

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y adenocarcinoma de próstata

A. Antolín, R. Enríquez, J. B. Cabezuelo, M. Femenía*, C. González, M. D. Arenas y A. Sirvent
Sección de Nefrología.*Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Elche (Alicante).

RESUMEN

Presentamos el caso de un varón de 75 años admitido en nuestro hospital con síndrome prostático e hiponatremia. El tacto rectal y el TAC abdominopélvico fueron compatibles con carcinoma prostático, que fue confirmado por biopsia. El paciente presentó criterios de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), que revirtió tras tratamiento hormonal.

La asociación de SIADH y carcinoma prostático está escasamente publicada en la literatura.

Palabras clave: **Hiponatremia. Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH). Carcinoma de próstata.**

SYNDROME OF INAPPROPRIATE SECRETION OF ADH AND PROSTATIC CARCINOMA

SUMMARY

We report the case of a 75 year-old-man admitted to the hospital with prostatic syndrome and hyponatremia. Rectal examination and abdominopelvic CT were compatible with prostatic carcinoma and this was confirmed by biopsy of the gland. The patient met the criteria for the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), which was reversed after hormonal therapy.

The association of SIADH with prostatic carcinoma is scarcely reported in the literature.

Key words: **Hyponatremia. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Prostatic carcinoma.**

Recibido: 16-III-95
Aceptado: 16-VIII-95

Correspondencia: Andrés Antolín Cariñena.
Sección de Nefrología.
Hospital General Universitario de Elche.
Ptda. Huertos y Molinos, s/n.
03203 Elche (Alicante).

INTRODUCCION

La hiponatremia es considerada como el trastorno hidroelectrolítico más frecuente y aproximadamente en un tercio de los pacientes hospitalizados se debe a un síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) ^{1,2}.

El SIADH se ha relacionado fundamentalmente con infecciones, alteraciones del SNC, fármacos y neoplasias; dentro de estas últimas destacan: el carcinoma pulmonar de células pequeñas, el carcinoma de páncreas y de duodeno ³.

El adenocarcinoma de próstata se ha asociado raramente al SIADH ⁴⁻⁸.

Describimos un caso de adenocarcinoma de próstata y SIADH, que se resolvió tras bloqueo androgénico.

OBSERVACION CLINICA

Paciente de 75 años que consultó por dolor en fosa lumbar derecha. Tenía antecedentes de síndrome prostático, por lo que tomaba doxazosina y ciprofloxacino, que se suspendieron al ingreso.

En la exploración física destacaba: consciente y orientado; TA 150/90 mmHg; no ingurgitación yugular a 30°; no edemas ni signos de deshidratación; tacto rectal con próstata aumentada de tamaño, dura y nodular.

En la bioquímica sanguínea sobresalía: sodio, 124 mmol/L; osmolalidad, 256 mOsmol/kg; ADH, 2 pg/ml (vn indetectable para esta osmolalidad); potasio, 4,3 mmol/L; cloro, 92 mmol/L, bicarbonato 27 mmol/L; urea, 30 mg/dl; creatinina, 1 mg/dl; ácido úrico, 3,5 mg/dl; glucosa, 90 mg/dl; calcio total, 8,47 mg/dl; fósforo, 1,67 mg/dl (vn 2,48-4,98); magnesio, 1,4 mg/dl; fosfatasa alcalina, 201 U/L; TSH, 1,1 mUI/ml (vn 0,3-3,8); T3, 1,1 ng/ml (vn 0,8-2,8); T4, 9,8 mcg/dl (vn 5-11,8); cortisol basal, 14 mcg/dl (vn 6-30); PTH intacta, 41,5 pg/ml (vn 10-65); 1,25(OH)₂D₃, 25,9 pg/ml (vn 16,4-42,4). Antígeno prostático específico, 51,5 ng/ml (vn < de 3); fosfatasa ácida prostática, 8,7 ng/L (vn < de 2); resto de parámetros bioquímicos y gasometría arterial dentro de la normalidad. Orina: sodio, 226 mmol/día; potasio, 30 mmol/día; osmolalidad, 530 mOsmol/kg; calciuria, 182 mg/día; fosfaturia, 742 mg/día; F. excreción de fósforo, 24 %; TP/GFR (calculado según Stark y cols. ⁹), 1,34 mg/dl, y glucosuria negativa.

La Rx tórax, ECG, serie ósea y TAC craneal fueron normales. TAC torácico: se observan dos nódulos pulmonares, menores de 1 cm, en ambos lóbulos superiores. TAC abdominopélvico: próstata de grandes dimensiones, contorno irregular y mala delimitación capsular, adenopatías ilíacas bilaterales, resto nor-

mal. La biopsia prostática mostró la existencia de un adenocarcinoma de próstata poco diferenciado.

El paciente fue inicialmente tratado con restricción de líquidos y aportes orales de cloruro sódico, normalizándose la natremia y la fosfatemia. Se administraron como antiandrogenos flutamida y acetato de leuprorelina; a las cuatro semanas de este tratamiento fue posible suspender la restricción líquida, y los aportes de sal, el sodio y el fósforo se mantuvieron normales.

DISCUSION

Bartter y Schwartz ¹⁰ establecieron los criterios del SIADH: 1) hiponatremia con hipoosmolalidad; 2) eliminación urinaria elevada de sodio; 3) normovolemia; 4) osmolalidad urinaria menos que máximamente diluida; 5) función renal normal; 6) función suprarrenal y tiroidea normal. Otros autores exigen también la ausencia de náuseas prolongadas ¹¹. Nuestro paciente cumple los criterios de este síndrome.

El SIADH se ha puesto en relación con numerosos fármacos ^{3,12}, pero no con el ciprofloxacino ni con la doxazosina que tomaba este paciente. Por otra parte, al suspender estos fármacos no se corrigió la hiponatremia y fue necesario mantener la restricción líquida y los aportes de sodio.

Consideramos, en este caso, que el SIADH está asociado al adenocarcinoma de próstata. Esta neoplasia es una causa muy infrecuente del SIADH (tabla I) y en las series figura muy por detrás de las neoplasias pulmonares y digestivas ³.

Tabla I. Asociación entre adenocarcinoma de próstata y SIADH.

Referencia	N.º de casos	Metástasis	ADH documentada	Respuesta a TTO
Sellwod y cols. ⁴	1	Oseas, hepáticas, ganglionares	No	No
Sacks y cols. ⁵	1	Oseas, ganglionares	Sí	No
Heim y cols. ⁶	1	Oseas, ganglionares	Sí	No
Ghandur y cols. ⁷	1	Oseas, hepáticas, ganglionares	No	No
Gasparini y cols. ⁸	1	No	Sí	Sí
Nuestro caso	1	Pulmonares, ganglionares	Sí	Sí

En la mayoría de los casos ⁴⁻⁶ el carcinoma de próstata precede al SIADH, en un intervalo que llega hasta los dos años. La hiponatremia suele ser de grado moderado-severo y relativamente asintomática. En este caso, la hiponatremia estaba presente desde el inicio de la consulta y la existencia de un SIADH reforzó la sospecha clínica de una neoplasia subyacente.

En general, las formas histopatológicas de adenocarcinoma de próstata asociadas a SIADH son pobremente diferenciadas y se acompañan de metástasis en diferentes localizaciones, fundamentalmente ganglionares, óseas y hepáticas⁴⁻⁷; más rara vez son pulmonares, como en el presente caso. Algunos autores han sugerido una relación entre SIADH y grado de la masa tumoral⁵.

Se admite que el adenocarcinoma de próstata pobremente diferenciado guarda similitudes, al menos patológicas, con otros tumores neuroendocrinos⁷ y puede sintetizar ADH. En este sentido, Sacks y cols.⁵ han demostrado niveles elevados de ADH en tejido tumoral prostático. Sin embargo, no puede descartarse que el adenocarcinoma de próstata, al igual que otras neoplasias, influya de alguna forma sobre la liberación de ADH endógena. Nuestro paciente presentaba metástasis pulmonares, pero éstas eran localizadas y no condicionaron hipoxemia ni compromiso hemodinámico, mecanismos potencialmente capaces de aumentar la secreción de ADH en sujetos con neumopatías².

A las pocas semanas de la hormonoterapia se corrigió definitivamente la hiponatremia y fue posible suspender la restricción de líquidos y los aportes de cloruro sódico. Sólo Gasparini y cols.⁸ han observado una respuesta similar en el SIADH asociado a adenocarcinoma de próstata utilizando, también en su caso, tratamiento hormonal. Ocasionalmente, en otras neoplasias, la quimioterapia ha hecho regresar el SIADH¹³. Se desconocen los mecanismos por los que el tratamiento antiandrogénico puede resolver el SIADH asociado a adenocarcinoma de próstata. No está demostrado que modifique la liberación de ADH a nivel central y no se descarta que esté en relación con disminución de la desdiferenciación celular, con pérdida de la capacidad de sintetizar ADH.

Otra alteración electrolítica que observamos en este caso fue una hipofosfatemia con pérdidas urinarias elevadas de fósforo. En el carcinoma de próstata se ha descrito, como manifestación paraneoplásica¹⁴, hipofosfatemia oncogénica, por alteración en la reabsorción tubular proximal de fósforo. Por otra parte, también en el SIADH puede verse hipofosfatemia¹⁵ por fuga renal; este síndrome se comporta, respecto al manejo tubular de fósforo, como una situación de «exceso relativo de volumen»¹⁶. Aunque no puede descartarse la existencia de un doble síndrome paraneoplásico, en este paciente parece más probable

que la hipofosfatemia dependiera del propio SIADH. Los niveles séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ fueron normales, mientras que con frecuencia están bajos en la hipofosfatemia tumoral; y el fósforo sérico siguió la evolución del sodio, normalizándose antes del tratamiento hormonal.

Bibliografía

- Anderson RJ, Chung H-M, Kluge R y Schrier RW: Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 102:164-168, 1985.
- Anderson RJ: Hospital-associated hyponatremia. *Kidney Int* 29:1237-1247, 1986.
- Robertson GL y Beri T: Pathophysiology of water metabolism. En: Brenner BM y Rector FC (eds.) *The Kidney*. 4th ed. WB Saunders, Philadelphia, pp. 677-736, 1991.
- Sellwood RA, Spencer J, Azzopardi JG, Wapnick S, Welbourn RB y Kulatolake E: Inappropriate secretion of antidiuretic hormone by carcinoma of the prostate. *Brit J Surg* 56:933-935, 1969.
- Sacks SA, Rhodes DB, Malkasian DR y Rosenbloom AA: Prostatic carcinoma producing syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Urology* 6:489-492, 1975.
- Heim M, Conte-Devolx B, Pin G y cols.: Syndrome de sécrétion inappropriée de vasopressine. A propos de 3 observations. *Sem Hóp Paris* 53:1155-1159, 1977.
- Ghandur-Mnaymneh L, Satterfield S y Block NL: Small cell carcinoma of the prostate gland with inappropriate antidiuretic hormone secretion: Morphological, immunohistochemical and clinical expressions. *JUrol* 135:1263-1266, 1986.
- Gasparini ME, Broderick GA y Narayan P: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a patient with adenocarcinoma of the prostate. *JUrol* 150:978-980, 1993.
- Stark H, Eisenstein B, Tieder M, Rachmel A y Alpert G: Direct measurement of TP/GFR: A simple and reliable parameter of renal phosphate handling. *Nephron* 44:125-128, 1986.
- Bartter FC y Schwartz WB: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 42:790-806, 1967.
- Robertson GL: Syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 321:538-539, 1989.
- Martínez-Maldonado M: Inappropriate antidiuretic hormone secretion of unknown origin. *Kidney Int* 17:554-567, 1980.
- Hainsworth JD, Workman R y Greco A: Management of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in small cell lung cancer. *Cancer* 51:161-165, 1983.
- Lyles KW, Berry WR, Haussler M, Harrelson JM y Drezner MK: Hypophosphatemic osteomalacia: Association with prostatic carcinoma. *Ann Intern Med* 93:275-278, 1980.
- Decaux G, Schlessler M, Coffernils M y cols.: Uric acid, anion gap and urea concentration in the diagnostic approach to hyponatremia. *Clin Nephrol* 42:102-108, 1994.
- Knochel JP: Hypophosphatemia and phosphorus deficiency. En: Brenner BM y Rector FC (eds.) *The Kidney*, 4th ed. WB Saunders, Philadelphia, pp. 888-915, 1991.