

# Síndrome de Trousseau

Mario Colinabarranco González, Nuria Gispet,  
Pilar Galicia L., Facultad de Medicina, UNAM.

## Resumen

La asociación de tromboflebitis venosa espontánea, aislada o múltiple, arterial y una neoplasia sólida del tipo del adenocarcinoma se conoce como el SÍNDROME DE TROUSSEAU. Se ha descrito la coexistencia de coagulación intravascular diseminada, fenómenos hemorrágicos o endocarditis no bacteriana trombótica. Se ha descrito acompañado de adenocarcinoma de páncreas, pulmón, ovario, próstata y muchos más. Se presenta el caso de una mujer joven, con tromboflebitis arterial y venosa de iliaca y renal derecha, femoral y pulmonares que tuvo un cistadenocarcinoma seroso de ovario izquierdo. Se mencionan las causas posibles de la predisposición a los fenómenos trombóticos en los pacientes con cáncer y se revisa lo concerniente al cáncer ovárico. Se enfatiza la utilidad de la anticoagulación con heparina y la búsqueda exhaustiva de la neoplasia.

## Summary

Association of spontaneous venous thrombophlebitis, isolated or multiple arterial, with a solid neoplasia of the adenocarcinoma type is known as Trousseau Syndrome. Coexistence of intravascular coagulation, hemorrhages or thrombotic endocarditis of nonbacterial origin has been reported. Also, it has been reported to be accompanied by adenocarcinomas of the pancreas, lungs, ovaries, prostate, and many others. We present the case of a young woman with arterial and venous thrombophlebitis in the iliac, right kidney, femoral, and pulmonary veins, who had suffered of a serous cystadenocarcinoma in the left ovary. We deal with the possible causes that predispose thrombotic phenomena in cancer patients and a review of ovarian cancer is presented. Emphasis is made on the use of anticoagulating agents, such as heparine, and on the need of establishing the presence of a neoplasia.

## Introducción

Existen datos tanto clínicos como de experimentación que indican una relación estrecha entre la activación de la coagulación sanguínea y la existencia de algún tipo de neoplasia. Así, desde hace más de 100 años se ha observado una relación entre los fenómenos tromboembólicos y la presencia de cáncer. Asimismo, se han detectado hasta en el 92% de los pacientes cancerosos anormalidades en las pruebas habituales de coagulación, aunque se

considera que muchas de estas alteraciones son inespecíficas.<sup>18</sup>

Las alteraciones hematológicas descritas son variables, pero se mencionan más frecuentes las siguientes: agregación plaquetaria aumentada, alargamiento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, niveles anormales de fibrinógeno, crio fibrinógeno, factores VIII y V, antitrombina III y presencia de productos de degradación de la fibrina, pudiendo haber trombocitosis o trombocitopenia.

Se considera que algunos pacientes con cáncer poseen un estado de coagulación intravascular diseminada compensada. Los mecanismos que se han propuesto para esta situación son: liberación de factores procoagulantes por las células cancerosas, por sustancias como la mucina, por lesiones de tejidos adyacentes al cáncer o por activación de los macrófagos.<sup>4 8 11 15</sup>

El síndrome de Trousseau, descrito en 1865, es conocido como la asociación de trombosis venosa, aislada o múltiple, de carácter migratorio con una neoplasia sólida de tipo mucosecretor. Puede coexistir con embolismo arterial, coagulación intravascular diseminada, fenómenos hemorrágicos o endocarditis trombótica no bacteriana; aunque la tromboflebitis puede estar asociada a cualquier neoplasia, se ha descrito con más frecuencia en los casos de cáncer de páncreas, pulmón, estómago, ovarios y otros<sup>22 24 25 26</sup>

Por el interés clínico que reviste el síndrome de Trousseau, describimos el caso de una mujer joven con múltiples problemas tromboembólicos y cáncer ovárico no diagnosticado antemortem.

## MATERIAL Y METODOS

### Caso Clínico

Femenina de 33 años, nulípara, obesa, con tabaquismo de 10 años de evolución, sin uso de anticonceptivos. Quince días antes del ingreso presentó dolor en miembro pélvico derecho con aumento de volumen, de temperatura e hipertemia hasta tercio distal de muslo y posteriormente dolor torácico transfixivo en hemitórax derecho, cara posterior (región subescapular), disnea, tos con expectoración blanquecina y en una ocasión hemoptoica. Se le ordena gammagrama pulmonar, el cual fue diagnóstico para tromboembolia en el segmento apical del lóbulo superior del pulmón derecho y en el lóbulo inferior izquierdo. Se ingresa al hospital a la Unidad de Ciudadanos Intesivos y se anticoagula con heparina. Durante los 4 días subsecuentes se adiciona acenocumarina y se suspende la heparina. El cuadro clínico se exacerba y el miembro pélvico derecho toma un color negruzco y hay dolor severo. En el 10º día de hospitalización presenta hipotensión y oliguria, se realiza amputación supracondilea del miembro pélvico derecho. Se instala la heparinización y en el 15º día se inicia hemodialisis. El día 19 de hospitalización muestra disminución del pulso pedio izquierdo y cambios de coloración en el pié. Subi-

tamente durante su sesión de hemodialisis, el día 23º, presentó paro cardiorespiratorio irreversible a manobras de resucitación.

Como datos de laboratorio tenemos: Hb que fluctuó de 10 a 4.6 Gm, Ht de 33 a 17%, leucocitos de 33 600 a 7 950, urea que llegó a 200 mg. creatinina hasta 4.9, plaquetas entre 138 000 y 125 0000; una sola determinación de fibrinógeno de 250 mg (día 22 de hospitalización). La telerradiografía de tórax mostró derrame pleural bilateral.

Los datos anatomopatológicos más relevantes son: cistadenocarcinoma papilar seroso del ovario izquierdo (Fig. 1-2), tromboflebitis reciente y antigua localizada en:

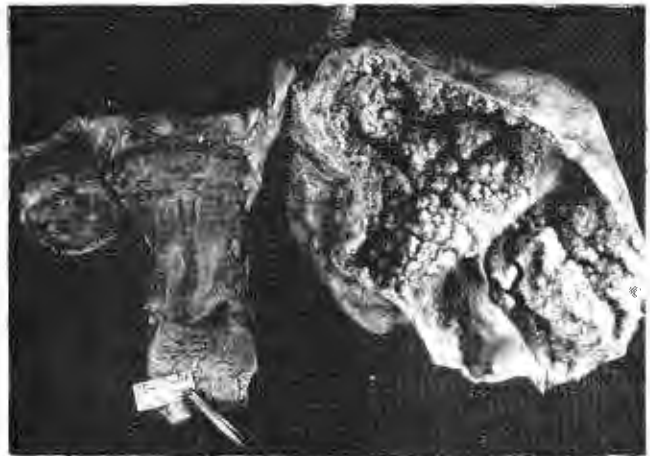


Figura 1. Cistadenocarcinoma papilar seroso de ovario izquierdo.

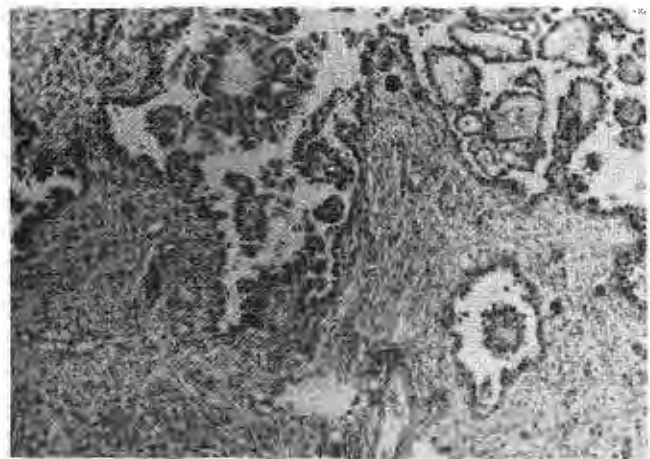


Figura 2. Microfotografía. Cistadenocarcinoma papilar seroso.

vena y arteria femoral, iliaca y renal derechas, cavidades derechas del corazón y pulmones. (Fig. 3-4) Infartos recientes pulmonares (Fig. 5), dilatación de cavidades derechas del corazón con cambios hipóxicos de las fibras

miocárdicas (Fig. 6), encefalopatía hipóxica aguda, nefritis intersticial aguda con papilitis necrozante.

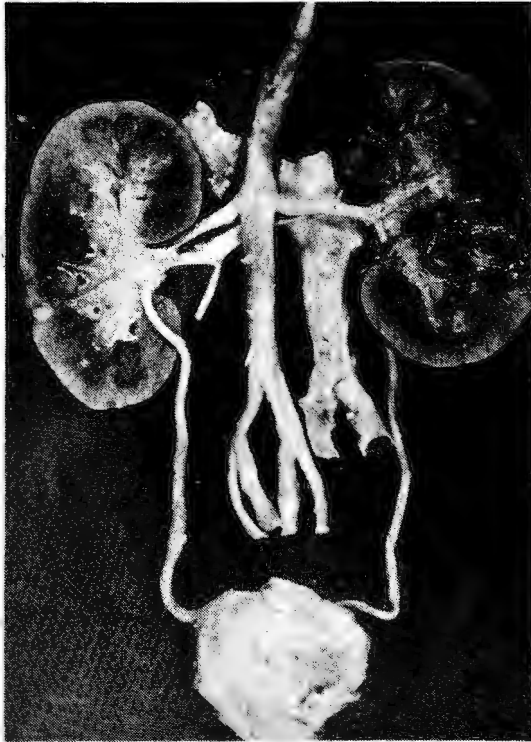


Figura 3. Trombosis arteria y vena femoral. Infartos recientes renales.



Figura 4. Trombosis iliacas y aorta.



Figura 5. Trombosis pulmonar e infartos recientes basales bilaterales.

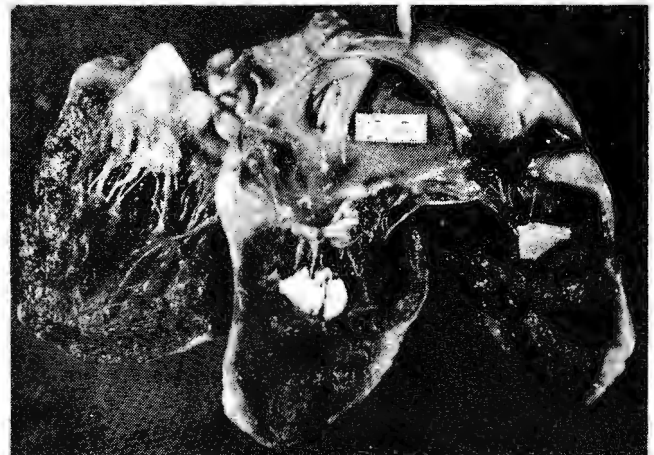


Figura 6. Trombosis mural y dilatación de cavidades derechas.

### Discusión

Los datos clínicos y de laboratorio han demostrado claramente la propensión de algunos pacientes con cáncer a desarrollar fenómenos tromboembólicos y/o coagulación intravascular diseminada. Asimismo, desde el punto de vista histológico, en estudios postmortem se han encontrado trombos de plaquetas y fibrina en vasos sanguíneos que drenan el tumor y, además, prueba inmunoquímicas han revelado la existencia de fibrina alrededor de las células tumorales.

En el trabajo clásico de Sack<sup>22</sup> se analiza detalladamente la patología asociada al síndrome de Trousseau. De 182 pacientes con cáncer y coagulopatía diseminada de consumo, 96 presentaron tromboflebitis migratoria. Otros 12 tuvieron la triada de tromboflebitis, hemorragia y embolismo arterial, algunos en forma secuencial. Cuarenta y cinco pacientes manifestaron embolismo arterial.

En esta casuística, el mayor número de neoplasias fue de páncreas (44 casos, 24.2%) y 7 pacientes tuvieron Ca de ovario (3.8%). Todos ellos con fenómenos trombóticos venosos. En una revisión más reciente, Rickles<sup>18</sup>, en 541 casos de cáncer asociado a enfermedad tromboembólica clínica, encontró 139 pacientes con Ca pulmonar (25.6%), 94 con Ca de páncreas (17.4%) y 34 de Ca ovárico/uterino (6.3%), la predominancia del Ca de pulmón está en función de su mayor incidencia actualmente.<sup>16 18</sup>

La frecuencia de fenómenos tromboembólicos, clínicamente en pacientes con cáncer, varía de 1 a 11%<sup>1 5 6</sup>; en material de autopsia aún es mayor. Así, se considera que la trombosis y/o el sangrado son la segunda causa de muerte en los pacientes hospitalizados con cáncer.

Las anomalías más frecuentemente descritas en la coagulación de estos pacientes son: elevación del nivel de productos de degradación del fibrinógeno, tiempo de trombina alargado, trombocitosis e hiperfibrinogenemia. Esto ha llevado a decir que en los pacientes con cáncer existe un estado sobrecompensado de coagulación intravascular con fibrinolisis, ya que se considera que existe una coagulación intravascular de grado moderado, con una utilización acelerada de los factores de coagulación acompañada de una síntesis mayor de fibrinógeno y plaquetas, los que aumentan en la circulación. Las pruebas de laboratorio nos dan resultados poco concluyentes. Sin embargo, sí se ha podido detectar un aumento plasmático del antígeno relacionado con el fibrinógeno/fibrina y una elevación del fibrinopéptido A plasmático, sobre todo con tumores sólidos y leucemia aguda.

Así, la activación subclínica del proceso de la coagulación es un reflejo de la interdependencia del crecimiento tumoral y la generación de fibrina. La presencia de coagulación intravascular diseminada en forma florida no es lo frecuente, con excepción de aquéllos pacientes que poseen leucemia aguda promielocítica sometidos a terapia citotóxica, en que existe liberación de trombo-plastina o condiciones clínicas que sabemos predisponen a la coagulopatía de consumo como sería la sepsis por gram negativos y el choque séptico.

Aunque la coagulación intravascular diseminada es frecuente en los pacientes con cáncer, esta patología en forma manifiesta sólo se presenta en el 9-15% de pacientes.<sup>10</sup>

En lo referente a las plaquetas, se ha reportado trombocitopenia, función anormal y activación *in vivo* de las mismas. Aunque la trombocitopenia se puede encontrar hasta en un 27% de los cancerosos, cifras más conserva-

doras varían desde un 4% en aquéllos con Ca de pulmón inoperable hasta un 11% en otros tipos de cáncer. Aunque la patogénesis de la trombocitopenia no es clara, se considera consecuencia de una mayor destrucción por su activación y liberación *in vivo* y también por efecto tumoral directo. Al contrario, la trombocitosis que se ha detectado hasta en un 30-60% de los pacientes con cáncer no tratado, puede ser consecuencia de una coagulación de consumo moderada, trombocitosis y sobrecompensación hematológica.<sup>13 14 20</sup>

Existe la observación clínica de que los pacientes cancerosos con enfermedad tromboembólica son refractarios a la anticoagulación tradicional. Las explicaciones que se aducen son: la existencia de una enzima resistente a la heparina (no trombina), que favorece el depósito del fibrinógeno intravascular; la generación de trombina, que ocurre intravascularmente, es menos susceptible a la inactivación por heparina y la generación de trombina se da en el espacio extravascular con la permeación del fibrinopéptido A a la circulación.<sup>2 23</sup>

Se considera entonces que existe una compleja interacción de eventos, tanto intra como extravasculares, que condicionan el depósito local de fibrina, tanto en el tumor como en su alrededor, lo cual puede activar la coagulación plasmática.<sup>29</sup> También se considera que algunos tumores poseen una o más glicoproteínas en su superficie, lo que facilita que las plaquetas puedan agregarse directamente. Asimismo, como otro mecanismo inductor de la coagulopatía se menciona la producción de procoagulantes (factor tisular o procoagulante A) por las células cancerosas o por la activación de monocitos-macrófagos que liberan un factor tisular que puede activar a la protrombina.<sup>27</sup>

En las descripciones del síndrome de Trousseau se hace hincapié en la presencia de tromboflebitis migratoria espontánea, la cual puede involucrar trayectos venosos poco usuales (venas del cuello, brazo, etcétera), sin embargo, la existencia de trombos venosos, arteriales y cáncer oculto es lo característico.<sup>3 7</sup>

El caso que nos ocupa presentó dichas características y su manejo antocoagulante no modificó sustancialmente su pronóstico. Además, la paciente era nulípara lo cual se menciona como un factor de riesgo para el cáncer ovárico.<sup>9 12</sup>

Estudios epidemiológicos muestran que las mujeres nulíparas o con primer embarazo tardío o con pocas gestas, son más propensas al desarrollo de estas neoplasias.<sup>9 17 21</sup>

Se considera que el embarazo tiene un efecto protector

contra el riesgo del cáncer de ovario por la supresión de la ovulación o por la alteración en la producción de gonadotropinas hipofisarias durante el mismo.<sup>9 30 31</sup>

Se enfatiza que la búsqueda de una neoplasia oculta debe ser prioritaria ante los fenómenos de trombosis venosa y/o arterial sin causa aparente en cualquier paciente, ya que para mejorar el pronóstico es indispensable el manejo oncológico y el uso de anticoagulantes, de preferencia la heparina ya que al parecer la respuesta a

los coumarínicos es errática y poco útil.

Para concluir, mencionaremos lo dicho por Armando Trousseau en lo referente a los problemas tromboembólicos:

**“Es tan grande en mi opinión, el valor semiológico de la flegmasia como signo de caquexia cancerosa, que la considero como un signo de la diatesis cancerosa como sería el hallazgo de un derrame sanguinolento en cualquier cavidad serosa”**

#### Referencias

- Amundsen MA, Spittell JA, Thompson JH, Owen CA. Hipercoagulability associated with malignant disease and with the postoperative state. *Ann Intern Med*. 58: 608-616, 1963.
- Bell Wr, Starksen NF, Tongs, Posterfield JK. Trousseau's syndrome. Devastating coagulopathy in the absence of heparin. *Am J Med* 79: 423-429, 1985.
- Botey A. Angiología e hipertensión arterial. Ed. Farreras. Medicina Interna, 11a. Edición, Barcelona, Ediciones Doyma, 607, 1167, 1988.
- Davis RB, Theologides A, Kennedy BJ. Comparative studies of blood coagulation and platelet aggregation in patients with cancer and non malignant diseases. *Ann Intern Med* 71: 67-80, 1969.
- Griffin MR, Stanson AW, Brown ML. Deep Venous Thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 147: 1907-1911, 1987.
- Goldberg RJ. Venous thromboembolism and malignancy. *Arch Intern Med* 147: 1983-1984, 1987.
- Gore JW, Appelbaum JS, Greene HL, Dexter L, Dalen JE. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 96: 556-560, 1982.
- James Wd, Trousseau's Syndrome. *Int J Dermat* 23: 205-206, 1984.
- Janssens J. Conocimientos, preguntas y respuestas sobre el cáncer ovárico. Doorenbos H. Tratamiento no quirúrgico de las enfermedades malignas. México. Editorial El Manual Moderno, 128, 153, 1982.
- Lieberman JS, Borrero J, Urdaneta E., Wright IS. Thrombophlebitis and cancer *JAMA* 177: 532-545, 1961.
- Mendelsohn J. Principios de las neoplasias. Harrison. Principios de medicina interna. 11 Edición (7a. Español) México, Nueva Editorial Interamericana, 531, 1989.
- Nasca PC, Greenwald P, Chorosts, Ricardt R, Caputo T. An epidemiologic case-control study of ovarian cancer and reproductive factors. *Am J Epidemiol* 119: 705-713, 1984.
- Nusbacher J. Migratory venous thrombosis and cancer. Mechanisms and clinical manifestations. *Prog Clin Cancer* 3: 151-156, 1967.
- Peniche J. Enfermedades de la piel, dermatosis paraneoplásicas. Martin Al. Introducción a la medicina interna, México, Méndez Cervantes, 15-67, 1989.
- Pineo GF, Brain Me, Gallus As, Hirsh J, Hatton MWC, Regoezci E. Tumors, mucus production and hypercoagulability. *Ann NY Acad Sci* 320: 269-270, 1974.
- Pinzon R, Drewinko B, Trujillo VH, Giacco g. Pancreatic carcinoma and Trousseau's Syndrome: experience at a large cancer center. *J-Clin Oncol* 4: 509-514, 1986.
- Reibnegger G y cols. Clinical significance of neoprin for prognosis and follow-up in ovarian cancer. *Cancer Research* 47: 4977-4981, 1987.
- Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer. Trousseau's Syndrome revisited. *Blood* 62: 14-31, 1983.
- Rickles FR, Edwards, Barb C, Cronlund M. Abnormalities of blood coagulation in patients with cancer fibrinopeptide A generation and tumor growth. *Cancer* 51: 301-307, 1983.
- Robbins SL. Trastornos de los líquidos y sistema hemopoyético-linfoide. Robbins. Patología básica. 2a. ed. México. Nueva Editorial Interamericana. 239, 246, 1979.
- Rosenberg L y Cols. Epithelial ovarian cancer and combination oral contraceptives. *JAMA* 247: 3210-3212, 1983.
- Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's Syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical pathophysiological and therapeutic features. *Medicine* 56: 1-37, 1977.
- Shen VS, Pollak EW. Fatal Pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified?. *Southern Med J*. 73: 841-843, 1980.
- Síndrome de Trousseau. *Scientific American*. Medicina. Editorial Científica Médica Latinoamericana. México. p. 40-41, 1987.
- Spivak JL, Veroain HB. *Manual of Clinical Problems in Internal Medicine*. 3a. Ed. 4a. Impresión. Boston, Toronto. Little, Brown and Co. 424, 1983.
- Stolinsky DC. Letter. Trousseau's Phenomenon. *Blood* 62: 1304, 1983.
- Sum NC, Mc Afee WM, Hum GJ, Weiner JM. Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients. Part. I. Coagulation Studies. *Am J Clin Pathol* 71: 10-16, 1979.
- Toppa NH, Filho GB. Síndrome de Trousseau asociado a adenocarcinoma do pancreas. *Rev Goiana Med* 29: 171-177, 1983.
- Van de Loo. Clinical aspects of thromboembolism in neoplastic diseases. Schattaver FK. The thromboembolic disorders. Stuttgart-New York. 471-76, 1983.
- Weiss NL. Measuring the separate effects of low parity and its antecedents on the incidence of ovarian cancer *Am J Epid* 128: 451-455, 1988.
- Wynder EL, Dudo H, Barber H. Epidemiology of cancer of the ovary. *Cancer* 23: 352-370. 1969.