

ANGIOLOGÍA

VOL. XXI

MAYO-JUNIO 1969

N.º 3

Paraneoplasias vasculares en el cáncer broncogénico

EDUARDO F. VALDES (*), DIEGO L. PERAZZO (**) y NICOLAS S. ROMEO (***)

Departamento Médico (Prof. Diego L. Perazzo) del Instituto de Oncología «Angel H. Roffo», de la Universidad de Buenos Aires (Argentina).

La descripción original referente a la asociación de alteraciones vasculares y cáncer corresponde a **Trousseau** (1) (1885), quien presenta una incidencia importante de flebotrombosis asociada a carcinoma del páncreas. Posteriormente **Sproul** (2) (1938) actualiza estos hallazgos, descubriendo trombosis venosas múltiples en el 31 % de los carcinomas del cuerpo y de la cola del páncreas. Específicamente en relación con el cáncer broncogénico, diversos investigadores (3, 4) han descrito en la última década una elevada incidencia de lesiones endotelio-vasculares, en especial en endocardio valvular y en venas periféricas y/o viscerales. En este sentido **Lieberman** (5), en un estudio estadístico sobre 1.400 pacientes con tromboflebitis, encuentra que 81 presentan cáncer asociado, en el 37 % de los cuales aparece a posteriori de la lesión vascular; asimismo encuentra que la mayor incidencia de flebotrombosis como paraneoplasia vascular corresponde al cáncer broncogénico, siguiéndole en orden de frecuencia el cáncer del páncreas y del tracto genital de la mujer. **Korst** (6), en un cáncer broncogénico asociado a tromboflebitis migrans, encuentra una crioproteína con las características físicas de un fibrinógeno anormal de tipo transicional entre fibrinógeno y fibrina. **Smith** (7) describe el cáncer broncogénico como el tumor que con mayor frecuencia se acompaña en el hombre de paraneoplasias vasculares.

Lieberman (5) destaca las principales características clínico-evolutivas de las flebotrombosis paraneoplásicas:

1. Aparición espontánea, sin antecedentes de traumatismo local o de venas varicosas.
2. Localización en el sistema venoso superficial y/o profundo, afectando con alguna frecuencia zonas no comunes, brazos o cuello.

(*) Médico agregado al Servicio de Clínica Médica.

(**) Jefe del Departamento.

(***) Jefe del Servicio de Clínica Médica del Departamento.

3. Tendencia embolígena, en especial en pulmón (18, 19).
4. Carácter migratorio o recurrente.
5. Resistencia a la terapéutica anticoagulante.
6. Con frecuencia precede a las manifestaciones clínicas del carcinoma (8 a 12).

Por otra parte, aunque con menor incidencia, se han descrito endocarditis valvulares de tipo verrucoso aséptico, de hallazgo necrópsico.

La descripción original de este cuadro corresponde a **Gross y Friedberg** (13) (1936), en distintos procesos de tipo marasmático (neoplásicos, urémicos, tísicos, cirróticos, osteomielíticos y cardioesclerosos) (14, 15). Los trombos, de carácter fibrinoplaquetario aséptico, afectan en especial la mitral y aórticas, sin presentar lesiones inflamatorias agregadas. Los fenómenos embólicos característicos de esta afección pueden afectar el círculo mayor (cerebro y extremidades) o el menor (pulmón). **Amromin** (26) ha presentado 2 casos de endocarditis marántica en el cáncer broncogénico con infartos de miocardio como consecuencia embólica.

Su traducción clínica, más que por los signos cardíacos (soplos frémitos), se efectúa por las embolias periféricas, de preferencia en cerebro, bazo y riñón. Por otra parte, los signos embólicos en general son interpretados como consecuencia de metástasis tumorales. En lo referente a su evolución pueden presentarse dos alternativas infrecuentes: colonización bacteriana secundaria, transformándose en endocarditis bacteriana, o bien involución fibrosa de la válvula si mejora el estado del enfermo.

En la actualidad cabe considerar como característicos los siguientes hechos anatomoclínicos de la tromboendocarditis marántica:

1. Hallazgo por lo general necrópsico, con infrecuente diagnóstico clínico.
2. Compromete de modo principal el endocardio valvular del corazón izquierdo.
3. Embolígena con elevada frecuencia.
4. No es específico de las neoplasias.
5. Su diagnóstico es en general posterior a la aparición de la neoplasia.
6. Las lesiones no afectan el endocardio parietal.

Fisher (16), en el cáncer broncogénico y tromboendocarditis marántica, describe lesiones microvasculares generalizadas con presencia de sustancia fibrinoide (material acidófilo homogéneo o granular) en la luz de las arteriolas y capilares y con menor frecuencia en la pared vascular, sugiriendo la posibilidad de constituir dicho material proteínas anómalas originadas por el tumor.

McKay (17) interpreta esta microangiopatía obstructiva como un síndrome generalizado de coagulación intravascular no específico de los tumores, dado que puede encontrarse en enteritis colibacilares, transfusiones incompatibles, necrosis hepáticas y necrosis corticorrenal bilateral.

MATERIAL Y METODOS

Se efectúa una revisión de 120 historias anatomoclínicas de pacientes con cáncer broncogénico, internados en el Instituto de Oncología de la Universidad Nacional de Buenos Aires entre 1964 y 1967.

En todos los casos se realizó estudio anatomopatológico (biopsia y/o necro-

sia). Los pacientes estudiados eran de ambos sexos, con edades oscilantes entre los 42 y los 85 años. En los casos observados con lesiones de tipo endotelio-vascular se registraron los siguientes datos:

1. Localización anatomotopográfica de la paraneoplasia.
2. Relación entre el comienzo de la lesión vascular y la neoplasia pulmonar.
3. Presencia de lesiones embolígenas concomitantes.
4. Presencia de lesiones trombovasculares viscerales o profundas.
5. Tipo histológico del cáncer broncogénico con paraneoplasia vascular.
6. Ausencia de factores conocidos por su acción sobre la coagulación sanguínea: poliglobulia, asistolia, exceso de plaquetas, hiperlipemia, hiperuricemia.

RESULTADOS

De la revisión efectuada en 120 casos de cáncer broncogénico con estudios anatomoclínicos se encuentran 4 casos (3,3 %) con paraneoplasias de tipo endotelio-vascular. De estos, 3 (2,5 %) corresponden a flebotrombosis periféricas y uno (0,8 %) a una tromboendocarditis marántica.

Con relación a las flebotrombosis periféricas observadas, consideramos de interés destacar las siguientes características clínico-biológicas:

1. En 2 de los casos la paraneoplasia vascular constituye el comienzo de la enfermedad, precediendo en pocos meses las manifestaciones clínicas del cáncer broncogénico.

CUADRO I

FLEBOTROMBOSIS PARANEOPLASICAS (Carcinoma broncogénico)

CASO	EDAD	SEXO	TIPO HISTOLOGICO DEL TUMOR	COMIENZO CLINICO	LOCALIZACION	EXTENSION	EMBOLIAS
A.E.	62	M	Pavimentoso	Previo al cán- cer, 3 meses	Femoropoplí- tea	Ambos miem- bros inferio- res	Pulmonares múltiples
A.M.	58	M	Adenocarci- noma	Previo al cán- cer, 2 meses	Femoropoplí- tea	Miembro in- ferior izquier- do	—
E.S.	57	M	Adenocarci- noma	Posterior al cáncer, 1 mes	Poplíteo	Ambos miem- bros inferio- res	—

2. Los 3 casos de flebotrombosis paraneoplásicas observados correspon- dieron a tumores broncogénicos muy diferenciados (2 adenocarcinomas y uno pa- vimientos). Este hecho ha sido descrito por otros autores para la endocarditis marántica (**Greenberg**, en 4 casos de cáncer broncogénico y endocarditis marán-

tica, encuentra 3 adenocarcinomas; y **Neufeld** (23), en un caso semejante, halla un tumor indiferenciado con zonas de células mucosecretantes).

3. En los 3 casos presentados de flebotrombosis periférica no se observó concomitancia de lesiones endotelio-vasculares viscerales y en un solo caso presencia de lesiones embolígenas.

Con referencia al caso de tromboendocarditis marántica observado, es interesante destacar los siguientes hechos:

1. El cáncer broncogénico correspondía a un adenocarcinoma, hallazgo concordante con los de **Neufeld** y **Amromin**.

2. Las lesiones endocárdicas de tipo verrucoso (fibrinoplaquetario) afectaban en exclusiva el corazón derecho (válvula tricúspide), hecho infrecuente.

3. Las lesiones valvulares fueron de hallazgo necrópsico, habiendo pasado inadvertidas al examen clínico.

En el momento actual es de difícil explicación la fisiopatogenia de estas lesiones paraneoplásicas de tipo endotelio-vascular. Se han sugerido distintas teorías de carácter tóxico, metabólico, circulatorio, hematológico, etc. (24).

Se ha propuesto la existencia de alteraciones de la coagulación en los neoplásicos; hecho aún no demostrado en forma concluyente. **Wessler** (20) habla de un estado hipercoagulable característico de los enfermos tumorales, estado que **Midler** (21) atribuye a un aumento relativo del fibrinógeno plasmático.

Korst, en un caso de cáncer broncogénico con flebotrombosis, encuentra elevación plasmática de un paracriofibrinógeno. **Moolten** (22), en el mismo sentido, describe aumento de la adhesividad plaquetaria; hecho que sería explicado por liberación por parte del tumor de enzimas lipolíticas o trombolíticas que activarían la trombocitocina.

Por otra parte, **Fisher** atribuye las lesiones endotelio-vasculares del cáncer broncogénico a una microangiopatía obstructiva de origen inmunológico probable.

De cualquier manera, consideramos que en el momento actual es indispensable la realización de estudios íntensos de carácter hematológico, inmunológico, histopatológico e histoquímico, a fin de dilucidar la patogenia de las lesiones vasculares que pueden acompañar el cáncer broncogénico.

RESUMEN

Se efectúa una revisión de 120 historias anatomoclínicas correspondientes a pacientes con cáncer broncogénico, internados en el Instituto de Oncología de la Universidad de Buenos Aires durante los años 1964 a 1967.

Se observa en este grupo 4 (3,3 %) paraneoplasias vasculares, 3 (2,5 %) flebotrombosis y una (0,8 %) tromboendocarditis marántica.

Se destacan las principales características clínicas de estas paraneoplasias de tipo endotelio-vascular y la correlación biohistopatológica registrada: los 4 casos correspondían a tumores pulmonares muy diferenciados (3 adenocarcinomas y uno pavimentoso).

Se discuten los mecanismos de producción de estas paraneoplasias vasculares: tóxico, hemático-circulatorios o inmunológicos, exponiéndose la necesidad de intensificar los estudios en este sentido a los efectos de aclarar aspectos aún oscuros en la biología de los tumores.

SUMMARY

The concomitance of neoplastic lesions with venous thrombosis was observed many years ago. It was first noticed in cases of carcinoma of the body and tail of the pancreas.

Lieberman in a statistic on 1.400 patients with thrombophlebitis, found association with cancer in 81 cases. In 37 % of these cases the signs and symptoms of cancer appeared first and the vascular disturbances later. This same author also found that the greatest incidence of thrombophlebitis as a vascular paraneoplasia corresponded to bronchogenic cancer. Second in frequency would be pancreatic carcinoma together with female genital tract carcinoma. **Lieberman** emphasized the most important characteristics of paraneoplastic phlebothrombosis: 1) Spontaneous, sudden appearance, without history of trauma or varicose veins; 2) Localization in the superficial venous system and/or the deep venous system, involving with a certain frequency areas in which phlebitis seldom occurs like the upper limbs and the neck; 3) Tendency to give rise to pulmonary embolisms; 4) Migratory and/or recurrent character; 5) Poor response to anticoagulant therapy; 6) Often it precedes the clinical manifestations of the carcinoma.

Also another type of rarer paraneoplastic vascular disturbance is a valvular non-infectious endocarditis which has been a necropsy finding.

Summarizing, the two most important types of vascular paraneoplasias are: a) paraneoplastic phlebothrombosis, and b) paraneoplastic vascular endocarditis.

A review of 120 anatomico-clinic records corresponding to 120 patients with bronchogenic carcinoma which was carried on in the Instituto de Oncología, Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires, Argentina, from 1964 to 1967 disclosed the following facts: In this series, 4 (33 %) vascular paraneoplasias were observed; 3 (2,5 %) phlebothrombosis; and 1 (0,8 %) thromboendocarditis.

The most important clinical characteristics of these neoplasias of vascular endothelial type are pointed out. The histopathologic associated findings are as well emphasized. The four cases corresponded to very differentiated lung tumors.

The mechanisms of production of these vascular paraneoplasias are very much discussed: toxic, circulatory, immunologic, etc. The authors emphasize the necessity of an increased investigation of such problems in order to make clear these dark aspects of the biology of the tumors.

BIBLIOGRAFIA

1. — **Trousseau, A.**: «Phlegmatie alba dolens». Clinique Méd. de l'Hôtel Dieu, Paris 1865 (Citado por OEL-BAUM, M. H. «Brit. Med. J.», 907:4842:1953).
2. — **Sproul, E. E.**: Carcinoma and venous thrombosis. «Am. J. Can.», 34: 566:1938.
3. — **Smith, L. H.**: ¿What are the extrapulmonary manifestations of bronchogenic carcinoma? «J.A.M.A.», 195:660:1966.
4. — **Knowles, J. H. y Smith, L. H.**: Extrathoracic manifestations of bronchogenic carcinoma. «New Engl. J. Med.», 262:505:1960.
5. — **Hatch, H. B. y Knudson, R. S.**: Extrathoracic manifestations of bronchogenic carcinoma. «Med. Clin. EE. UU.», 51:1.041:1967.
6. — **Lieberman, J. S.**: Thrombophlebitis and cancer. «J.A.M.A.», 177:542:1961.
7. — **Korst, D. R. y Kratochwill, C. H.**: Cryofibrinogen in case of lung neoplasm associated with thrombophlebitis. «Blood», 10.
8. — **Mirabel, L.**: Migrating thrombophlebitis associated with cancer. «New. Engl. J. Med.», 70:34:1954.
9. — **Edwards, E. A.**: Migrating thrombophlebitis associated with carcinoma. «New. Engl. J. Md.», 240:1.031:1949.
10. — **Byrne, J. J.**: «Phlebitis. Study of 979 cases at Boston City Hospital. «J.A.M.A.», 174:113:1950.

11. — Freiman, A. H.: Cardiovascular disturbances associated with. «Med. Clin. EE. UU.», 50:733;1966.
12. — Greemberg, E.; Divertie, M. B. y Woolner, L. B.: A review of unusual systemic manifestations associated with carcinoma. «Am. J. Med.», 36:106;1964.
13. — Fisher, M. M.; Hochber, L. A. y Wilensky, N. D.: Recurrent thrombophlebitis in obscure malignant tumor of lung. «J.A.M.A.», 147:1.213;1951.
14. — Perhow, S. y Daniels, J. L.: Venous thrombosis and obscure visceral carcinoma. «Arch. Int. Med.», 97:184;1956.
15. — Wright, I. S.: Brown Memorial Lecture: Pathogenesis and treatment of thrombosis. «Circulation», 5:161;1952.
16. — Gross, L. y Friedberg, C. K.: Non bacterial thrombotic endocarditis. Classification and general description. «Arch. Int. Med.», 58:620;1936.
17. — Mac Donald, R. y Robbins, S. L.: Significance of non bacterial thrombotic endocarditis. «Am. Int. Med.», 46:255;1957.
18. — Amromin, G. D. y Wang, S. K.: Degenerative verrucal endocarditis and myocardial infarction. «Ann. Clin.», 35:292;1960.
19. — Amromin, G. D. y Wang, S. K.: Degenerative verrucal endocarditis and myocardial infarction. «Ann. Int. Med.», 50:1.519;1959.
20. — Fisher, E. R. y Baird, W. F.: The nature of arteriolar and capillary occlusion in patients with carcinoma. «Am. J. Path.», 32:1.185;1956.
21. — Mc Kay, D. G. y Wahle, G. H.: Disseminated thrombosis in colon cancer. «Cáncer», 8:970;1955.
22. — Wessler, S.; Cohen, S.; Fleischner, S. G.: Temporary thrombotic state. «New. Engl. J. Med.», 254:413;1956.
23. — Midler, G. B.; Allin, E. L. y Morton, J. J.: Effect of neoplastic and allied diseases on concentrations of plasma proteins. «Cáncer», 3:56;1950.
24. — Moolten, S. E.: Role of blood platelets in thromboembolism. «Arch. Int. Med.», 84:667;1949.
25. — Woolin, G. L. y Schik, E.: Thrombophlebitis: a possible clue to cryptic malignant lesions. «Proc. Mayo Clin.», 31:227;1956.