pancreáticas para la vigilancia postoperatoria de estos cánceres.

. . . . .



ANTIGENO ASOCIADO A LINFOMAS (LLA)

Se ha aislado a partir de ganglios linfáticos de linfomas tipo Hodgkin y no Hodgkin confirmados mediante extracción salina, centrifugación y fraccionamiento con sulfato amónico, se ha purificado mediante cromatografía con Sephadex G-200, siendo su P.M. de 29 daltons. Mediante centrifugación con gradiente de densidad a la sucrosa el P.M. fue de 43 K daltons. Las propiedades fisicoquímicas del LLA están determinadas. Es una proteína con movilidad electroforética alfa a pH 8'6. El pI es de 5'04 y su coeficiente de sedimentación está entre 3S-4S. El antisuero xenogénico se obtuvo en conejos y se purificó con cromatografía de afinidad y absorción cruzada. Con técnicas inmunoquímicas, se ha detectado en suero y fluidos corporales de la mayoría de los pacientes con linfoma, no se ha encontrado en sujetos normales ni en pacientes con otros tipos de cáncer. El suero de pacientes con linfoma a diluciones 1:5 y 1:10 inhibe la unión del LLA marcado mediante anticuerpos, mientras que el suero de los sujetos normales no mostró



tal inhibición. La sensibilidad de este ensayo es de  $22 \text{ ng/ml}^{-1}$ . Los niveles séricos de LLA están dentro del rango  $187-1550 \text{ ng/ml}^{-1}$ . Las determinaciones seriadas de LLA sérica mediante EIA indican una correlación positiva con el curso de la enfermedad (96).

.....





ANTIGENO POLIPEPTIDICO TISULAR

Como consecuencia de sus estudios sobre el comportamiento antigénico de los tumores Björklund y cols (97) descubrieron una sustancia específica de aquellos, a la que denominaron antígeno polipeptídico tisular (TPA). Se trata de una proteína de membrana, no conjugada, formada por una simple cadena polipeptídica, cuya secuencia de aminoácidos es en parte conocida (98). Se localiza en el retículo endoplásmico y en la membrana celular de tejidos fetales, placentarios y tumorales (99). Desde su origen pasa al líquido extracelular donde difunde libremente, siendo eliminado preferentemente por vía renal.

Mediante técnicas de hemaglutinación se ha podido detectar en la mayoría de los líquidos biológicos y los estudios realizados en pacientes neoplásicos lo han mostrado como útil elemento en el diagnóstico y control evolutivo de los tumores, así como indicador de la actividad neoformativa (100,101,102,103). Paralelamente se ha descrito su presencia en el suero de personas normales, así como elevaciones moderadas



del mismo en patologías no tumorales, entre las que merecen destacarse las afecciones hepática, diabetes, infecciones respiratorias y urinarias y determinadas enfermedades autoinmunes. Actualmente se ha determinado por RIA (102). Ruibal y cols. (104) con objeto de conocer el comportamiento del TPA en neoplasias prostáticas sometidas o no a tratamiento, determinó por RIA la concentración sérica de este antígeno en 73 pacientes afectados de dicho tumor. Habían sido sometidos precisamente a tratamiento hormonal, sólo o asociado a resección transuretral 64 de los mismos. Los resultados obtenidos inducen a considerar las siguientes consideraciones preliminares:

- 1.- El porcentaje global de positividades para el TPA en este tipo de pacientes fue de 37 por 100.
- 2.- En los pacientes tratados el porcentaje de positividades se incrementó conforme empeoraba en estadio clínico.
- 3.- Creen que el interés del TPA en este tipo de tumores es escaso y sólo



se centraría, como complemento a otras exploraciones, en los casos estacionarios y en progresión que cursan con fosfatasa ácida normal o muy discretamente elevada (35 % de los casos).

MASAKI INQUE (105) determinó mediante RIA los niveles séricos de TPA en pacientes con diferentes neoplasias ginecológicas: 64 miomas uterinos, 129 carcinomas cervicales, 31 cánceres endometriales y 173 tumores ováricos (89 benignos, 18 con bajo grado de malignidad, (LMG) y 66 tumores malignos). Entre los pacientes con cáncer de cervix, la incidencia de niveles de TPA se incrementó con el estadio de la enfermedad desde el 12 % en el estadio preinvasivo al 67 % de pacientes con cáncer endometrial. Entre los pacientes con neoplasias de ovario, los niveles de TPA se encontraron elevados en el siguiente orden: LMG en el 33 % de los casos, estadio I (44%) y estadio avanzado (88 %). Los niveles se correlacionaron directamente con el estadio y malignización de la enfermedad,



y también con la respuesta al tratamiento. Sin embargo, tenían niveles de TPA elevados el 22 % de las pacientes con mioma uterino y 12 % con tumores benignos de ovario. Estas observaciones demuestran que la falta de especificidad tumoral de TPA limita su valor diagnóstico en neoplasias ginecológicas, pero que las determinaciones seriadas de este antígeno parecen ser útiles para la evaluación del tratamiento y monitorización de la enfermedad.

. . . . .



ANTIGENO ASOCIADO AL SCC (Carcinoma de células  
escamosas) o TA-4 (Antígeno Tumoral)

El antígeno asociado al SCC (Carcinoma de células escamosas) es una subfracción del antígeno TA-4, presente en los epitelios pavimentosos (106). Es una glicoproteína con un P.M. de 48 KD; contiene en su estructura ácido siálico y su vida media plasmática es inferior a 24 horas (107).

Los estudios inmunohistológicos y citoquímicos demuestran la presencia de TA-4 en el epitelio escamoso diferenciado del tracto genital femenino normal (107)(108). Se encuentra de forma irregular en las células glandulares del cérvix uterino, pero no en el endometrio. Estrechamente ligado a la diferenciación y desdiferenciación celular, ante todo, expresión nuclear y secundariamente citoplasmática (109). El TA-4 se ha identificado en las células diferenciadas de los carcinomas de cuello uterino que muestran el grado histológico o carácter invasivo, más raramente en adenocarcinomas de cérvix y endometrio, y ocasionalmente en las células glandulares del cáncer de ovario



de tipo seroso, mucinoso, endometroide y de células pequeñas (108).

El marcador sólo se detecta en plasma en un 2-5 % de sujetos sanos, 52-55 % de los cánceres de epitelio pavimentoso del cuello uterino (106,107,109,110,111) y cuello (110). En el cáncer de cuello uterino, la positividad aumenta con el estadio de la enfermedad. Existe una buena correlación entre el ascenso de la concentración y la progresión de la enfermedad, aunque la sensibilidad es mala en estadios precoces (82). Las tasas elevadas antes de la instauración de una terapéutica son indicativas de tumor no accesible a la histerectomía radical (112). Si esto último es posible y la exéresis es total, las tasas de marcador regresan a la normalidad en 3-5 días (113). Se ha informado de un aumento de su concentración tras la instauración de tratamiento radioterápico inicial (2000 rads), seguido de un descenso rápido después de la administración de la dosis total. Este fenómeno parece que está estrechamente relacionado con la desaparición de las células viables en las muestras de biopsia (111). Durante



el seguimiento de los pacientes, la elevación de las tasas plasmáticas pre de a los signos clínicos en más de un 70 % de los casos.

Las tasas de supervivencia a los dos años son más bajas cuando las tasas de TA-4 permanecen elevadas después del tratamiento, por lo que las tasas iniciales presentes antes del tratamiento no tienen mucho valor pronóstico (114).

. . . . .



CA - 50

El antígeno CA-50 se presenta bajo la forma de gangliósido en los tejidos y de glicoproteína sializada en los fluidos biológicos. Es similar al determinante del grupo sanguíneo Lewis. Se ha obtenido un anticuerpo monoclonal contra este antígeno mediante inmunización de ratones con una línea de células de adenocarcinoma colorectal (clo-205) y de membranas plasmáticas de una metástasis hepática de adenocarcinoma de colon. El anticuerpo C-50 obtenido es una IgM que reconoce el antígeno Lewis sializado con o sin fucosa (115), presente en los carcinomas colorectales y pancreáticos, así como en las metástasis hepáticas de estos cánceres (116). Este anticuerpo reconoce igualmente un determinante presente sobre el antígeno CA-19'9.

El antígeno CA-50 está ausente en los tumores no epiteliales y en los tejidos normales, pero sí en el páncreas normal (117). Su ausencia de la mucosa cólica normal descrita por ciertos autores (116), necesita confirmación pues el anticuerpo C-50 reconoce el CA-19'9, el cual



está presente en esta mucosa. El CA-50 se detecta, a concentraciones elevadas, en pacientes afectados de diversos tipos de neoplasias. Se han encontrado tasas elevadas en un cierto número de afecciones benignas esencialmente cirrosis hepáticas y enfermedades pancreáticas (118). Las tasas de marcador se encuentran elevadas en cerca del 50 % de pacientes con carcinoma colorectal localizado no metastásico; la positividad alcanza el 75 % en presencia de metástasis (117). En los cánceres de próstata, este marcador no detecta más del 13 % de enfermos con metástasis y poco menos en caso de tumor primario (68,119). Aproximadamente el 71 % de los pacientes con cáncer de páncreas presentan tasas plasmáticas elevadas, sin embargo la sensibilidad y especificidad de estas indicaciones son ligeramente inferiores a las del CA-19'9.

Por tanto, el CA-50 es un marcador muy poco específico para la localización tumoral. La experiencia clínica en las afecciones benignas y en el seguimiento de los tumores malignos es aún insuficiente para juzgar el eventual interés de su determinación sistemática en



un balance biológico, con excepción de los sujetos Lewis negativos en los cuales el CA-19'9 no se expresa.

. . . . .

CA - 125

El antígeno CA-125 está asociado a una glicoproteína de P.M. alto (superior a 200 KD). Se expresa a partir de la diferenciación del epitelio celómico. Se ha obtenido una Ig G1 de un híbrido (Os 125) de células esplénicas de ratón inmunizadas con una línea de células de cistoadenocarcinoma de ovario (OVCA 433). El anticuerpo monoclonal OC 125 obtenido reconoce específicamente un determinante antigénico presente en los tumores epiteliales del ovario y suero de estos pacientes. Los estudios inmunohistológicos y citoquímicos han demostrado la presencia de antígeno de CA-125 en más del 80 % de los tumores epiteliales no mucinosos del ovario, tumores serosos de células claras, endometrioides y de células indiferenciadas (121). El antígeno se ha localizado



en la superficie celular y muy escasamente en el citoplasma (113). Este antígeno se encuentra igualmente en la leche materna (122), cistoadenomas benignos de ovario y en las estructuras derivadas del epitelio celómico: derivados mullerianos, trompas de Falopio, amnios, epitelio umbilical, peritoneo, pleura, peridardio (123).

La especificidad del CA-125 es escasa (124). Se observan tasas superiores a 35 U/ml (unidades arbitrarias) en el primer trimestre del embarazo (125), en la endometriosis (126,127), en el periodo transitorio de la fase aguda de las afecciones hepatobiliares y pancreáticas benignas (128), y sobre todo en las cirrosis con un 86 % de positividades (129,130). El CA-125 es un marcador no específico de ascitis originada por cirrosis, procesos inflamatorios del peritoneo, cáncer de ovario, etc. (129). En patología cancerosa el CA-125 tiene un interés manifiesto para los tumores serosos de ovario: en los estadios III y IV con un nivel de 35 U/ml, la positividad está por término medio en el 85 % (125,131,132), y las tasas parecen estar correlacionadas con el tamaño tumoral (133);



sin embargo la especificidad en oncología es igualmente mala.

La ambigüedad que constituye la observación de tasas elevadas en ciertos tumores mucinosos se explicaría por el pequeño número de células de tipo seroso que estos tumores contendrían, y en ciertos casos por la extensión peritoneal con ascitis de los tumores (129).

El CA-125 no es, en ningún caso, un test de despistaje, considerando el límite en 220 U/ml; la probabilidad de cáncer de ovario es del 52 % (134).

Este marcador parece, por el contrario, un buen índice para el seguimiento del paciente; la correlación entre las tasas plasmáticas y el examen clínico es cercana al 90 %. Ciertos autores encuentran predictivo un doblaje o una disminución de la mitad de las tasas plasmáticas (135), así como la pendiente de su evolución, mientras otros consideran que una modificación del 50 % de las tasas es predictiva de la regresión tumoral en un 95 % de los casos (136).

Un aumento transitorio del CA-125 observado en el curso de la quimioterapia, es interpretado



como un reflejo de la lisis tumoral (133). En el 58 % de los casos, el aumento de CA-125 predice en 1 a 14 meses el diagnóstico clínico de la recidiva (133,137). El 90 % de las recidivas con diámetro superior a 2 cms. están asociadas con tasas elevadas (138). Los falsos positivos (tasas elevadas sin progresión de la enfermedad) se sitúan en el 11 % y los falsos negativos (ausencia de progresión de las tasas con progresión de la neoplasia) se sitúa por término medio en un 15 %.

La determinación de CA-125 es un elemento de evaluación de la respuesta a la cirugía y/o quimioterapia inicial de los estadios III y IV de los tumores serosos del ovario, así como una valiosa ayuda para la vigilancia de las remisiones y recidivas.

.....



2

ENZIMAS



E N Z I M A S

Una gran variedad de enzimas e isoenzimas están alteradas en los tumores y en los fluidos del cuerpo en los sujetos portadores de tumores. A menudo se nota una inversión hacia patrones isoenzimáticos fetales. Sólo o en combinación, estos cambios enzimáticos, ya sea con origen en el tumor o inducidos por la presencia de la lesión, se ha considerado raramente como patognomónicos de la lesión debido a su relativa especificidad; aunque el diagnóstico del cáncer haya sido establecido, las mediciones enzimáticas séricas pueden ofrecernos una valiosa contribución como batería de test para la monitorización del progreso del paciente. Si se utilizan enzimas séricas se debe tener cautela con la interpretación de la significación de los cambios de actividad ya que algunas que se escogen por su sensibilidad como monitoras de la presencia de tumor pueden ser extremadamente sensibles para otras enfermedades crónicas y de fase aguda, algunas de las cuales pueden desarrollarse mientras el paciente está bajo vigilancia. Se altera por tanto la



confianza de que el cambio en la actividad como indicador del cáncer es un parámetro en la batería de test. La elección de la enzima o batería de enzimas dependería de la naturaleza del tumor primario y del patrón de distribución de sus metástasis. Se debería, igualmente, hacer notar que la carga metastásica generalmente aumenta como un fenómeno en cascada, siguiendo el establecimiento de una metástasis en un órgano diana, tal como el hígado o el pulmón. Esto puede ayudar a explicar las grandes tasas de cambios, particularmente en aquellos test que tienden a reflejar la masa tumoral.

. . . . .



GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA

Es una enzima que cataliza la transferencia de grupos gamma glutamil péptidos a otros aminoácidos y péptidos que actúan como aceptores. La gamma-GT es una enzima ubicua, aunque los órganos más ricos son riñón, hígado, páncreas, bazo, etc.

Esta enzima tiene gran interés en el diagnóstico de las enfermedades del hígado, especialmente en la colestasis y también en las neoplasias primarias y metastásicas del hígado, hasta tal punto que puede utilizarse como test de screening (140), incluso en pacientes sin ictericia y con fosfatasa alcalina normal puede elevarse la actividad enzimática sérica.

. . . . .



BETA GLUCURONIDASA

Es una enzima que hidroliza numerosos ésteres B-L-glucuropirranurónidos alifáticos y aromáticos (141). Está presente en la mayoría de los tejidos siendo el hígado el de mayor actividad enzimática, de ahí que en las enfermedades de éste aumente la actividad sérica (140,143).

También se han señalado ascensos importantes en el suero de pacientes con enfermedades malignas, en la orina de los portadores de tumores renales y de las vías urinarias (144,145,146), en LCR en casos de tumores encefálicos, sobre todo en el glioma multiforme (147), en líquido pleural y peritoneal de índole neoplásica (143,148), y en fluido vaginal de neoplasias de útero y cervix (149,150).

. . . . .



FOSFATASA ALCALINA E ISOENZIMAS

La evaluación de la fosfatasa alcalina ocurre en dos grupos principales de cánceres, los que afectan al hígado y aquellos en los que pueden estar involucrados los huesos. Los hepatomas primarios y los tumores metastásicos de hígado, tienden a tener actividades de fosfatasa alcalina elevadas. El sarcoma osteogénico, especialmente el tipo osteoclástico, a menudo libera grandes cantidades de fosfatasa alcalina de origen óseo en la circulación, pero el condrosarcoma, sarcoma de Ewing y tumores de células gigantes pueden tener actividades de fosfatasa alcalina normales. Las metástasis óseas del cáncer de próstata y del cáncer de mama pueden estar asociadas a elevaciones séricas de fosfatasa alcalina. Las actividades más elevadas se ven frecuentemente en el cáncer de próstata.

Gran número de trabajos se han efectuado con isoenzimas placentarias de la fosfatasa alcalina como isoenzima Regan, como una ayuda potencial para monitorizar la terapia y el progreso de la enfermedad. Recientes estudios electroforéticos



han demostrado que esto consiste en una serie de fenotipos diferentes, de los cuales todos pueden estar en el suero de los pacientes cancerosos. Además se ha detectado una nueva isoenzima como producto del hepatocarcinoma. Estas isoenzimas están en el suero de aproximadamente un 12 % de pacientes con una gran variedad de tumores. Además en estudios recientes, se considera que las actividades elevadas están directamente relacionadas con la masa tumoral. NATHANSON y FISHMAN (151) indican que estas podrían servir como agente útil para juzgar la eficacia de la quimioterapia y/o cirugía en algunos casos de carcinoma de ovario, mama, colon, y páncreas, reflejando también en otros pacientes mediante la elevación de los títulos, la progresión de la enfermedad y la refractariedad a la terapia. Otros trabajos arrojan dudas sobre este papel, como en algunos tumores hematopoyéticos, BELLIVEAU (152) no pudo encontrar ninguna relación entre la isoenzima Regan y la actividad de la enfermedad. Consecuente podría parecer en vista de esto, que sólo una minoría de sujetos tienen niveles elevados de isoenzima Regan, y que su papel



en el seguimiento de la fase y monitorización de la enfermedad no está todavía determinado; se necesitan nuevos estudios para clarificar estos puntos antes de que se pueda recomendar para la práctica oncológica rutinaria.

. . . . .

FOSFATASA ALCALINA PLACENTARIA

Mediante diversos métodos electroforéticos, se pueden limitar tres isoenzimas de la fosfatasa alcalina, ósea, hepática e intestinal; durante la gestación se puede identificar una cuarta fracción de origen placentario.

En diversos tipos de tumores (ováricos, de cervix, etc.) se ha comprobado la existencia de este tipo de fosfatasa con las mismas propiedades físico-químicas y electroforéticas que la placentaria, por lo que se la considera fuera de la gestación, como un marcador tumoral.

(153,154)

. . . . .



FOSFATASA ACIDA Y PROSTATICA

La fosfatasa ácida (E.C. 3.1.3.2.) hidroliza los monoesteres ortofosfóricos a pH ácido sin formación intermedia de ácido fosfórico ni intervención de adenosín trifosfato.

KUTSCHER en 1935 demostró la actividad de esta enzima en varones y que su origen era la próstata, cuya actividad es cien veces más que la del hígado, hueso, riñón, etc. La importancia clínica de esta fosfatasa fue indicada en 1936 por GUTMAN, quien la encontró muy aumentada en el carcinoma de próstata, sobre todo cuando tiene metástasis óseas, y además que se influencia con la terapia hormonal (estrógenos), descendién-dola.

Las dos fuentes principales de fosfatasa ácida son la próstata y los hematíes. La de origen eritrocitaria se inhibe por el alcohol y, sobre todo, por el L-tartrato, lo que se utiliza clínicamente para determinar la fosfatasa ácida de origen prostático (fosfatasa prostática). Tanto la ácida total como la ácida prostática han sido los dos primeros marcadores enzimáticos



tumorales en el diagnóstico del carcinoma prostático (155,156,157), pero también se han encontrado actividades altas en el cáncer de pulmón (158,159), en el carcinoide rectal, leucemia linfoblástica (160).

. . . . .

LACTICO DESHIDROGENASA E ISOENZIMAS

La L-Lactata NADP-óxido-reductasa (E.C. 1.1.1.2.7.) cataliza la oxidación reversible de los ácidos L-alfa-hidroximonocarboxílicos próximos al lactato. Está presente en todos los tejidos humanos, interviniendo en la oxidación de la segunda por vía anaerobia.

Es una enzima muy inespecífica dada su ubicuidad, elevándose su actividad en la enfermedades hepáticas, musculares, infarto agudo de miocardio, anemia perniciosa, etc.

En las enfermedades malignas, HILL y LEVI comunicaron en 1954 por primera vez el ascenso de la actividad enzimática. En carcinomas de pulmón (161,162), gastrointestinal (163), etc., la



actividad está ascendida en el 50 % de los casos, proporción que aumenta en los casos de enfermedad metastásica y que asciende o incluso se normaliza tras la exéresis quirúrgica o mejoría tras quimio o radioterapia. También se han observado ascensos de la LDH en el cáncer testicular (164) (165), tumores ováricos (166) (167), melanomas (168), neuroblastomas (169), feocromocitomas (170). El estudio de las isoenzimas también es útil, así en el "oat-cell" aumenta la fracción 1 (171), en las leucemias linfoblásticas las fracciones 2 y 3.

En las leucemias se encuentran actividades altas tanto en las agudas (172) (173), como en las crónicas y también en linfomas Hodgkin (174) y no Hodgkin (175) (176), y tanto más cuanto más avanzado sea el estadio de la enfermedad o mayor grado de indiferenciación tenga la hemopatía. Incluso este ascenso se ha aportado como marcador precoz en la detección de linfomas (177).

. . . . .



LEUCINO AMINOPEPTIDASA (L.A.P.)

Se trata de una exopeptidasa que se encuentra en el jugo entérico donde fué identificada por LINDERSTROMLANG en 1929.

Se encuentra ampliamente repartida en el reino animal y vegetal y en diferentes fluidos biológicos humanos.

GOLDBERG (178) señaló en 1959 que la L.A.P. se encuentra anormalmente elevada en el carcinoma de páncreas, incluso antes de que aparezcan signos de colestasis. Estos datos fueron confirmados por HAMMOND (179) y HARKNESS (180), aunque posteriormente se comprobó que no es un test específico (181,182), hecho confirmado entre nosotros por RICC IRLES (183), quien demuestra que la actividad L.A.P. aumenta en hepatopatías y en afecciones benignas y malignas del componente bilio-pancreático.

. . . . .



ADENOSINA DEAMINASA

La adenosina deaminasa (adenosina aminohidroxilasa E.C. 3.5.4.4. ADA) cataliza la conversión de adenosina en hipoxantina.

Su interés clínico radica en que su déficit congénito se asocia a inmunodeficiencias y sobre todo en el adulto se está utilizando en el diagnóstico del derrame pleural y ascítico. Actividades elevadas se observan sobre todo en los de etiología tuberculosa.

En enfermedades hematológicas se han encontrado actividades altas en linfomas no Hodgkin, mielomas (184), leucemias linfoblásticas (185). El estudio citoquímico no evidencia correlaciones con la TdT (terminal desoxinucleotidil transferasa) (186).

. . . . .



INHIBIDOR DE LA TRIPSINA  
ASOCIADO A NEOPLASIAS (TATI)

A partir de estudios sobre péptidos en orina, en pacientes con cáncer de ovario, se ha identificado un péptido de 6.000 daltons, que aparece en concentraciones elevadas en orina de pacientes con cáncer ginecológico, fluido amniótico y en algunos extractos de tumores malignos (187). El péptido inhibe la tripsina bovina, de ahí su denominación. La determinación de la secuencia de aminoácidos sugiere que es idéntico al inhibidor de la tripsina de las secreciones pancreáticas (188).

HUNTALA (189) determinó la concentración de TATI mediante RIA en la orina de 148 pacientes con diferentes formas de cáncer ginecológico y en una población de referencia consistente en 98 pacientes con enfermedad ginecológica no maligna, y en 40 pacientes con enfermedades infecciosas o inflamatorias. En esta población de referencia, la concentración urinaria media fué de 22 microg./g de creatinina. Se observaron niveles elevados en orina en el 53 % de todos



los pacientes con cáncer ginecológico, un 63 % de estos con enfermedad activa y un 26 % en remisión clínica. El nivel más alto de TATI urinario (11000 microg./g. de creatinina) superó 200 veces el límite superior del rango de referencia. Los pacientes con cáncer de cervix tienen los niveles más frecuentemente altos. También se han encontrado niveles incrementados en diversas infecciones broncopulmonares y pancreatitis. Aunque el aumento de la excrección de TATI no es cáncer específico, la distinción entre enfermedad ginecológica benigna y maligna mediante niveles de TATI es mejor que la de otros marcadores tumorales, y el incremento de la excrección de TATI en pacientes con enfermedad activa puede ser importante para la comprensión de la biología del tumor.

. . . . .



5-HIDROXI-INDOL ACETICO

A comienzos del presente siglo, OBERNDORFER utilizó el término "carcinoide" para describir un grupo de tumores intestinales de desarrollo más benigno y lento que los carcinomas, y MASSON demostró en 1962 que derivaban de las células de Kultschitzky, y que tenían argentafinidad de ahí la denominación de argentafinomas.

LEMBECK en 1953 demostró que estos tumores secretaban 5-hidroxitriptofamina (hoy sabemos que pueden producir también histamina, kalicreína, etc.)

Estos tumores pueden localizarse en cualquier parte del organismo, predominando en tubo digestivo y sobre todo en el apéndice.

Las manifestaciones clínicas, crisis de "flusch", se producen cuando hay metástasis hepáticas. En los tumores carcinoides se sintetiza 5-hidroxitriptamina según los pasos siguientes: el triptófano es hidroxilado en posición 5 para formar 5-hidroxitriptofano, el cual por acción de una descarboxilasa, pasa a 5-hidroxitriptamina, que se elimina por orina en forma de ácido



5-hidroxi-indol acético (190).

. . . . .

5-NUCLEOTIDASA E ISOENZIMAS

El descubrimiento de la 5-nucleotidasa (5 nasa, 5 ribonucleótido fosfohidrolasa E.C. 3.1.3.5.) se atribuye a REIS en 1934. Durante las últimas décadas se han emprendido algunas investigaciones con objeto de analizar su actividad en los tejidos animales y humanos, así como para establecer su utilidad clínica. SCGWARTZ y BODANSKI (191) en 1965 fueron de los primeros en contribuir a tales estudios en pacientes neoplásicos. Determinaron los niveles séricos de 5-nucleotidasa en grupos control y diferentes tipos de neoplasias. Utilizaron un método basado sobre la inhibición de la 5-nucleotidasa por  $Ni^{++}$ . Obtuvieron ascenso de la actividad enzimática en pacientes con carcinoma metastásico de hígado, sin embargo no apareció una correlación clara de esta actividad enzimática y otros parámetros clínicos hepáticos. SMITH (192), un año más tarde, estudió las



actividades enzimáticas de 5-nucleotidasa en 11 pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma hepático. Sus datos sugieren que la sensibilidad de la enzima para la detección de las neoplasias hepáticas primarias o metastásicas en pacientes anictéricos es mayor que la fosfatasa alcalina. Este aparente incremento en la sensibilidad está relacionado con la mayor especificidad de esta enzima para la enfermedad hepatobiliar.

GOLDBERG (193), en un extenso repaso bibliográfico, concluye que dada la localización restringida de la 5 Nasa en la membrana plasmática de los canalículos biliares y en las células parenquimatosas centrolubulillares, la actividad 5 Nasa podría ser un marcador útil de ciertas formas de enfermedad hepática, en particular de aquellas que cursan con destrucción o proliferación de los ductos biliares e inflamación del árbol biliar, en especial del cáncer hepático.

REDDI (194), estudiando en el suero de pacientes con cáncer de mama la actividad enzimática 5 Nasa, observó actividades elevadas en todos los casos que tenían metástasis hepáticas.



El incremento de actividad, por tanto, se podría deber a estas células proliferantes o a las células hepáticas normales bajo algún estímulo tumoral.

En un estudio prospectivo de 2 años sobre un grupo de 258 pacientes con cáncer de mama (195) se analizó la presencia de 5 nucleótido fosfodiesterasa isoenzima V (5-NPD-V) como marcador tumoral de metástasis hepáticas, se confirmaron en 39 de 41 pacientes una predicción correcta de las metástasis hepáticas. De este grupo, 25 pacientes mostraron anomalías hepáticas mediante el scans a la vez que se hizo positivo el test 5-NPD-V (64 %). En 11 de 39 pacientes el test se hizo positivo antes que el scans hepático. En la mayoría de los pacientes los niveles de 5-NPD-V fluctuaron durante el seguimiento de positivos a negativos. En los dos años de estudio sólo 7 pacientes con enfermedad hepática no maligna tenían valores reiterativamente positivos (2,7 %).

Como indicador de metástasis hepáticas la 5-NPD-V es más específica que otros test de función hepática. También es importante recalcar que



14 pacientes recibieron quimioterapia muy precozmente, debido a que la atención se dirigió hacia el diagnóstico de metástasis hepáticas gracias a este test.

. . . . .

RIBONUCLEASA

Es una enzima que despolimeriza el RNA en oligonucleótidos y mononucleótidos.

Se encuentra en abundancia en tejidos en crecimiento, aunque es una enzima muy ubicua, el órgano más rico es el páncreas y también los leucocitos.

Se sabe que la actividad sérica de los pacientes con neoplasias está aumentada, utilizándose en el diagnóstico del carcinoma de páncreas (196,197,198), y otros tumores epiteliales (199,200,201). También en algunas hemopatías como el mieloma múltiple (202), en las que incluso se han propuesto como criterio pronóstico.

. . . . .



AMILASA

La amilasa humana es una alfa-amilasa (E.C. 3.2.1.1.) capaz de desdoblar moléculas de maltosa a glucosa.

La dosificación de amilasa sérica o urinaria es el parámetro bioquímico fundamental en el diagnóstico de las enfermedades agudas del páncreas, aunque su ascenso puede ocurrir en otras muchas situaciones como es la perforación gástrica, rotura de trompas por embarazo ectópico, infarto intestinal, parotiditis aguda, etc. Se distinguen dos isoenzimas: la P (pancreática) y la S (salivar). En tumores pulmonares (203, 204, 205, 206, 207, 208), se han descrito hiperamilasemias y menos frecuentemente en tumores gástricos (209), ováricos (210, 211) etc., amilasa que tiene la migración y características del tipo S.

.....



ELASTASA

La elastasa es una enzima que hidroliza la elastina. Se la considera como un mediador de las pancreatitis aguda necrótico-hemorrágica, enfisema pulmonar y arteroesclerosis.

La fuente principal de esta enzima es el páncreas y fuera de él, los leucocitos, plaquetas y válvula aórtica.

La actividad elastasa está aumentada en las pancreatitis agudas graves y últimamente se ha demostrado que es un buen marcador para el diagnóstico del cáncer de páncreas (212,213,214) con alta sensibilidad y especificidad. Similar comportamiento tienen los inhibidores de la elastasa (215).

. . . . .



DESOXIRIBONUCLEASAS

Su denominación según la U.I.B. es la de dexosiribonucleato ribonucleotidohidroxilasa de la que se distinguen dos isoenzimas: la I DRN-asa neutra y la DRN-asa II, que actúa a pH ácido (216).

Son enzimas que abundan en los tejidos con gran actividad mitótica. Su interés clínico se centra en el diagnóstico de las enfermedades del hígado, del páncreas y sobre todo en las neoplasias (217,218) y hemopatías malignas. Dada la gran actividad mitótica que se observa en estas enfermedades, incluso en estas últimas se han propuesto como test para la monitorización de la respuesta terapéutica (219).

. . . . .



GLUTATION - S -- TRANSFERASAS

Son un grupo de enzimas que catalizan la adición nucleofílica del glutation a diversos componentes: bilirrubina, ácidos biliares, hormonas, medicamentos, etc.

Según sus propiedades físico-químicas, inmunológicas, estructurales, enzimáticas, se distinguen tres clases: "alfa", "mu" y "pi". Las dos primeras predominan en el hígado y la "pi" en el riñón, placenta e hígado fetal.

Diversos estudios han demostrado que la clase "pi" es un buen marcador en tumores gastro-intestinales y hepáticos (220); elevación de la actividad sérica se presenta en el 50-77 % de este tipo de tumores.

. . . . .



ENOLASA NEURONO ESPECIFICA

La 2-fosfo-glicerato hidrolasa es una enzima distribuída extensamente en tejidos de mamíferos. En el cerebro se han descrito tres isoenzimas formadas por la combinación de dos subunidades, alfa y beta.

En los tumores del sistema nervioso, la enolasa tiene gran actividad lística, hecho que se ha aprovechado en el diagnóstico de glioblastomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, etc. También aumenta la actividad en los tumores neuroendocrinos y del sistema APUD (221,222,223).

. . . . .

ARILESTERASAS E ISOENZIMAS

Son enzimas que ejercen un efecto catalítico hidrolizante del enlace ester formado por ácidos orgánicos con los alcoholes aromáticos (carboxil-ester-hidrolasas).

Sus funciones, aunque no bien conocidas, están en relación con el transporte de ácidos grasos



de cadena larga.

La actividad arilesterasa tiene valor diagnóstico en las hepatitis agudas y cirrosis hepáticas. LIEN-INJO (224) ha estudiado las isoenzimas encontrando patrones característicos en el hepatocarcinoma; en el suero aparece una banda catódica adicional.

. . . . .

#### PROLYL HIDROXILASA

La enzima prolyl hidroxilasa juega un importante y esencial papel en la biosíntesis del colágeno. Se sabe que está presente en cantidades elevadas en el 50-70% de los pacientes con carcinoma hepatocelular, por lo que su uso combinado con la AFP podría servir para la identificación de todos los pacientes con carcinoma hepatocelular. Los estudios experimentales han demostrado que las actividades de la prolyl hidroxilasa se elevan precozmente en la fase premaligna, dando a su ensayo un valor potencial para la detección de tales tumores en la población



de alto riesgo.

Recientemente se ha identificado por métodos inmunohistoquímicos prolyl-hidroxilasa en las células malignas de carcinomas de mama.

. . . . .

SIALYLTRANSFERASAS

Está bien establecido que algunos cambios de la superficie celular son demostrativos de la transformación de las células cancerosas. Uno de ellos incluye la superficie glicoproteica, la cual tiene grandes cantidades de ácido siálico. Recientemente BOSSMAN y HALL (225) demostraron actividades elevadas de sialyltransferasas en carcinomas de mama y colon humanos, en comparación con los tejidos en condiciones normales. KESSEL y ALLEN (226) han medido las actividades plasmáticas de sialyltransferasa, encontrándolas elevadas en un gran número de neoplasias de mama, pulmón, colon y en leucemias. En estos pacientes, es presumible que tal incremento tenga un origen tumoral. Normalmente la sialyl-



transferasa plasmática tiene su origen en el hígado, por lo que se podrían esperar actividades altas en algunas alteraciones hepáticas. También se ha detectado en la artritis reumatoidea. Algunos de los pacientes estudiados por KESSEL y HALLEN (226), tenían tumores pequeños con actividades elevadas, por encima de aquellas detectadas en las enfermedades inflamatorias. Esto no predice que pueda haber relación entre la actividad plasmática y la masa tumoral; después de la cirugía del tumor desciende la actividad plasmática.

. . . . .

GALACTOSILTRANSFERASA E ISOENZIMAS

La significación de la galactosiltransferasa como marcador tumoral ha quedado establecida por diferentes autores al encontrar niveles séricos elevados en varios tumores sólidos. Utilizando un inmunolectroenfoque de alta resolución para separar la galactosiltransferasa sérica, DAVEY (227), demostró que 30 de 38



(79 %) pacientes con tumores sólidos mostraban alteraciones cuantitativas en sus perfiles séricos de actividad galactosiltransferasa, aún cuando sólo un 26 % tenían niveles séricos elevados de enzima. En otros estudios posteriores algunos investigadores arrojaron la posibilidad de que fuera el hígado la fuente adicional de galactosiltransferasa. IP y DAO (228) encontraron niveles aumentados en hígado y en el suero de ratas con tumores localizados de mama. QUIAN (229) ha informado que pacientes con hepatoma primario o metástasis hepáticas tenían dos formas séricas de galactosiltransferasa distintas, a diferencia de las tres formas encontradas en los sujetos sanos controles y en los pacientes con enfermedades benignas del hígado; esto indicaría que el hígado podría ser la causa de la alteración de los patrones de actividad de la galactosiltransferasa sérica. En un último informe, DAVEY (227), determinó los niveles de actividad sobre un grupo de 220 enfermos afectos de tumores sólidos, obteniendo una proporción muy significativa de valores elevados en el grupo con enfermedad metastásica (43



%) mientras que en el grupo con enfermedad localizada fué del 16 %. La galactosiltransferasa se encontraba elevada en el 69 % de pacientes con hígado metastásico, en comparación con un 32 % en pacientes con enfermedad metastásica no hepática, y su diferencia también fue significativa.

. . . . .

ORNITIN DECARBOXILASA

La ornitín decarboxilasa (E.C. 4.1.1.1.7.) es una enzima que cataliza la conversión de ornitina en putrescina.

Es una enzima de vida media muy corta y su actividad refleja los cambios intracelulares de poliaminas.

Diversos estudios han confirmado que la actividad hística de esta enzima en los tejidos neoplásicos es de 100-200 veces mayor que en los normales (230,231).

. . . . .



GLIOXALASA

Es una enzima que cataliza la conversión reversible de metilglyosa y sus derivados en ácido láctico. Está distribuída extensamente tanto en el reino animal como vegetal y en la especie humana es muy ubícua, participando en la regulación del crecimiento y multiplicación celulares, de ahí su importancia en el diagnóstico de los tumores (232), incluso se ha señalado el gran valor que tiene en el diagnóstico de tumores experimentales, como los desencadenados por la irradiación y en el control de las remisiones y recidivas neoplásicas.

. . . . .



FOSFOHEXOSA ISOMERASA (PHI)

En 1954, BODANSKI (233,234), observó que la fosfohexosa isomerasa, enzima que media la conversión reversible de la glucosa 6-fosfato en fructosa-6-fosfato, se encontraba presente con actividades cuantificables en el suero de los sujetos normales. También notificó valores anormalmente altos en una mayoría de pacientes con metástasis de cáncer de mama y prostático (235). Demostró que los cambios de actividad enzimática reflejan los cambios de crecimiento del tumor, espontáneos o inducidos por el tratamiento. En un estudio posterior con MYERS (236), BODANSKI encontró que los niveles de PHI son más fiables a este respecto que los niveles de calcio urinario.

GRIFFITH (237) estudió los valores de actividad sérica de la PHI en una miscelánea de pacientes cancerosos y no cancerosos, observando que en el segundo grupo sólo los pacientes con obstrucción biliar y hepatitis viral muestran actividades altas. En pacientes con carcinoma de mama, el 80 % mostraron ascensos de la actividad



PHI, y estos en relación con el crecimiento o regresión del tumor; sin embargo, en otros tipos de neoplasias, las actividades estuvieron relacionadas con la extensión hepática y/o esquelética de las metástasis.

MELZI D'ERIL (238), utilizando un método espectrofotométrico determinó la actividad de esta enzima en pacientes con cáncer de pulmón y en una miscelánea de diversas neoplasias que incluían el carcinoma prostático y de mama. La actividad media estuvo por encima de la normalidad en ambos grupos, lo que indujo a estos investigadores a estudiar la especificidad del test PHI, concluyendo los siguientes puntos:

- 1) Como test negativo, muy bajo valor predictivo.
- 2) Como test positivo el valor predictivo no es alto.
- 3) La progresión del cáncer de pulmón no estuvo acompañada de un incremento en la concentración de la enzima. Por tanto, los resultados del test, cuando se utilizan sin otra información, no son útiles para el diagnóstico o monitorización del cáncer de pulmón. No están de acuerdo con las anteriores calificaciones del test, según su experiencia, sólo tiene



una buena sensibilidad y baja especificidad.

.....

TIMIDIN KINASA

Es una enzima que cataliza la fosforilación de la deoxitimidina a monofosfato de deoxitimidina precursor esencial de la DNA timina.

Esta enzima está presente en el citosol de las células humanas. Actividades elevadas se han observado en pacientes con diferentes enfermedades malignas, leucemia mieloblástica y linfoblástica, leucemia mieloide y linfoide crónica, linfoma no Hokgkin, "oat-cell", etc. (239,240).

.....



CREATIN KINASA MITOCONDRIAL

La creatin kinasa (creatin-N-fosfotransferasa E.C.2.7.3.2.) es una enzima descrita por LOHMAN que cataliza la transferencia reversible de fosfato (fosfato de creatina adenosina-5-difosfato= creatina adenosina-5-trifosfato).

Se han separado tres isoenzimas: MM o muscular, MB o mitocondrial y AA o nerviosa. La creatin kinasa mitocondrial es una isoenzima de migración muscular (MM), aunque con propiedades físico-químicas y de estabilidad al calor, diferentes. Estudios de KANEMITSU (241) demuestran que la mayoría de los enfermos con neoplasias gástrica, hepática, pulmonar y mamaria, tenían la CKm elevada, sin que hubiera ascenso de la CK total, indicando que se trata de un nuevo marcador tumoral.

. . . . .



LISOZIMA (MURAMIDASA)

La lisozima (N-acetil-muramil-hidrolasa) es una enzima de PM bajo (14.000) descubierta por FLEMING en la lágrima y saliva, y que tiene la propiedad de lisar determinadas lactasas, de ahí su importancia en la defensa antibacteriana. Se produce en las células mieloides y sobre todo en el sistema mononuclear-macrofágico, de ahí que su determinación tenga gran interés en las enfermedades hematológicas, especialmente síndromes mieloproliferativos, leucemia monocítica (242), y en la evaluación de la respuesta inmunológica del huésped frente a los tumores (243,244, 245,246).

También tiene interés su estudio en la evaluación pronóstica de la enfermedad de Hodgkin (247,248), mieloma múltiple (249).

. . . . .



ALDOLASA E ISOENZIMAS

La aldolasa (cetosa-1-fosfato-aldehído liasa) (E.C. 4.1.2.7.), es una enzima descrita por MEYERHOF y LOHMANN en 1934 en los extractos de músculo de conejo.

Es una enzima que cataliza la reacción de la fructosa-1-6-fosfato a dihidroxiacetona y gliceraldehído-3-fosfato.

Numerosos estudios han demostrado que la actividad aldolasa aumenta en las neoplasias malignas, aunque también asciende en las enfermedades hepáticas, musculares y en el infarto agudo de miocardio.

Actualmente se conocen tres enzimas de la aldolasa:

A: tipo muscular

B: tipo hepático

C: tipo nervioso

La aldolasa B es la que predomina en el hígado y en el suero de adultos normales. En los tumores malignos hay cambios del espectro isoenzimático, descendiendo la isoenzima B (250), aumentando las aldolasas predominantemente fetales A y C (251).

. . . . .



HIDROXIPROLINA URINARIA

Casi todo el colágeno del cuerpo es un constituyente del tejido conectivo, dos tercios del cual se encuentra en el esqueleto. Los estudios de su metabolismo han demostrado que la excreción urinaria de hidroxiprolina (HPU) está relacionada con el turnover de la matriz del hueso. Por tanto, la excreción de HPU está elevada en las enfermedades óseas, donde hay un turnover incrementado, como son algunas enfermedades endocrinas, enfermedad reumática y cáncer óseo metastásico.

GUZZO y cols. (252) observaron que la excreción de hidroxiprolina urinaria se incrementa no sólo en las metástasis óseas, sino también en las de los tejidos blandos; sin embargo, si expresamos el rendimiento de la hidroxiprolina como proporción HPU/creatinina se limitan estos valores elevados en pacientes con metástasis óseas. CUSHIERI y FELGATE (253) han encontrado hallazgos similares. La hidroxiprolina urinaria está elevada en la mayoría de los pacientes con metástasis manifiestas, independientemente



del tipo de tumor primario.

De gran interés e importancia potencial clínica, es la observación de que la tasa elevada de HPU/creatinina puede existir antes del desarrollo manifiesto de metástasis óseas secundarias determinadas clínica, radiológicamente o por gammagrafía ósea.

Los estudios de seguimiento secuenciales han demostrado que los niveles elevados se pueden observar nueve meses antes de que otras técnicas demuestren su presencia. Igualmente, cuando los valores quedan dentro de los límites normales, es raro, pero no desconocido, para las metástasis óseas en desarrollo. Podríamos recordar, sin embargo, que niveles elevados de HPU/creatinina pueden observarse en cientos de enfermos -e.g. en el cáncer de pulmón en ausencia de otras alteraciones óseas y no es por tanto patognomónico de la enfermedad secundaria ósea.

Diversos autores han examinado el valor de la proporción HPU/creatinina, en relación con parámetros bioquímicos tales como los niveles séricos de fosfatasa alcalina y calcio urinario, y encontraron que es significativamente mejor



y probablemente más sensible índice de metástasis óseas.

La proporción HPU/creatinina tiene también valor, evaluando la eficacia de la quimioterapia y determinaciones endocrinas para el control de la metástasis óseas establecidas. Un descenso de la proporción, indicando eficacia terapéutica, se puede ver 8-10 semanas antes de otros índices de regresión tumoral. Por otra parte, se puede ver una tasa elevada, indicando deterioro de la enfermedad alrededor de 26 semanas antes de que hubiera otra evidencia de una inadecuada respuesta terapéutica. Por tanto, utilizando este índice puede ser posible en el futuro ajustar la terapia, su tipo y/o cantidad con mejores resultados. Esto puede ser más importante si los ensayos secuenciales de la relación HPU/creatinina se llevan a cabo fuera del tiempo del diagnóstico inicial primario, como los títulos urinarios capacitan para un tratamiento precoz en ausencia de enfermedad manifiesta así como los cambios precoces si la terapéutica inadecuada se refleja sobre esta base bioquímica.

. . . . .



HISTAMINASA

Aunque la existencia de la enzima histaminasa se conoce desde 1929, su papel biológico todavía es desconocido. Solamente en el embarazo se ha estudiado con detalle la actividad enzimática de la histaminasa, la cual muestra un progresivo aumento en suero durante los seis primeros meses de gestación. BAYLIN (254) ha desarrollado un nuevo método para la determinación de la actividad histaminasa. Durante el embarazo ha demostrado que es detectable entre el noveno a los 28 días después de la ovulación. Así mismo encontró actividad sérica elevada en pacientes con metástasis de carcinoma medular de tiroides y en piezas de tejidos de este tumor (255). El ascenso de la actividad enzimática parece ser específica para la histaminasa, ya que la actividad de otras amino-oxidasas no se encuentra aumentada en suero o tejidos. También se demostró una inhibición irreversible de la actividad histaminasa mediante la administración de sulfato de aminoguanidina en suero y tejidos (256). Posteriormente éste mismo



autor ha demostrado que la actividad histaminasa disminuye tras la resección total de la carga tumoral, y que estos niveles permanecieron altos o normales en pacientes con metástasis ocultas. En los pacientes metastásicos, los niveles más altos correspondían con las metástasis de pulmón.

En carcinomas de pulmón tipo oat-cell, se ha demostrado un 32 % de pacientes con histaminasa sérica elevada, al igual que en tejidos tumorales en 4 de 5 casos autopsiados (257). Sin embargo, dichos niveles no se pueden considerar un reflejo de la carga tumoral (258).

ETTINGER (259) ha demostrado mediante técnicas inmunohistoquímicas que las células tumorales son la fuente de la actividad histaminasa elevada, que se observa en el 60 % de los líquidos ascíticos de pacientes con carcinoma de ovario, y que las actividades hísticas y del líquido ascítico están correlacionadas.

. . . . .



DES-GAMMA-CARBOXI-PROTOMBINA

La alfa-fetoproteína está considerada como el marcador tumoral más fiable para el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC). Sin embargo, recientemente, se ha notificado que la AFP sérica está elevada cuando el CHC es pequeño, y que aproximadamente el 50 % de todos los CHC tienen niveles bajos de AFP. En 1984 LIEBMAN (260) determinó los niveles de un precursor de la protombina circulante, una proteína inducida por la ausencia de vitamina K o antagonista Li, abreviada generalmente se la denomina como PIVKA-II o des-gamma-carboxi protombina (DCP). Este autor encontró niveles notablemente elevados de DCP en la mayoría de pacientes con CHC.

FUJIYAMA (261) determinó mediante enzimo-inmunoensayo (E-1023) que utiliza un anticuerpo monoclonal anti-DCP, los niveles de DCP en 514 pacientes. De 120 pacientes con CHC, 76 (63 %) tenían niveles anormalmente superiores a 0'1 unidades arbitrarias (AU/ml) y 58 (48 %), mostraron niveles mayores de 0'3 AU/ml. Cuando un nivel mínimo para el diagnóstico se estableció en 0'3 AU/ml,



los casos falsos positivos para el CHC fueron virtualmente eliminados. En algunos pacientes con CHC, los niveles plasmáticos de CHC se normalizaron tras la resección quirúrgica del tumor, sin embargo, algunos se elevaron más tarde con la recurrencia del tumor. La sensibilidad de la DCP para el diagnóstico y monitorización del CHC se incrementó mediante determinaciones seriadas y simultáneas de AFP, ya que los niveles altos de AFP se observan más a menudo en los casos de CHC con producción baja de AFP. Los niveles plasmáticos de DCP no están relacionados con las concentraciones de vitamina K sérica. De hecho, en algunos pacientes, la administración de vitamina K sólo produjo una moderada reducción de los niveles de DCP. Estos resultados nos sugieren que la DCP está sintetizada por las células del hepatoma (262).

. . . . .



HORMONAS GASTROINTESTINALES



GLUCAGON

El glucagón es un polipéptido de 29 aminoácidos que se sintetiza a nivel de las células alfa de los islotes pancreáticos.

Los tumores de las células alfa, el glucagonoma pancreático, secreta grandes cantidades de esta hormona. siendo diagnósticos los niveles mayores de 1000 pg/ml, que representan de 5 a 10 veces el nivel normal.

También se han descrito casos de tumores extra-pancreáticos que cursan con niveles altos de glucagón, así UNGER (266) lo detecta en las metástasis broncogénicas, a niveles más bajos. GLEESON (267) y PAVELIC (268) lo detectan en tumores renales.

. . . . .



G A S T R I N A

La gastrina es una hormona gastrointestinal secretada fundamentalmente por las células G de las glándulas antrales, y en menor cuantía por el duodeno y pancreas. La gastrina es un polipéptido del cual se han descrito dos formas, la gastrina I y la II, según la tirosina de la posición 12 se halle (gastrina II) o no (gastrina I) sulfatada. La introducción de técnicas radioinmunológicas y cromatográficas ha permitido distinguir varias gastrinas de longitud diferente, así tenemos la G-17 o minigastрина formada por los últimos 14 aminoácidos de la gastrina normal y la G-34, que se desdobra bajo la acción de la tripsina en G-17 y otros aminoácidos. El antro pilórico secreta sobre todo G-17 (VM 3-8 minutos) mientras que el duodeno secreta en su mayoría G-34 (VM = 15 minutos).

Las células pancreáticas, en condiciones normales, no secretan gastrina, pero ciertas células neuroendocrinas de los islotes de Langerhans pueden hacerlo en condiciones patológicas,



principalmente cuando se desarrollo un tumor de estas células, el gastrinoma pancreático, que representa el 85 % de los gastrinomas, 13 % son duodenales y 1 % asientan estómago, yeyuno y árbol biliar (263).

La determinación sérica de la gastrina en ayunas es un excelente indicador diagnóstico de estos tumores, siendo diagnósticas cifras mayores de 1000 pg/ml o un pico de 200 pg/ml, tras inyección de secretina sobre la media basal en el Zollinger-Ellison. Aunque como indicador de extensión de la enfermedad, su utilidad no está muy extendida, el aumento de la relación gastrina G-17/G-34 en suero indica la presencia de metástasis hepáticas con liberación directa de G-17 en las venas hepáticas y con ello a la circulación sistémica (264,265).

. . . . .



S O M A T O S T A T I N A

La somatostatina, un tetradecapéptido descubierto en 1973 (269) y localizado en las células D insulares pancreáticas en 1975 (270). Tiene efectos supresores bien caracterizados sobre la TSH, GH, insulina, glucagón, gastrina, pepsina, secretina y secreción pancreática exocrina, así como efectos depresores sobre la motilidad intestinal y vesicular (271).

Menos de 4 años después del descubrimiento de la hormona se detectaron tumores malignos insulares con alto contenido en somatostatina; accidentalmente durante la colecistectomía. Se pueden detectar dos formas moleculares, una la auténtica somatostatina de PM = 1600 y otra con un peso aparente de 10.000-15.000, y que probablemente es un precursor de la somatostatina sérica, y con ello un diagnóstico más precoz de estos raros tumores.

. . . . .



POLYPEPTIDO PANCREATICO (PP)

Este polipéptido ha sido aislado y caracterizado independientemente por dos autores CHANCE (273) y KIMMEL (274). El PP se localiza casi exclusivamente en los gránulos secretorios de un tipo específico de células endocrinas del páncreas. La función fisiológica exacta no se conoce, pero se sugiere que es un inhibidor tanto de enzimas pancreáticas como de la producción de ácidos biliares a concentraciones fisiológicas (275).

POLAK (276) ha sugerido que el PP puede utilizarse como marcador general de diversos tumores endocrinos del páncreas. Otros trabajos han confirmado la coincidencia de concentraciones elevadas de PP, tanto en sangre como en extractos de tejido tumoral de tumores endocrinos funcionantes del páncreas (gastrinoma, insulinoma, VIPoma, glucagonoma, carcinoide) (277,278). Por lo que se concluye su posible utilidad como marcador útil para localizar los tumores endocrinos en el páncreas (276).

.....



K A T A C A L C I N A

La Katalcalcina está situada en el C-terminal de la molécula de procalcitonina (precursor de la calcitonina).

Tiene un PM de 2600 daltons y está formada por 21 aminoácidos.

Recientes investigaciones, mediante radioinmunoensayo, han demostrado que se encuentra elevada en el carcinoma medular de tiroides, y que su concentración aumenta tras la infusión de calcio y de prostaglandinas, lo que también puede aprovecharse como test diagnóstico (279).

.....



C A L C I T O N I N A

COPP (280) en 1962 observó que la perfusión del complejo tiroides-paratiroides del perro, con sangre rica en calcio, liberaba una substancia hipocalcemiante a la que denominó calcitonina, porque parecía estar en íntima relación con la regulación del calcio de los líquidos corporales.

La hormona fue aislada por HIRSCH y cols. (281) en el tiroides de la rata y del cerdo, y en el carcinoma medular del tiroides por RINIKER (282).

Se sintetiza en las células parafoliculares (células C). Actualmente se conoce su estructura y se ha conseguido su síntesis.

Se ha señalado que es un buen marcador en el cáncer de mama y broncogénico (283,284,285).

. . . . .



V A R I O S



ACIDO SIALICO

El ácido siálico o N-acetil neuramínico es el residuo terminal de los hidratos de carbono de gran número de glicoproteínas y glicolípidos. Las membranas de las células neoplásicas tienen una aumentada concentración de este ácido, que puede desprenderse, aumentando en suero. Interviene en el crecimiento, antigenicidad, adhesividad, etc. de las células.

Elevaciones séricas se han comprobado en numerosos tipos de neoplasias, incluso se ha señalado cierta correlación con la masa tumoral de algunas neoplasias, sobre todo en el cáncer de mama, melanoma y linfomas.

Recientemente FELIU (43) indica que es un marcador con baja especificidad.

. . . . .



HEMOGLOBINA FETAL

En el adulto normal la hemoglobina es casi toda del tipo A-1 (97'5 %) y una pequeña proporción A-2 (2' 5 %); hay una rara condición de tipo benigno en la cual hay hemomglobina fetal (HbF) en edad adulta (fuera de la gestación) se denomina persistencia hereditaria de HbF, que se ha descrito sobre todo en la raza negra y en griegos, y de la que existe una variante homocigota y otra heterocigota. El cuadro clínico hematológico es similar al de la talasemia beta.

Fuera de esta situación la HbF se detecta en algunos tipos de tumores sólidos (oat-cell, hipernefoma, etc.) y hemopatías malignas (leucemia mieloblástica, leucemia mieloide crónica, mieloesclerosis, etc.) y en aplasias medulares preleucóticas.

La aparición de HbF se interpreta como una retrodiferenciación a estado embrionario con síntesis de cadenas de la HbF (42).

. . . . .



ACIDO VANIL MANDELICO

Las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina, etc.) son derivados fenólicos dihidroxilados, que se sintetizan en el encéfalo, terminaciones nerviosas simpáticas y tejidos cromafines (médula suprarrenal, órgano de Zuckerkandl, etc.) a expensas del aminoácido L-tirosina de la dieta o de la hidroxilación de la fenilalanina.

El tumor cromafín por excelencia es el feocromocitoma, que se localiza habitualmente en las suprarrenales, raras veces en otras localizaciones (vejiga, etc.), cursando con hipertensión arterial (paroxística, mantenida o mantenida con crisis hipertensivas) (286).

El diagnóstico sindrómico se realiza por la determinación de las catecolaminas y sobre todo de sus metabolitos urinarios, especialmente el ácido vanilmandélico en orina acidulada recogida durante 24 horas.

. . . . .



P O L I A M I N A S

Las poliaminas son sustancias biológicas ubicuas, que aunque conocidas desde hace treinta años, su interés ha aumentado desde que se sabe que intervienen en los procesos de multiplicación celular.

Las principales poliaminas son:

- Putrescina
- Espermidina
- Espermina

Se sintetizan a partir de tres aminoácidos: arginina, ornitina y metionina, con intervención de enzimas tipo descarboxilasas y sintetetas. Intervienen presumiblemente en la estabilización de las hélices de ARN y ADN.

En los últimos años, su interés ha aumentado al demostrarse su ascenso en diversos tipos de tumores, así en el carcinoma de mama (287) (288), linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, leucemia mieloide (289), etc. Incluso se ha señalado por estos mismos autores su importancia en el diagnóstico del estadio evolutivo y de la efectividad terapéutica.



ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

El virus de Epstein-Barr (E-B) entra dentro del grupo de los virus herpéticos y, desde los estudios de los autores que le han dado el nombre, sabemos que es el agente etiológico de determinadas enfermedades pseudo y tumorales, así:

- Mononucleosis infecciosa
- Linfoma de Burkitt
- Carcinoma nasofaríngeo

Aunque el virus puede ser aislado y cultivado su estudio en clínica, se basa en la demostración de diversos tipos de anticuerpos, así:

- Ac. heterologos (Reacción de Paul-Bunnell)
- Ac. anti-E-B
- Diversos iso, hetero y auto-anticuerpos

. . . . .



MARCADORES CELULARES

Son aquellos que sólo (a veces también en sangre) pueden ser demostrados en la misma célula tumoral (inmunofluorescencia, histoquímica, etc.).

Los más importantes son:

1) Marcadores de las células mieloides:

-Peroxidasas

-Negro Sudán

-PAS

-Esterasa :

-NASA: ASD acetato

-NASA: Fluoruro sódico

-Alfa Naftil Acetato

-Muramidasa (lisozima)

-Fosfatasa ácida

-Terminal desoxinucleotidil transferasa  
(tdT)

Según ello las leucemias mieloides agudas se clasifican (290).



	<u>M-1</u>	<u>M-2</u>	<u>M-3</u>	<u>M-4</u>	<u>M-5</u>	<u>M-6</u>
-Peroxidasa	+	++	++	++	-/+	+
-Negro Sudán	+	++	++	++	-/+	+
-NASA-fluorulo						
Na.	-	-	-	+	++	-
-Lisozima	-	-	-	+/++	+/++	-

2) Marcadores de células linfoides:

El origen de las células T y B no es bien conocido. Al parecer provienen de una misma célula primitiva o célula "nula" desprovista de los caracteres antigénicos de los LT y LB; por acción del timo y de los órganos equivalentes de la bursa se modulan y diferencian a LT y LB. Los principales marcadores son:

	<u>LT</u>	<u>LB</u>	<u>M</u>
-Rosetas E (rosetas espontáneas con los hematíes de carnero)	+	-	-
-Ig S (inmunoglobulina de superficie)	-	+	-
-Receptores para el complemento	-	+	+
-Receptores para la Fc de la Ig G	-	+	+

.....



M E L A N U R I A

En los melanomas en fase avanzada se excreta melanina por la orina, test que es muy específico, aunque carece de interés para evaluar la extensión y/o la aparición de metástasis tras la cirugía (294).

.....

C O B R E

El cobre es un oligoelemento que se comporta como reactante biológico, elevándose en diferentes infecciones, conectivopatías, neoplasias, etc. Diversos estudios han denunciado que la cupremia se eleva en neoplasias (291) (292), siendo constantes en la enfermedad de Hodgkin en fase activa, normalizándose tras la remisión (293).

.....



P R O T E I N A S



ALFA-1-FETOPROTEINA (AFP)

Es una proteína descubierta por PEDERSEN (1944) en el suero fetal de terneras, denominándola "fetuína": BERGSTRAND y CZARD (1959) la describieron en el suero de fetos humanos, pero su importancia clínica se inició con su demostración en ratas con carcinoma hepatocelular inducido químicamente y en el hepatoma humano (6).

Se trata de una alfa-1-globulina del tipo de las glicoproteínas, y cuyo contenido en hidratos de carbono es del 2-3 por 100.

PM: 70.000 daltons.

Constante de sedimentación: 5 S.

Vida media: 1-9 días.

La síntesis fetal se inicia en el saco vitelino y posteriormente en el hígado y, en pequeñas cantidades, en el resto del tubo digestivo; se encuentra en importantes concentraciones durante la vida fetal, alcanzando su acmé hacia las 12-14 semanas (300-400 mg/100 ml) a partir de las cuales comienza a descender hasta el parto, siendo entonces los niveles de 3-20 mg/100 ml, detectables aún por procedimientos



simples (electroforesia): los niveles del adulto se adquieren hacia el 2º año de la vida (6,5 ng/ml), la síntesis en el adulto normal se realiza en el hígado y en los restos del saco vitelino, y en condiciones patológicas, sobre todo en el hepatoma, algunas hepatopatías con signos importantes de regeneración y en tumores embionarios. WALDENSTROM cree que esta proteína fetal deprimida en la edad adulta, puede ser "dereprimida" en los tejidos tumorales y, por tanto, considerarse como un fenómeno o enfermedad por "derepresión".

Funciones biológicas:

- A) Al parecer se comporta como una "albumina fetal".
- B) Proteína "binding" de ciertas hormonas estrogénicas, como estrona y estradiol (no para estriol ni progesterona, testosterona ni corticoides); ello le confiere un papel "modulador" y protector frente a la inundación hormonal que sufre el feto por hormonas femeninas. Esto se



ha demostrado en animales de experimentación no en la especie humana.

- C) Acción inmunodepresora, tanto sobre inmunidad humoral como celular (inhibe la transformación linfoblástica inducida por fitohemaglutinina, concanavalina A, etc.), interviniendo en la vida fetal-ambiente genéticamente incompatible en el mantenimiento de un injerto heterólogo; el bloqueo de la alfa-1-F mediante anticuerpos antifetoproteína, determina en animales de experimentación malformaciones y abortos. Actualmente la elevación en el líquido amniótico es un signo precoz para el descubrimiento de anomalías, especialmente del sistema nervioso.
- Ad) En clínica es el marcador más importante para el diagnóstico del hepatoma.

La semiología se expone en el CUADRO I (7)(8).

.....



C U A D R O I

Semiología de la alfa-1-fetoproteína

I.- Suero:

A.- Ascensos importantes y muy frecuentes:

- a) Hepatoma primario (50-90 por 100 de los casos)
- b) Carcinoma de células embrionarias (25-50 por 100)
- c) Teratomas (25-50 por 100)

B.- Ascensos moderados poco frecuentes:

A.- Fisiológicos:

- a) Embarazo

B.- Patológicos:

- a) Tumores: disembrionomas malignos, carcinomas gástrico, biliar, etc.
- b) Hepatopatías: hiperbilirrubinemia neonatal, necrosis hepática masiva, hepatitis viral, hepatitis alcohólica, hepatitis crónica, cirrosis hepáticas, hemocromatosis, absceso hepático, etc.



c) Varios: fibrosis quística del pancreas, bilharziasis, hemorragias masivas, mononucleosis infecciosa, etc.

ad) Intoxicación por tetracloruro de carbono, inyección de fenobarbital, etc.

II.- Fluidos biológicos: líquido amniótico:

A.- Ascensos:

a) Defectos del tubo neural (anencefalias, espina bífida, etc.)

b) "Distress" y muerte fetales

c) Incompatibilidad Rh (50 por 100 de los casos)

d) Nefrosis congénita tipo finlandés.

B.- Descensos: al no haber feto no hay síntesis de alfa-1-F, así ocurre en:

a) Mola hidatiforme

b) Coriocarcinoma

. . . . .



BETA-2-MICROGLOBULINA

Ha sido aislada por BERGGARD, en 1968, en la orina de enfermos con intoxicación crónica por cadmio, sustancia que produce precozmente lesiones en el túbulo proximal renal.

Está constituida por una sola cadena polipeptídica de 100 aminoácidos, cuyas cisteínas en posición 25 y 81 forman un puente disulfuro que le confiere a la molécula una forma esférica. Es una proteína muy estable a la conservación. Tiene una homología muy grande con la cadena polipeptídica de la IgG (27 por 100 de los aminoácidos), lo que sugiere la existencia de un gen ancestral común a ambas proteínas, aunque no presentan reacciones inmunológicas cruzadas.

Por métodos de inmunofluorescencia ha sido puesta de manifiesto en la superficie de los linfocitos B (en mucha menor proporción en los polinucleares y plaquetas, espermatozoides, etc.) asociada a los antígenos HLA en ligazón no covalente: los antígenos HLA están controlados por seis autosomas, mientras que la beta-2-microglobulina lo está por el cromosoma 15.



Es sintetizada -in vitro- en cultivos de linfocitos constituyendo el 2-3 por 100 de las proteínas segregadas por los linfoblastos, macrófagos y células endoteliales (en menor proporción por las células plasmáticas del mieloma y las células del linfoma de Burkitt, etc.) No se ha detectado en los hematíes ni en las células trofoblásticas placentarias (células que carecen de HLA); -in vitro- la síntesis es constante y se libera al medio extracelular a partir de las membranas citoplasmáticas de los linfocitos. La concentración sérica normal (medida por técnicas inmunológicas) es de 0'8-2'4 ng/ml con ligeras oscilaciones según la edad. Los niveles son mayores al nacimiento, luego caen y en la pubertad hay un ascenso transitorio; en la edad senil aumenta de nuevo en relación con la disminución del filtrado glomerular. Dado su bajo PM se filtra a través de la membrana glomerular en cantidades constantes, que oscilan entre 80-160 mg/24 h, reabsorbiéndose a nivel del túbulo contorneado proximal por un mecanismo de pinocitosis a nivel del "borde en cepillo", formándose posteriormente una vacuola de "endocito-



sis", que permite la degradación por enzimas lisosomales, liberándose diversos aminoácidos. La excreción urinaria aumenta principalmente en las nefropatías, que afectan al túbulo proximal, por ello la relación de la dosificación en suero y orina (aclaramiento) es un método fiel para el estudio del filtrado glomerular (para la dosificación urinaria es necesario que el pH de la orina sea superior a 5'5, pues de lo contrario se deteriora esta proteína) y con muy buenas correlaciones con los aclaramientos de inulina, creatinina, etc.

Semiología clínica. Sólo tienen interés los ascensos de la concentración, que pueden ser debidos a:

- A) Aumento de síntesis a partir de la proliferación linfoide o de otras células neoplásicas, así ocurre en:
- a) Proliferaciones linfoides:
    - Leucosis linfoide crónica de células B
    - Mononucleosis infecciosa
    - Mieloma múltiple (enfermedad de Kahler)
    - Macroglobulinemia de Maaldenström.



b) Otras proliferaciones neoplásicas:  
mama, bronquios, urogenitales,  
digestivas, etc.

-Neoplasias en estadios avanzados

-Neoplasias con metástasis

B) Disminución de la eliminación renal:  
ocurre en las tubulopatías proximales,  
en las que se reabsorbe dificultosamente,  
catabolizándose mal. Las situaciones  
que determinan este trastorno son:

-Tubulopatías congénitas: síndrome  
de Fanconi, enfermedad de Wilson,  
galactosemia, nefronoptisis, etc.

-Tubulopatías tóxicas: intoxicación  
crónica por cadmio, nefropatía  
analgésicos, nefropatía por aminoglucó-  
sidos, nefropatía por litio, nefropatía  
de los Balcanes, etc.

-Tubulopatías de ciertas enfermedades  
sistémicas: diabetes, "sickle cell",  
anemia, toxemia gravídica, hipertensión  
arterial, síndrome hepato-renal,  
nefropatía tubular del mieloma



y de la macroglobulemia, etc.

-Otras nefropatías: rechace del riñón transplantado.

- C) Otras causas: en las hepatitis agudas, crónicas y tumores hepáticos, el ascenso está, al parecer, en relación con el factor inmunológico presente en estas circunstancias o en la estimulación secundaria de los linfocitos.

La B-2 Microglobulina tiene gran interés en diversas patologías:

- I) Nefrología: a) Insuficiencia glomerular  
b) Insuficiencia tubular  
c) Trasplantados renales
- II) Oncología:
- a) Tumores sólidos: se han observado concentraciones elevadas de B-2 Microglobulina (9,10)
- b) Hemopatías malignas: la determinación de B-2 Microglobulina tiene su mayor indicación en hematología. Se presentan concentraciones elevadas



en hemopatías linfoides, limita tal punto que ha sido considerado un marcador sin tumor.

- a) Leucemia linfoide B
- b) Linfomas
- c) Mieloma múltiple
- d) Macroglobulinemia

Incluso se ha indicado de valor diagnóstico diferencial entre los síndromes linfoproliferativos B y T, y en los linfomas Hogdkin y no Hodgkinianos su ascenso para evaluar el grado de extensión (11).

. . . . .



C O M P O N E N T E M

Con esta denominación, sinónimo de componente monoclonal o componente maligno, se designa a la existencia de una banda electroforética densa de migración gamma o beta (excepcionalmente alfa-2) y que corresponde a una inmunoglobulina monoclonal G,A o M (excepcionalmente D o E). La existencia de una banda cuya lectura desintométrica es de base estrecha y muy pendiente, nos orienta hacia la existencia de:

- A.- Discrasia linfoplasmocitaria: mieloma macroglobulemia y enfermedades afines. (12).
- B.- Enfermedad maligna no relacionada con procesos linfoproliferativos y en la que la aparición de este componente es un fenómeno paraneoplásico, así en el cáncer de pulmón, pancreático, etc. (13)
- C.- Paraproteína lantánica o idiopática, de causa desconocida, aunque en ocasiones en el devenir evolutivo



se desarrolla una enfermedad maligna  
o discrasia linfoplasmocitaria.  
(14)

. . . . .

PROTEINA DE BENICE JONES

Bence Jones fue el primero en descubrir, en la orina de los pacientes con "Mollities Ossium", una substancia que tenía la cualidad de precipitar al calentar la orina a 60° C, redisolviéndose alrededor de los 100° C. (Albumosa de Bence Jones).

En 1959, PORTER (15) establece y demuestra la estructura de las inmunoglobulinas, y en 1962 EDELMAN y GOLLY (16) descubren que las cadenas ligeras de un paciente con mieloma Ig G tenían las mismas propiedades que la proteína de Bence Jones, deduciendo que esta proteína y las cadenas ligeras son la misma cosa.

Las cadenas ligeras pueden presentarse como monómeros, más frecuentemente como dímeros y en algunas ocasiones como tetrámeros. Su



principal característica físico-química es la termoprecipitabilidad (tanto en monómeros como en dímeros) por calentamiento por encima de 65° C precipitan, pero a ebullición de 100° C se redisuelven.

Las cadenas ligeras están constituidas por una parte variable y otra invariable, antigénicamente común a las dos cadenas. Su estructura está bajo control genético. Por electroforesis en Celogel migran entre la alfa-2 y gammaglobulina. En el arco de precipitación aparecen entre la Ig G y la transferrina.

En las series de GESCHICKTER (17), la incidencia de esta proteína en el mieloma era del 60-65 %, en la de CREYSEL (18) del 88 %, mientras que en estudios más recientes DRIVSMOLM (19) era sólo del 30 %. La detección de proteínas de Bence Jones varía considerablemente con el método. Actualmente, gracias a la introducción de métodos electroforéticos e inmunolectroforéticos (mucho más finos que la ebullición) es posible detectar esta proteína en la orina y también en el suero, incluso tipificar el tipo de cadena (Kappa y Lamda), utilizando



sus correspondientes antisueros.

Aunque hasta hace poco la demostración de cadenas ligeras se tenía como dato de certeza del mieloma múltiple, en los últimos años han aparecido numerosos estudios que confirman la inexactitud de ellos, así se pueden encontrar como:

- 1.- Formas idiopáticas o benignas
- 2.- Formas secundarias
- 3.- Formas malignas:
  - a) Mielomas con excreción de cadenas ligeras
  - b) Mieloma de Bence Jones de cadenas ligeras o microglobulínicos
  - c) Macroglobulinemia con excreción de cadenas ligeras

Ad.- Mieloma biclonal: cuando aparecen las dos cadenas ligeras

Ad.- Dímeros y tetrámeros de Bence Jones.

. . . . .



PROTEINA C REACTIVA

Fue descrita, en 1930, por TILLET y FRANCIS en el suero de enfermos con neumonía lobar, caracterizándose por precipitar la sustancia C (fracción polisárida somática del neumococo). Posteriormente se demostró en infecciones estafilocócicas, estreptocócicas, colibacilares, tíficas, etc. Se ha obtenido cristalizada por McCARTHY. Su carácter proteico fue demostrado por ABERNATHY y AVERY, quienes señalaron que para que se produzca la reacción -in vitro- es necesaria la concurrencia de calcio ionizado (por ello el plasma de sangre citratada y oxalatada no reacciona con la sustancia C y sí, en cambio, el suero).

PM: 105.500 daltons.

Constante de sedimentación: 7'5 S.

Es termolabil destruyéndose por el calor a 65 ° C durante 30 minutos.

Cada molécula tiene una estructura formada por cinco subunidades de PM. 21.500 polipeptídicas no glicosiladas, con enlace no covalente y de configuración cíclica simétrica pentamérica. Se trata de una proteína de migración beta



y por inmunolectroforesis se distinguen tres fracciones denominadas : gamma ( $\gamma$ ), beta ( $\beta$ ), y 2H; la proteína C gamma (PCR $\gamma$ ) tiene la misma movilidad que la PCR cristalizada. La PCR beta corresponde a la que se combina con los mucopolisacáridos del suero (m-PCR). Se cree que la PCR-gamma al unirse a los mucopolisacáridos es la que adquiere migración PCR-beta o 2H.

La PCR es una proteína muy antigénica, circunstancia que se aprovecha para su dosificación, empleando sueros de animales anti-PCR.

Se sintetiza en el hígado (hepatocitos) y la distancia entre el foco de injuria y el hígado hace suponer que se necesita una sustancia mediadora de liberación. En condiciones normales se encuentra en el suero en pequeñas cantidades, no detectables por las reacciones habituales cualitativas, pero sí por radioinmunoensayo, nefelometría, etc. La concentración media en adultos sanos es de 800  $\mu$ g/ml. En condiciones patológicas aumenta la síntesis y liberación, quizá por intervención de diversos mediadores humorales (prostaglandina PGE<sub>1</sub>, mediador endógeno leucocitario, etc.) siendo posible ya su detección



por reacciones cualitativas, que se nominan +, ++, +++.

La vida media es de 0'8-12 días.

Funciones: son numerosas, aunque la mayoría mal conocidas (8).

a) Afinidad por los mucopolisacáridos, tanto propios como exógenos (baceterianos, etc.), con los que actúa como transportador dado que son insolubles en agua.

b) Reactante de fase aguda: la reacción se produce no sólo en enfermedades infecciosas, sino en todas aquellas situaciones, infecciosas o no (procesos inflamatorios, necrosis celular o tisular neoplasias malignas, etc.) que cursan con aumento de las proteínas plasmáticas. Aumenta su concentración incluso antes que la velocidad de sedimentación globular, y desaparece en la convalecencia. Posiblemente -in vivo- se une a las células necróticas, contribuyendo a la resolución de la inflamación y reparación de los tejidos dañados; quizá reconoce también los productos patógenos de los microorganismos. También por ello se utiliza como "marcador tumoral".



c) Tiene gran similitud con la molécula de amiloide SAP, de la que posiblemente es su precursor.

d) -In vitro- se han demostrado otras múltiples funciones, así:

- Aglutina y precipita ligandos solubles los cuales, una vez formados y con intervención del Ca activan la vía alterna a través del C-1q, fenómeno que inicia las reacciones inflamatorias y prepara la fagocitosis -opsonización- y la formación de anticuerpos.

- Se une a los linfocitos T selectivamente, modificando algunas de sus funciones.

- Mejora la actividad y motilidad de los fagocitos y es un regulador de la respuesta inflamatoria celular.

- Inhibe la producción de linfocitos citotóxicos.

La semiología de los ascensos se expone en el cuadro II.

YOCUM y cols. (20) en 1975 demostraron que la PCR era positiva en el 100 % de los cirróticos



con hepatocarcinoma y negativa en 36 casos de pacientes con hepatitis infecciosa aguda y hepatitis crónica.

Recientemente, con la introducción de métodos cuantitativos sensibles, el interés en el diagnóstico de los tumores ha aumentado especialmente como marcador del carcinoma hepatocelular. LEE (21) en un estudio de 104 pacientes ha comprobado una estrecha correlación entre PCR y alfa-1 fetoproteína. La combinación de estos dos test identificó el 94 % de los pacientes.

. . . . .