

Microangiopatías paraneoplásicas

EDUARDO FERNANDO VALDES

Docente Adscrito de Clínica Médica. Unidad Docente, Hospital Pirovano
(Jefe: Prof. L. Mecheri). Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires
(República Argentina).

La existencia de lesiones de carácter endotelio-vascular asociadas a neoplasias es un hecho conocido desde las observaciones primigenias de **Trousseau** (1885) (14). Otros investigadores efectuaron posteriormente nuevas aportaciones, diferenciándose en la actualidad dos procesos con características anatomoclínicas propias: la flebotrombosis migratoria y recurrente y la tromboendocarditis marántica (8, 9) (Tabla I).

Específicamente, en lo referente a la concomitancia de lesiones microvasculares y neoplasias, las primeras investigaciones corresponden a **McKay** (1955) (4), quien describe lesiones arteriolocapilares generalizadas en un carcinoma diseminado de colon. Dichas lesiones se caracterizan principalmente por el depósito de una sustancia fibrinoide en la pared y luz vascular, sin alteraciones del endotelio y distribución de la misma en forma homogénea o granular.

Fisher (1956) (3) encuentra alteraciones semejantes en arteriolas de la piel, miocardio, riñón, bazo y testículos en un caso de cáncer broncogénico y tromboendocarditis marántica. A partir de 1961 (6) [**Domz, Nielsen** (7), **Hawley** (5)] se describe la asociación de arteriopatías vasoespásticas con isquemia digital y gangrenas distales en diferentes neoplasias (pulmón, colon, útero, riñón y ovario). Estos enfermos presentaban clínicamente las características del síndrome de Raynaud atípico, con ausencia de lesiones tronculares arteriales.

En 1967, **Joseph** (1), en un paciente con un colangioma diseminado, encuentra lesiones microvasculares también diseminadas, con depósito de sustancia fibrinoide y microtrombosis de predominio visceral. Paralelamente, el enfermo presentaba alteraciones de la coagulación con depleción de los factores I, II, V y VIII y plaquetas, semejando una púrpura trombocitopénica-trombótica. **Selighson** (1968) (2) presenta un caso similar en una paciente con carcinoma generalizado de estómago. Los estudios de coagulación en este caso revelaron hipofibrinogemia, trombopenia y depresión de los factores V y VIII.

Nosotros (1968) (9) observamos en dos pacientes con carcinoma diseminado (próstata y estómago) y flebotrombosis migratoria y recurrente la presencia de lesiones microvasculares cutáneas en los miembros, no existentes en las vísceras. Ambos enfermos presentaban fisiopatológicamente alteración marcada de la depuración del xenon radioactivo inyectado en dermis y músculo esquelético (clearance de xenon 133), hallazgo que traducía la perturbación del flujo capilar nutritivo.

TABLA I

Paraneoplasias vasculares	{	Tromboendocarditis marántica	
		Flebotrombosis migratoria y recurrente	
		Síndrome de Raynaud típico y atípico	
		Microangiopatías	{ Por depósitos de sustancias anormales Proliferantes

Desde el punto de vista histopatológico, en ambos casos existía hiperplasia de la media y endotelio en arteriolas y del endotelio en capilares (Tabla II).

CLINICA Y FISIOPATOLOGIA

Desde el punto de vista clínico, las lesiones microvasculares paraneoplásicas pueden evolucionar en forma asintomática o acompañadas de alteraciones circulatorias clínicamente objetivables. En este último caso se encuentran las arteriopatías vasospásticas (síndrome de Raynaud) que pueden preceder o acompañar a diferentes neoplasias. En estos casos aparecen isquemias digitales severas (frío, palidez, etc.), con o sin gangrenas distales (**Hawley**). En los casos de microangiopatía por síndrome generalizado de coagulación intravascular (**McKay**), se exterioriza por características clínicas semejantes a la púrpura trombocitopénica-trombótica (equimosis cutáneas, infartos pulmonares, etc.).

TABLA II

Microangiopatías paraneoplásicas	{	1) Por depósito de sustancias anómalas (McKAY, 1955)	{	a) Lesiones viscerales y cutáneas
				b) Presencia de alteraciones de la coagulación
				c) Predominio en tumores mucoscretantes
				d) Microtrombosis generalizadas
	{	2) Proliferantes (VALDES, 1968)	{	a) Lesiones cutáneas exclusivamente en las extremidades
				b) No coexisten con alteraciones de la coagulación
				c) No hay microtrombosis
				d) Perturbación de las pruebas de depuración hística con radioisótopos.

Los dos pacientes observados por nosotros de microangiopatía obliterante periférica cursaron en forma asintomática, no observándose signos clínicos atribuibles a isquemia cutánea. En ambos casos se pudo objetivar una alteración marcada del flujo capilar nutritivo (depuración alterada del xenon radioactivo) que cabe atribuir a la disminución de la luz vascular por hiperplasia del endotelio y de la media arteriolar.

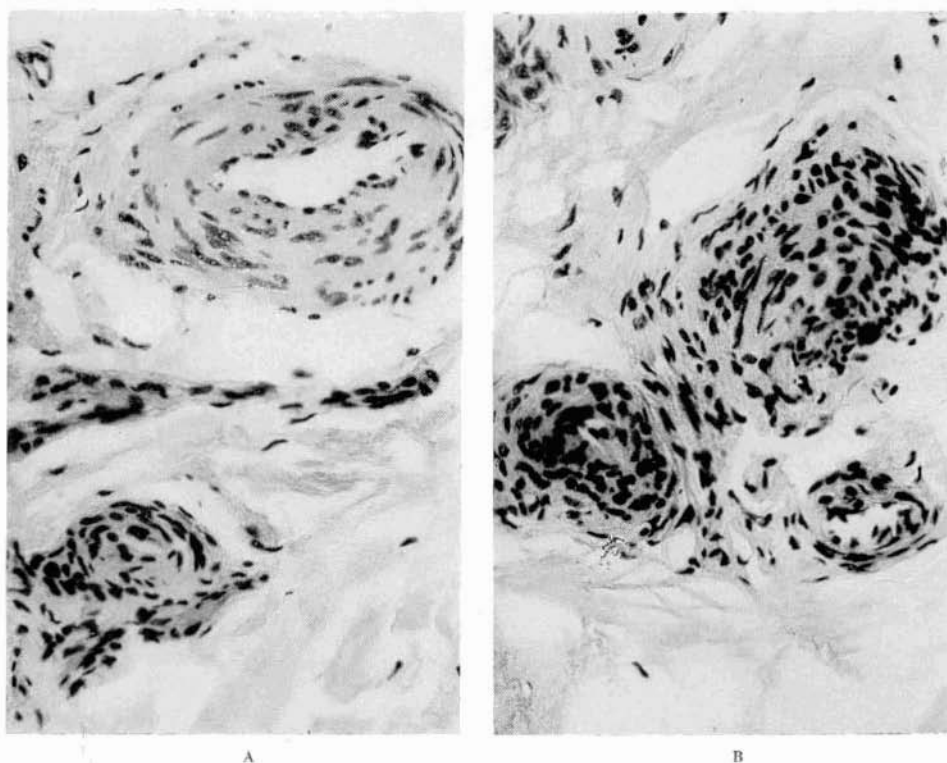


FIG. 1. Paciente A. D. A., 39 años. Adenocarcinoma de estómago diseminado. Obj. 35 x. Ampliación 250 x. A) Obliteración de la luz en arteriolas dérmicas por intensa proliferación fibroblástica de la media. B) Se observan en dermis vasos de pequeño y mediano calibre con intensa hiperplasia de la media y moderada hiperplasia endotelial que lleva a la obliteración vascular.

HISTOPATOLOGIA

En las lesiones microangiopáticas descritas por **Fisher y McKay** la característica más importante, desde el punto de vista histopatológico, consistió en el depósito de un material acidófilo de carácter homogéneo o granular en la luz o pared arteriolocapilar. Dicho material se presentó con las propiedades tintóreas de la sustancia fibrinoide (sustancia PAS positiva), habiéndose hallado no sólo

en las arteriolas de piel, miocardio, bazo, riñón, testículos, sino también en las válvulas cardíacas, sin alteración concomitante del endotelio.

En la microangiopatía obliterante periférica, las principales características lesionales encontradas fueron las que siguen: Con mayor intensidad, hiperplasia fibroblástica de la media y, secundariamente, proliferación endotelial con obliteración parcial o total de la luz vascular. Las lesiones se localizaron en la piel de las extremidades superiores o inferiores, no encontrándose en otros territorios cutáneos o viscerales.

PATOGENIA

Evidentemente y de acuerdo con los conocimientos actuales, la fisiopatogenia de las lesiones microvasculares que pueden acompañar las neoplasias es de difícil explicación. Con relación a las microangiopatías por depósito (**Fisher**) se tiende a considerarlas como integrantes del síndrome generalizado de coagulación intravascular, coagulopatías de consumo o síndrome de desfibrinización, no específicos de las neoplasias dado que pueden hallarse en enteritis colibacilares, necrosis hepáticas, transfusiones incompatibles y enfermedades obstétricas (necrosis corticorrenal bilateral, etc.).

Fisher postula que la sustancia fibrinoide depositada correspondería a proteínas anormales originadas en el tumor. Asimismo, el predominio de tumores mucosecretantes en estos casos sugeriría la posibilidad de una relación entre la liberación de sustancias mucoides del tumor y las alteraciones de la coagulación y las lesiones microvasculares.

En lo referente a la microangiopatía descrita por nosotros es posible descartar la participación activa en su desarrollo de alteraciones de la coagulación, dado que los estudios seriados de la misma fueron constantemente normales. La presencia de lesiones hiperplásticas de la media y del endotelio, que llevan a la obliteración vascular, sugeriría la posibilidad de una participación de mecanismos inmunológicos desencadenados por el tumor. (No se realizó estudio de inmunoglobulinas, aunque la electroforésis proteica de suero reveló en ambos casos un aumento marcado de las fracciones alfa-2 y gammaglobulina.)

Por todo lo expuesto diremos que la patogenia de las alteraciones orgánicas y/o funcionales de la microcirculación que pueden acompañar las neoplasias es un fenómeno de carácter complejo dada la posible participación de factores bioquímicos, inmunológicos, endocrino-metabólicos, etc.

CONCLUSIONES

Se efectúa una revisión de las principales características patogénicas, fisiopatológicas y anatomoclínicas de las microangiopatías paraneoplásicas. Se las clasifica desde el punto de vista anatomoclínico en dos grandes grupos: 1) Microangiopatía por depósito de sustancias anómalas. 2) Microangiopatías proliferantes. En el primer grupo las lesiones microvasculares forman parte de un síndrome generalizado de coagulación intravascular, caracterizándose por el depósito de una sustancia fibrinoide en la pared y luz vasculares con distribución en la piel y

visceras. En el segundo grupo existe una microvasculopatía localizada en la piel de las extremidades, que se traduce histopatológicamente por una hiperplasia del endotelio y media arteriolas con obliteración parcial o total de la luz. Fisiopatológicamente presentan una alteración marcada en el flujo capilar nutritivo, evidenciado por las pruebas de depuración hística.

En la actualidad se desconocen los mecanismos que pueden llevar al desarrollo de lesiones microvasculares en las neoplasias, sugiriéndose una patogenia compleja con participación de factores bioquímicos, inmunológicos, endocrino-metabólicos, etc.

SUMMARY

The author reviews the pathogenic, pathophysiologic, pathologic, and clinical features of paraneoplastic microangiopathies. A classification is made: 1. Forms with deposit of abnormal substances. 2. Proliferative forms. In the first group, deposits of fibrinoid substances are found in the vascular wall and in the lumen of the skin and visceral vessels; it is a generalized syndrome. In the second group, lesions are circumscribed to the skin of the limbs, where endothelial and medial hyperplasia of the arteriolar occurs, with total or partial obliteration of the lumen. From a pathophysiological stand-point of view, a marked alteration of the nutritive function of the capillary blood flow is present. Mechanisms of the disease are unknown. An etiopathogenic theory, considering biochemical, immunological, endocrino-metabolic factors, etc. is proposed.

BIBLIOGRAFIA

1. — Joseph, R. R.; Day, H. J.; Sherwin, R. M.; Schwartz, H.: Microangiopathic haemolytic anaemia associated with consumption coagulopathy in a patient with disseminated carcinoma. «Scand. J. Haemat.», 4: 271, 1961.
2. — Seligshon, U.; Weber, H.; Yoran, C.; Horowitz, A.; Ramot, B.: Microangiopathic haemolytic anaemia and defibrination syndrome in metastatic carcinoma of the stomach. «Israel J. Med. Sc.», 4: 69, 1968.
3. — Fisher, E. R. y Baird, W. F.: The nature of arteriolar and capillary occlusion in patients with carcinoma. «Am. J. Path.», 32: 1185, 1956.
4. — McKay, D. G. y Wahle, G. H.: Disseminated thrombosis in colon cancer. «Cancer», 8: 970, 1955.
5. — Hawley, P. R.; Johnston, A. W.; Rankin, J. T.: Association between digital ischaemia and malignant diseases. «Brit. Med. J.», 3: 208, 1967.
6. — Domz, C. A. y Chapman, C.: Digital ischaemia, cryoglobulinemia and adenocarcinoma of the lung. «Calif. Med.», 95: 391, 1961.
7. — Nielsen, B. L. y Petri, C.: Digital ischaemia and disseminated colon cancer. «Nord. Med.», 69: 237, 1963.
8. — Valdés, E. F.; Perazzo, D. L.; Romeo, N. S.: Paraneoplasias vasculares en el cáncer broncogénico. «Angiología», 21: 107, 1969.
9. — Valdés, E. F.: Nuevo síndrome paraneoplásico: Microangiopatía obliterante periférica, asociada a flebotrombosis migratoria y recurrente y carcinoma diseminado. «Rev. Clín. Española», en prensa.
10. — Valdés, E. F.: Paraneoplasias endotelio-vasculares. Trabajo presentado a la Sociedad Argentina de Angiología, Buenos Aires, 15-VI-1968.
11. — Lieberman, J. S.: Thrombophlebitis and cancer. «J. A. M. A.», 177: 542, 1961.
12. — Mirabel, L.: Migrating thrombophlebitis associated with cancer. «New Engl. J. Med.», 70: 34, 1954.
13. — Sproul, E. E.: Carcinoma and venous thrombosis. «Am. J. Can.», 34: 506, 1938.
14. — Trousseau, A.: Phlegmatie alba dolens. Citado por Oelbaum, M. H. «Brit. Med. J.», 907: 4842, 1953.