

Trastornos vasculares y cáncer. Comunicación de un caso y revisión de la literatura

Vascular diseases and neoplasm. Case presentation and literature review

Dr. Rafael Pila Pérez; Dr. Rafael Pila Peláez; Dra. Carmen Guerra Rodríguez; Dr. Carlos del Risco Turiño; Dr. Alejandro Ferrer Padrón

Hospital Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Se señala el caso de una paciente con fenómeno de Raynaud que antecedió en años la aparición de una neoplasia gástrica. Se destacan diversos aspectos de la fisiopatología y hallazgos clínicos en los trastornos vasculares que pueden estar asociados a las neoplasias, así como sus diversas formas y mecanismos más importantes en su producción, como trastornos de la coagulación, sustancias tóxicas de origen tumoral, mecanismos autoinmunes entre otros. Consideramos que estos conocimientos son importantes por la posibilidad del diagnóstico precoz de neoplasias ocultas y también porque el diagnóstico temprano de estos procesos puede incrementar el tratamiento correcto y más rápido en beneficio de estos enfermos.

DeCS: NEOPLASMAS; ENFERMEDADES VASCULARES.

ABSTRACT

A patient with Raynaud's phenomenon that preceded in years the apparition of a gastric neoplasm is presented. Some aspects of pathophysiology and clinical findings in vascular disease that may be associated with neoplasms, as well as different form and mechanisms most important in their production, are stressed, such as coagulation disorders, toxic substances of tumoral origin, autoimmune mechanisms, among others. We consider that these knowledges are important for the possibility of early diagnosis of occult neoplasms and also because early diagnosis of these processes may increase right and rapid treatment for the benefit of ill subjects.

DeCS: NEOPLASMS; VASCULARES DISEASES.

INTRODUCCIÓN

Trousseau,¹ a fines del siglo pasado describe por primera ocasión la asociación de lesiones vasculares y neoplasias, indicando la relativa frecuencia de las flebotrombosis en los tumores del páncreas.

A partir de 1938² otros investigadores^{3,4} confirman estas observaciones, y en 1961, Lieberman⁵ en un estudio de 1 400 neoplasias destaca la mayor incidencia de flebotrombosis en el cáncer del pulmón, siguiéndole en frecuencia los de páncreas y tracto genital en la mujer.

McKay⁶ reporta afecciones vasculares en un cáncer de colon caracterizadas por el depósito homogéneo o granular de una sustancia fibrinoide en la pared vascular sin alteraciones del endotelio. Fischer⁷ señala lesiones semejantes en arteriolas de piel, miocardio, riñón y bazo en un cáncer del pulmón y tromboendocarditis marántica. Diversos investigadores presentan casos iguales en lo referente a las características de las lesiones microvasculares en pacientes con neoplasias y coagulopatías de consumo, iguales clínicamente a una púrpura trombocitopénica trombótica.

Domz⁸ Nielsen⁹ y Hawley¹⁰ describen la asociación de arteriopatías vasoespásticas con isquemia digital y gangrenas distales en diferentes neoplasias.

Estos enfermos presentan un síndrome de Raynaud atípico, con ausencia de lesiones arteriales tronculares.

Friedman¹¹ señala dos casos de cáncer ginecológico (mama y útero) acompañados de lesiones troficoisquémicas severas en ambas extremidades superiores e inferiores originadas en arterias de carácter trombosante y en uno de los casos acompañadas de necrosis fibrinoide e infiltración parietal arterial de células redondas. Ambos pacientes presentaron gangrenas de rápida evolución, estacionándose el cuadro vascular con la exéresis tumoral. Valdés¹² observó en dos enfermos con carcinoma diseminado (próstata y estómago), flebotrombosis migratoria y recurrente, la presencia de lesiones microvasculares cutáneas no existentes en las vísceras; existía en estos pacientes una perturbación de flujo capilar nutritivo cutáneo, evidenciado por las pruebas de depuración con xenón radioactivo.¹³

Últimamente se señalan los síndromes vasculíticos, los cuales son procesos clínicos patológicos caracterizados por inflamación de la pared de los vasos sanguíneos, que pueden disminuir la luz vascular, con las siguientes alteraciones isquémicas en los tejidos que el vaso irriga¹⁴ Puede afectar a vasos sanguíneos de cualquier tamaño, localización y tipo¹⁵ Las vasculitis pueden ser el proceso primario o un componente de otra afección subyacente. Existían diferentes clasificaciones de las vasculitis,¹⁶ dentro de este aspecto amplio, las vasculitis por hipersensibilidad son las relacionadas con las neoplasias,¹⁷ aunque existe un grupo de otras causas mucho más comunes de enfermedades.

El objetivo de este trabajo es presentar un caso con esta afección y al mismo tiempo realizar una revisión de los aspectos más importantes de esta interesante asociación.

Presentación del caso:

Paciente de 70 años con afectación del estado general, afebril, muy decaída, no refería dolores óseos o articulares y sí heces fecales oscuras. En la exploración se observó alopecia casi completa de cráneo con lesiones dérmicas de color rojo violáceo acompañados de frialdad y tendencia a recurrir, aparecen y demoran semanas en desaparecer y aparecen con iguales

características. Presenta desde hace tres años lesiones tróficas distales de ambas manos y orejas, con iguales características (fig 1 y 2).



Fig 1. Observe la alopecia, el eritema y la cianosis distal de la paciente.



Fig 2. Manos que muestran el fenómeno de Raynaud de la paciente.

Se palpa tumoración en epigastrio algo dura, discretamente dolorosa, sin latidos y algo desplazable. El resto de la exploración física fue normal. El cuadro fue catalogado de un fenómeno de Raynaud por posible neoplasia gástrica. Entre las exploraciones complementarias realizadas destacaban:

hemoglobina 7g/dl, leucocitos $8500 \times 10^9 / l$ (fórmula normal), eritrosedimentación 143 mm/hora, plaquetas $180 \times 10^9 / l$, glicemia, creatinina, enzimas, conteo de Addis, coagulación, sangramiento, T de protombina, crioglobulinas, factor reumatoide, DNA, VDRL: negativo.

ultrasonido abdominal: compatible con tumoración gástrica; enema baritado: negativo. Radiografía de tórax y survey óseo: negativos. panendoscopia:

neoplasia gástrica. Biopsia de estómago: Adenocarcinoma Gástrico. Medulograma: Anemia Ferropénica, infiltración de la misma por posible proceso neoplásico.

La paciente se traslada al hospital Oncológico para tratamiento de su neoplasia y es asistida en nuestro hospital por el servicio de Angiología de su fenómeno vascular, el cual no ha tenido recurrencia como en épocas anteriores.

DISCUSIÓN

Señalamos los aspectos clínicos más importantes en las neoplasia y los trastornos que ellos producen:

Paraneoplasias vasculares:

1. Venosas Flebotrombosis, Tromboflebitis.
2. Arteriales Síndrome de Raynaud.
Funcionales..... Arteriopatías obstructiva.
Orgánicas Arteriopatías necrotizantes.
3. Microvasculares {Microangiopatías por depósito de sustancias anormales. Microangiopatías hiperplásicas
4. Síndrome vasculítico Vasculitis por hipersensibilidad

Flebotrombosis y tromboflebitis:

Los procesos venosos trombóticos o inflamatorios que pueden incidir en el curso de los cánceres presentan habitualmente características clínicas definidas que permiten presumir su etiopatogenia¹²

1. Aparición espontánea, sin antecedentes de trauma local o venas varicosas en forma previa o coetánea a la neoplasia.
2. Localización superficial o profunda.
3. Carácter migratorio o recurrente.
4. Asistencia al tratamiento anticoagulante.
5. Tendencia embolígena.
6. Cierta tendencia a presentar trastornos de la coagulación.
7. Frecuente asociación a tumores mucosecretantes.

Arteriopatías obstructivas y necrotizantes:

Friedman¹¹ describe a una paciente que presentaba un carcinoma de mama que desarrolló lesiones isquémicas en ambas piernas por obstrucción poplítea bilateral evidenciada arteriográficamente. La evolución isquémico vascular fue progresiva, terminando con gangrena bilateral que obligó a la amputación de ambos miembros inferiores. El estudio histopatológico mostró una trombosis arterial extensa, que comprometía poplítea y tibiales. El mismo autor ¹¹ presenta otro caso en una mujer de 32 años con un cáncer de cuello del útero con lesiones isquémicas previas en miembros superiores y obstrucción de las arterias digitales. La evolución de los fenómenos isquémicos fue progresiva, lo que llevó a la amputación digital de ambas manos. La histopatología de las arterias digitales evidenció necrosis fibrinoide con proliferación de la íntima o infiltración de células redondas.

Síndrome de Raynaud:

La asociación entre el fenómeno de Raynaud y neoplasias viscerales se señaló en el siglo pasado. O'Connor (1884) lo describe en una paciente con cáncer de mama, Price Jones en (1901), Halmiton (1920) y Bennet (1928) lo asocian con carcinoma de tubo digestivo, principalmente esófago y estómago¹⁰ como en el caso que nos ocupa que poseía una neoplasia gástrica. Domz y Chaprean⁸ lo describen asociado a un adenocarcinoma broncogénico en la cual la resección del tumor mejoró notablemente los síntomas vasculares. Hawley¹⁰ registra seis casos en pacientes con neoplasias de riñón, ovario, útero y páncreas. Según las experiencias reportadas el fenómeno de Raynaud en estos procesos por lo general precede a la traducción clínica de éstos y se presenta con características atípicas. En las neoplasias el fenómeno de Raynaud puede tener el carácter intermitente o paroxístico habitual, con persistencia de la frialdad y palidez durante días, con o sin aparición de gangrenas distales, como pudimos observar en nuestra paciente.

Microangiopatías:

McKay⁶ y Fisher⁷ fueron los que reportaron las lesiones microvasculares generalizadas (por depósito de sustancia fibrinoide en la pared y luz vascular) en diferentes neoplasias (colon, bronquio). Otros investigadores los asocian a colon sigmoide,¹⁸ cáncer gástrico¹⁹ y de colon,²⁰ con alteraciones en la coagulación de la sangre. En las lesiones vasculares de las coagulopatías de consumo asociadas a neoplasia, el cuadro clínico cursa en forma muy parecida a la púrpura trombocitopénica trombótica con las siguientes características:

- .Lesiones microvasculares viscerales y cutáneas.
- . Alteraciones de la coagulación: disminución de los factores V, VIII, plaquetas y factor I.
- . Mayor frecuencia de neoplasias mucosecretoras.
- .Frecuente asociación a Flebotrombosis por neoplasia.
- . Evaluación regularmente mortal.

Síndrome vasculítico:

Dentro de este síndrome, las vasculitis por hipersensibilidad (VH) son un grupo de enfermedades caracterizadas en la clínica por el hallazgo de una púrpura palpable con predominio en extremidades y tronco, pueden cursar en forma de brotes recurrentes y cuya causa es múltiple, los fármacos son una de sus principales causas.¹⁶ Dentro de las afecciones infrecuentes asociadas a VH se encuentran las neoplasias, principalmente del tejido linfoide o sistema retículo endotelial²²

Dentro de la VH se encuentra el síndrome de SchleinHenoch, el cual últimamente se ha reportado por neoplasias de todo tipo.²³ Al igual que la crioglobulinemia mixta que se caracteriza por su singularidad.²⁴ Por otro lado, se han descrito diversos tipos de vasculitis asociadas a enfermedades neoplásicas como angilitis granulomatosa del SNC en la enfermedad de Hodgkin, y en las leucemias de células peludas²⁵ y pueden ser reportadas en neoplasias, aunque con menor frecuencia.²⁶ Estas VH preceden en semanas o incluso años a la aparición de la neoplasia y suelen mejorar con el tratamiento de la misma.²²

Mecanismos fisiopatológicos:

En la actualidad no son bien conocidos los factores que participan en la presentación de los fenómenos vasculares asociados al cáncer, aunque se han estudiado y tratado algunos aspectos que frecuentemente coinciden en estas manifestaciones paraneoplásicas. Se ha observado en las

neoplasias endoteliovasculares (flebotrombosis y tromboendocarditis marántica) de su elevada incidencia en tumores de carácter mucosecretorios²⁷ y frecuentemente asociado a perturbaciones de la coagulación sanguínea, ha permitido considerar la posibilidad de la existencia de una sustancia de origen tumoral,²⁸ que por vía de las alteraciones de la coagulación sanguínea llevaría a la presentación de estos fenómenos. Friedman¹¹ ha sugerido en los casos de arteriopatías por él señalados la participación de mecanismos autoinmunes. En la presentación de los fenómenos de Raynaud de carácter paraneoplásico se han discutido distintos mecanismos:²⁹ aumento del tono simpático, vasoconstricción de origen central, ligados a una increción de catecolaminas, hiperactividad del sistema neovascular, fístulas arteriovenosas congénitas, o una coagulación intravascular localizada; crioglobulinas, hipersensibilidad al frío.

En las lesiones microvasculares por coagulación intravascular se han señalado alteraciones de la coagulación. En las microangiopatías obliterantes periféricas se considera la posibilidad de mecanismos inmunes desencadenados por el tumor, ya que se asocian a un aumento de la gamma globulina plasmática en muchos casos.¹²

Suele pensarse que los síndromes vasculíticos resultan de mecanismos inmunopatogénicos; sin embargo, las pruebas varían en los diferentes síndromes.

Entre estos mecanismos surge como principal fenómeno inmunopatológico relacionado con la mayor parte de estos, a síndromes de complejos inmunitarios circulantes, con daño vascular subsecuente.¹⁴ La presencia de estos complejos no demuestra que la vasculitis concurrente sea causada por ellos, y los complejos, pues no siempre la causan, incluso en enfermedades en que existe vasculitis. Una vez depositados los complejos se activan elementos del complemento, con liberación de enzimas que dañan la pared vascular.¹⁵ Algunas vasculitis se caracterizan por inflamación granulomatosa en los vasos sanguíneos y su alrededor.²⁵ Existen múltiples teorías y otros mecanismos particulares de acuerdo al tipo en específico de vasculitis.²⁶

CONCLUSIONES

1. Se han señalado diferentes vasculopatías paraneoplásicas.

a). Venosas (flebotrombosis y tromboflebitis).

b). Arteriales (arteriopatía obstructiva y necrotizantes).

c). Microvasculares [microangiopatías por depósito de sustancias anómalas.

Síndrome vasculítico.

2. Los diferentes mecanismos señalados en su patogenia son:

a). Alteraciones de la coagulación,

b). Tóxicos de origen neoplásico,

c). Trastornos inmunológicos etc.

3. Se considera de gran importancia el conocimiento de estas alteraciones pues orientan a neoplasias ocultas que pueden comprometer la vida del paciente.

4. El síndrome vasculítico se produce fundamentalmente por trastornos inmunopatológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trousseau A. Palegmatie alba dolens. Brit Med Jr. 1973;90:428.
2. Sproul E. Carcinoma and Venus thrombosis. AM J Can. 1938;34:5669.
3. Mirabel L. Migrating Thrombophlebitis associated with cancer. New Eng J Med. 1954;70:348.
4. Edward E. Migrating Thrombophlebitis associated with cancer. New Eng J MED. 1959;240:10317.
5. Lieberman J. Thrombophlebitis and cancer. J Med Ass. 1961;177:1429.
6. McKay D, Wahle G. Disseminated thrombosis in colon cancer. Cancer. 1975;28:10706.
7. Fisher E, Bayrd W. The nature of arteriolar and capillary occlusion in patients with carcinoma. Am S Path. 1986;3:285.
8. Donz C, Chapman C. Digital ischaemia crioglobulinemie and adenocarcinoma of the lung. Calif Med. 1981;95:3616.
9. Nielsen B, Petri C. Digital ischaemia and disseminated colon cancer. Nord Med. 1983;89:237241.
10. Hawley P, Johwston A, Rankin J. Association between digital ischaemia and malignant disease. Brit Med J. 1987;23:208213.
11. Friedman A, Qichter I. Malignancy and arteriopathy. Angiology. 1989;50:8359.
12. Valdés E, Romeo N, Perrazo D. Paraneoplasias vasculares en cáncer broncogénico. Angiología. 1989;51:10712.
13. Valdés E. Evaluation of vasoative drugs by clearance of radio sodium. Angiology E. 1984;75:3548.
14. Rossenwasser L. Síndromes vasculíticos. En: Bennett Ed, Plum O, Gill P, Kokko I, Mandel L, Ocilner S, editors, et al. Principios de Medicina Interna.. México: Ed McGrauHill Int; 1996. p. 722.
15. Hiltz R, Cupps T. Cutaneus vasculitis. Curr opinion Rheumatol. 1997;9:339.
16. Calabrese L, Michel B, Bloch A. The American College of Rheumatology 1998 Criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. Arthritis Rheum. 1990;33:10812.
17. Lucas Guillen E, Martínez Ruiz A, Guerad Ramírez M, Montes Cluero C. Vasculitis por hipersensibilidad como primera manifestación de mielona múltiple. Ana Med Int. 1997;14:3747.
18. Joseph R, Day H, Microangiopathic haemolytic anaemia in a patient with consumption coagulopathy and disseminated cancer. Scand H Haemat. 1996;39:12718.

19. Seligashon U, Weber H, Yoran C, Horowitz A. Microangiopathic haemolytic anaemia and defibrination syndrome in metastatic carcinoma of the stomach. *Israel J Med Sci.* 1998;44:108992.
20. Trapp E, Rlston A. Thrombotic microangiopathy associated with squamous carcinoma. *Brit Med J.* 1998;24:20913.
21. Valdés E. Generalized microvascular lesions in malignant diseases. *South Af Med J.* 1982;42:359.
22. Pertuiset E, Liote F, Launay Russ E. Adult hewochschonlein purpura associate with malignancy. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:3608.
23. Quenneville L, Magail A. Renal failure due to TCell mediated Lymphocytic vasculitis: An unusual complication of chronic Lymphocytic leukemia. *Am J Kidney dis.* 2000;36:117.
24. Fam A. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Clin Rheumatol.* 2000;14:51533.
25. Antolin J, Cardenes M, Artiles J, Amerigo M, Jiménez P, Acosta A. Vasculitis por hipersensibilidad: Análisis de 60 pacientes. *Rev Clin Esp.* 1997,194:18791.
26. Castro M, Conn D, Dariel W, Garton J. Rheumatic Manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol.* 1995;18:7217.
27. Bagnoud F. Coagulation disorders and carcinoma rich in mucopolysaccharides. *Thromb, Diabetes, Haemorrh.* 1996;36:14350.
28. Korst D, Kratiochuil C. Cryofibrinogen in a case of lung cancer associated with thromboflebitis. *Blood.* 1995;20:9459.
29. Soro P, Farris A, Serra G, Denti S, Moretti P, Maoddi P. Agregación Plaquetaria y fenómenos de Raynaud. *Angiología.* 1995;57:137.

Recibido: 11 de mayo de 2001

Aprobado: 13 de abril de 2002

Dr. Rafael Pila Pérez. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Hospital Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.