

Tromboflebitis asociadas a neoplasias. Estudio de 23 casos

R. Cervera, A. Coca, J. Closas, J. Font, M. Ingelmo y A. Balcells

Servicio de Medicina Interna. Clínica de Patología General.
Hospital Clínic i Provincial. Facultad de Medicina. Barcelona.

Se describen las características clínicas de una serie de 23 pacientes (13 varones, 10 mujeres) de edad media 61 ± 14 años, afectados de tromboflebitis paraneoplásica. Las tromboflebitis fueron recurrentes y migratorias en el 61 % de los casos, en el 70 % se localizaron en las extremidades inferiores y en el 83 % precedieron al diagnóstico histológico de la neoplasia. Al detectarse la tromboflebitis existían signos y síntomas sugestivos de neoplasia en el 84 % de los casos. El cáncer de pulmón en el varón y el de ovario en la mujer fueron los asociados con mayor frecuencia; en el 91 % de los casos el tipo histológico fue carcinoma y en el 90 % se evidenciaron metástasis. En 2 pacientes se asoció una endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) en el estudio necrópico. El tratamiento con heparina fue ineficaz en la mitad de los pacientes y en el 39 % de los casos se produjo un tromboembolismo pulmonar (TEP) a pesar de la descoagulación. La comparación de la serie con los 4.817 pacientes neoplásicos del registro de tumores de nuestro hospital no mostró diferencias en cuanto al sexo y edad. Se constató asimismo que las neoplasias que con mayor frecuencia se asociaron a tromboflebitis fueron las de mayor prevalencia en la serie general.

Thrombophlebitis associated to neoplasia. Evaluation of 23 cases

We describe the clinical characteristics of a series of 23 patients (13 males and 10 females) with a mean age of 61 ± 14 years suffering paraneoplastic thrombophlebitis. Thrombophlebitis was recurrent and migratory in 61 % of the cases, in 70 % of the cases it was located in the lower limbs, and in 83 % it preceded the histologic diagnosis of neoplasia. On detecting thrombophlebitis there were signs and symptoms suggestive of neoplasia in 84 % of the cases. Lung cancer in males, and ovary cancer in females were the most frequently associated; in 91 % of the cases, the histologic type was carcinoma and in 90 % metastases were evidenced. In two patients there was an associated non-bacterial thrombotic endocarditis (NBTE) when necropsy was performed. Treatment with heparin

was unefficient in half of the patients, and in 39 % of cases pulmonary thromboembolism (PTE) occurred in spite of decoagulation. The comparison of this series with the 4817 neoplastic patients taken from the Records of Tumours of our Hospital did not show differences in relation to sex and age. Furthermore, we verified that the neoplasias most frequently associated to thrombophlebitis were the most prevailing in the general series.

INTRODUCCION

Es conocido que las tromboflebitis espontáneas aparecen con más frecuencia en los pacientes afectados de procesos neoplásicos que en la población general¹. Las tromboflebitis asociadas a neoplasias suelen ser recurrentes, migratorias y resistentes al tratamiento anticoagulante, por lo que constituyen un cuadro clínico con entidad propia que ha sido denominado síndrome de Trousseau, autor francés que en 1865 lo describió por primera vez².

Aunque las primeras publicaciones señalaban al carcinoma pancreático como el asociado con mayor frecuencia a este síndrome³, la posterior ampliación de la casuística ha permitido observarlo en relación a muy diversas neoplasias viscerales⁴⁻¹⁰, leucemias¹¹ y linfomas⁹. Su mecanismo de producción no está definitivamente aclarado, si bien se admite que se trata de una manifestación de la forma crónica de coagulación intravascular diseminada (CID)^{12,13}.

Si bien existen diversos estudios sobre las características clínicas de las tromboflebitis asociadas a neoplasias²⁻¹³ las publicaciones sobre su presentación en nuestro medio son escasas^{14,15}. El objetivo del presente trabajo ha sido el estudio de las características clínicas de una serie de 23 pacientes diagnosticados de tromboflebitis paraneoplásica en el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, al objeto de analizar su forma de presentación, el grado de dificultad en el diagnóstico de la neoplasia asociada y la localización más frecuente de la misma.

MATERIAL Y METODO

Se ha realizado un examen retrospectivo de 23 pacientes que en los últimos 7 años ingresaron en nuestro hospital afectados de tromboflebitis espontáneas asociadas a procesos neoplásicos. Se excluyeron los casos de tromboflebitis postoperatoria y aquellos que desarrollaron flebitis tras venoclisis o inyecciones intravenosas. En todos los casos el diagnóstico de neoplasia se confirmó histológicamente. En 10 pacientes se siguió su evolución hasta el fallecimiento, practicándose estudio necrópico en 7 de ellos.

La normalidad de la distribución de los diferentes parámetros estudiados se determinó por los coeficientes de sesgo (g_1) y curtosis (g_2) de

Correspondencia: Dr. A. Coca.
Servicio de Medicina Interna.
Clínica de Patología General
Hospital Clínic i Provincial.
Villarroel 170. 08036 - Barcelona.

Recibido el 20 de febrero de 1985.
Aceptado para su publicación el 27 de junio de 1985.

las muestras. La comparación de medias entre muestras normales de similar varianza se realizó por la prueba de la *t* de Student. Cuando no se cumplieron los supuestos previos se realizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. El intervalo de confianza de las proporciones observadas se calculó para un riesgo $\alpha = 0,05$. Se aceptó un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Las características generales de los pacientes neoplásicos, diagnosticados histológicamente en nuestro Hospital, se obtuvieron del registro de tumores del Servicio de Coordinación Oncológica, utilizándose como grupo control los 4.817 pacientes registrados entre 1980 y 1982.

RESULTADOS

Nuestra serie estaba constituida por 13 varones y 10 mujeres de edad media $61,39 \pm 13,90$ con límites entre los 30 y 83 años. La edad de estos pacientes adoptó una distribución normal (coeficiente de sesgo $g_1 = -0,34$; p : NS; y coeficiente de curtosis $g_2 = 2,38$; p : NS) similar a la de la población neoplásica global sin diferencias entre las medias. El mayor número de casos de tromboflebitis paraneoplásica se observó entre la sexta y octava décadas (fig. 1).

Las tromboflebitis fueron recurrentes y migratorias (*tromboflebitis migrans*) en 14 pacientes (61 %). La localización más frecuente fue en las extremidades inferiores (70 %), aunque en algunos casos asentaron en lugares poco usuales como las venas yugulares (5 %), venas subclavias (5 %), plexo pélvico (5 %) o el seno cavernoso del pene (2 %) (tabla 1).

En 19 pacientes (83 %) el primer episodio de tromboflebitis precedió a la detección del cáncer. En 13 de ellos (57 %) hubo un intervalo inferior a un mes entre la primera tromboflebitis y el diagnóstico de la neoplasia. Por el contrario, en 2 casos (9 %) el intervalo llegó a ser de 7 meses. En 4 pacientes apareció la primera tromboflebitis tras el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de la neoplasia y coincidió con la detección de metástasis (tabla 2).

En el momento de su ingreso, afectados de tromboflebitis, 12 (63 %) de los 19 pacientes cuyo primer episodio flebitico precedió a la detección del cáncer, presentaban síntomas o

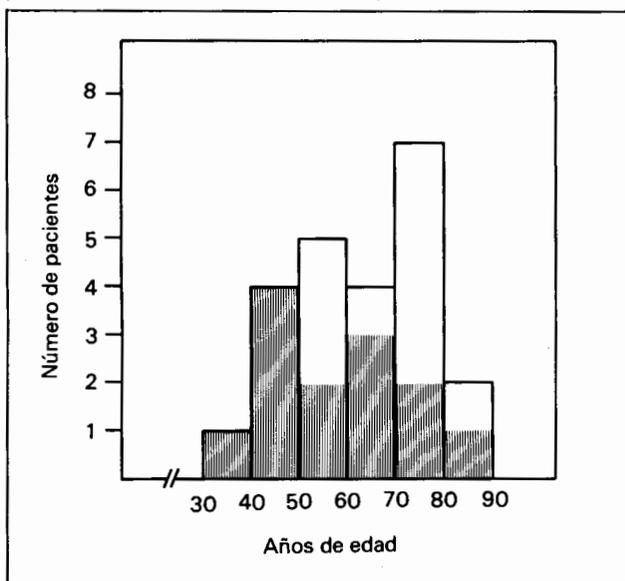


Fig. 1. Histograma de la distribución por edad y sexo de los 23 pacientes de la serie. En el área sombreada se representan los varones y en el área blanca las mujeres.

TABLA 1. Localización de los 55 episodios de tromboflebitis en los 23 pacientes de la serie

Localización	Número de episodios	Porcentaje
Extremidades inferiores	38	70
Extremidades superiores	7	13
Venas yugulares	3	5
Venas subclavias	3	5
Plexo pélvico	3	5
Seno cavernoso del pene	1	2
Total	55	100

TABLA 2. Intervalo entre aparición de la tromboflebitis y el diagnóstico de neoplasia

Tromboflebitis previa al diagnóstico de neoplasia (n=19; 83%)	
Menos de 1 mes	13 (57%)
1 a 2 meses	2 (9%)
2 a 3 meses	1 (4%)
3 a 4 meses	1 (4%)
7 meses	2 (9%)
Tromboflebitis posterior al diagnóstico de neoplasia (n=4; 17%)	
Menos de 1 año	2 (9%)
7 años	1 (4%)
9 años	1 (4%)

signos clínicos orientativos de la localización de la neoplasia y las pruebas complementarias dirigidas que se practicaron confirmaron el diagnóstico. De los 7 casos restantes, en tres (16 %) la radiología simple de tórax mostraba imágenes sospechosas de neoformación, cuyo diagnóstico fue confirmado tras la práctica de broncoscopia con obtención de muestra para citología y biopsia bronquial. La ecografía abdominal dio la sospecha de neoplasia ovárica en una paciente (5 %), diagnóstico que fue confirmado tras laparotomía. En dos pacientes (11 %) la exploración clínica, la práctica de biología general, radiología simple de tórax y abdomen y ecografía abdominal no permitió establecer el diagnóstico de sospecha, siendo imposible continuar el estudio clínico al producirse su fallecimiento. El estudio necrópsico detectó la presencia de una neoplasia de vejiga urinaria en el primer caso y de vesícula biliar en el segundo. Al paciente restante se le practicó biología general, radiología simple de tórax y abdomen, ecografía abdominal, tránsito esofagogastroduodenal, enema opaca, urografía intravenosa, tomografía computarizada abdominal, broncoscopia, laparoscopia y biopsia hepática, no llegándose al diagnóstico de la neoplasia primitiva, aunque se confirmó histológicamente la presencia de metástasis hepáticas de un adenocarcinoma.

La neoplasia más frecuente en nuestra serie fue la pulmonar (46 %) en el varón y la ovárica (30 %) en la mujer (tabla 3). El carcinoma fue el tipo histológico predominante (91 %), objetivándose únicamente 2 tumores de estirpe no carcinomatosa que correspondían a linfomas no hodgkinianos. La distribución de los tipos histológicos de los tumores pulmonares se expone en la tabla 4, en la que se observa que el adenocarcinoma fue el tipo más frecuente y el único asociado a tromboflebitis en las mujeres.

En 19 (90 %) de los 21 tumores de estirpe carcinomatosa se evidenció la presencia de metástasis. Sólo en los dos tumores de vejiga urinaria no se objetivó diseminación. En uno de ellos, el paciente falleció por tromboembolismo pulmonar (TEP) y el

estudio necrópico no evidenció metástasis. En el segundo caso, éstas no se objetivaron clínicamente.

En 9 pacientes (39 %), la tromboflebitis se complicó con episodios de TEP. De ellos, 8 presentaban flebitis en las extremidades inferiores, 1 en las superiores y 4 eran recurrentes. En 4 casos, el TEP fue responsable del fallecimiento del paciente. En 10 pacientes se efectuó tratamiento anticoagulante con heparina sódica intravenosa. Sólo en cinco de ellos (50 %) se obtuvo una buena respuesta, pues en el resto se produjo extensión de la tromboflebitis, lenta resolución o aparición de embolia pulmonar a pesar de la descoagulación. En un caso se interrumpió el tratamiento por la aparición de hematuria. Se siguió la evolución de 10 pacientes hasta su fallecimiento, que se produjo entre la primera y la 54 semanas tras la detección de la primera tromboflebitis. Se practicó estudio necrópico en 7 de ellos, hallándose asociada endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) en 2 pacientes, con afección en ambos casos de la válvula mitral junto a lesión de la válvula aórtica en uno de ellos y de la tricúspide en el otro.

DISCUSION

Desde que hace más de 100 años Armand Trousseau² describiera la asociación frecuente entre tromboflebitis espontánea y cáncer, gran número de trabajos han podido establecer la existencia de múltiples anomalías de la coagulación en los pacientes neoplásicos. Sus manifestaciones clínicas incluyen, en íntima relación, los episodios de tromboflebitis, embolismo arterial, tromboembolismo pulmonar, fenómenos hemorrágicos y endocarditis trombótica no bacteriana, todos ellos expresión de una CID crónica y subclínica^{13,16}. En efecto, la aparición de una CID aguda caracterizada por consumo de plaquetas y factores de la coagulación tiene lugar entre el 9 % y el 15 % de los pacientes con cáncer y, exceptuando la leucemia promielocítica, se observa principalmente en los pacientes con adenocarcinomas mucoscretorios. En contraposición, la CID subclínica es mucho más frecuente¹⁶.

El estudio necrópico realizado por Sproul³ en 1938 en el que refería la presencia de tromboflebitis en el 31 % de los carcinomas pancreáticos suscitó nuevamente el interés por el síndrome de Trousseau. Desde entonces, diversos trabajos han señalado su asociación a muy diversas neoplasias³⁻¹¹ y sus características clínicas, con resultados similares a los obtenidos en nuestra serie.

Todos los autores coinciden en señalar que la tromboflebitis incide por igual en ambos sexos. El 57 ± 19 % de nuestros pacientes eran varones, cifra superponible al 51 % de Lieberman et al⁹ o al 61 % de Sack et al¹³. A pesar de no existir diferencia estadísticamente significativa frente al 43 ± 19 % de mujeres en nuestra serie, el número aparentemente superior de tromboflebitis en el varón está relacionado con la mayor frecuencia de presentación de neoplasias en este sexo. Así, de los 4.817 pacientes que entre 1980 y 1982 fueron inscritos en el registro de tumores de nuestro hospital, 2.984 (62 ± 1 %) fueron varones y 1.833 (38 ± 1 %) mujeres. Por otra parte, el predominio del síndrome entre la sexta y octava décadas de la vida se corresponde con una mayor incidencia de la enfermedad neoplásica en esas edades, ya que el 40 % de los pacientes neoplásicos registrados en nuestro hospital tienen edades superiores a los 65 años. Por todo ello, parece evidente que la aparición de tromboflebitis paraneoplásica guarda un estrecho paralelismo con el desarrollo de la enfermedad neoplásica.

TABLA 3. Localización del tumor primitivo

Localización	Varones	Mujeres	Total
Pulmón	6	2	8
Ovario	0	3	3
Mama	0	2	2
Linfoma	2	0	2
Vejiga urinaria	1	1	2
Páncreas	0	1	1
Vesícula biliar	0	1	1
Estómago	1	0	1
Colon	1	0	1
Próstata	1	0	1
NPCND	1	0	1
Total	13	10	23

NPCND: Neoplasia primaria clínicamente no detectable.

TABLA 4. Tipos histológicos pulmonares

Tipo histológico	Varones	Mujeres	Total
Adenocarcinoma	2	2	4
Carcinoma escamoso	2	0	2
Carcinoma indiferenciado de células pequeñas (<i>oat cell</i>)	1	0	1
Carcinoma indiferenciado de células grandes	1	0	1
Total	6	2	8

Una de las características de la tromboflebitis paraneoplásica aceptada clásicamente es su recurrencia y migración, lo que ocurre entre el 42 %⁹ y el 78 %¹³ de los casos descritos y que hemos objetivado en el 61 % de los pacientes. Como es habitual⁹, la localización más frecuente es en las extremidades inferiores, aunque es de destacar que las localizaciones poco comunes, como venas yugulares y subclavias, plexo pélvico y seno cavernoso del pene suponen hasta el 17 % de los casos, cifra muy similar al 19 % observado por Lieberman et al⁹.

Con frecuencia existen signos y síntomas sugestivos de neoplasia cuando se detecta el primer episodio de tromboflebitis¹⁷ y sólo ocasionalmente aparecen con posterioridad^{6,9,18-21}. Así, aunque en más del 80 % de nuestros pacientes el episodio flebítico precedió a la detección del cáncer, su diagnóstico histológico se obtuvo en el transcurso de los 30 días siguientes en la mayoría de los pacientes y sólo en dos casos se demoró hasta 7 meses. La anamnesis, exploración física, radiología simple de tórax y ecografía abdominal permitió establecer el diagnóstico de sospecha en el 84 % de nuestros pacientes, confirmado posteriormente por histología.

La localización más frecuente del tumor primitivo fue la pulmonar en el varón y la ovárica en la mujer. Estos resultados son concordantes con los de las series más numerosas⁹ y se apartan del primitivo concepto que implicaba a la neoplasia pancreática como la más habitual³. Al respecto, es importante precisar que estos trabajos se basaban en estudios necrópicos e incluían como tromboflebitis paraneoplásicas a las trombosis observadas en las venas contiguas al páncreas³. Sin embargo, si no se consideran las localizaciones peritumorales disminuye considerablemente la frecuencia de asociación de tromboflebitis y carcinoma de páncreas²² y alcanza cifras de alrededor del 1 % similares a las de otras neoplasias^{6,17,23}. Por otra parte, si exceptuamos las neoplasias cutáneas, la mayor frecuencia de tromboflebitis en el cáncer de pulmón en el

varón y en las neoplasias ginecológicas en la mujer coincide con la mayor frecuencia, en relación al sexo, de estas neoplasias en el registro de tumores.

Desde el punto de vista histológico el carcinoma es el tumor predominante^{9,13} y representa entre el 80 y 90 % de los casos asociados a tromboflebitis. Aunque en el 90 % de nuestros pacientes se evidenciaron metástasis en el momento del diagnóstico histopatológico del tumor, es difícil precisar cuántos de ellos las presentaban al detectarse el primer episodio de tromboflebitis, pues el intervalo hasta el diagnóstico fue largo en algunos casos. Sin embargo, dado que en la mayoría de los pacientes pudo establecerse el diagnóstico en un tiempo inferior a 30 días desde el primer episodio de flebitis y en este momento se objetivaron metástasis, es lógico suponer su existencia previa, aunque no es precisa la afección metastásica de ningún órgano concreto para el desarrollo de tromboflebitis paraneoplásica⁹.

En dos de los pacientes de nuestra serie se halló una ETNB en el estudio necrópico, entidad que se presenta en alrededor del 1 % de todas las autopsias practicadas en un hospital general²⁴. La ETNB se halla en íntima relación con la tromboflebitis paraneoplásica, probablemente merced a una base fisiopatológica común^{25,26}, pues en más del 70 % de los casos se asocia a neoplasias con metástasis múltiples, principalmente carcinomas²⁴. La asociación de tromboflebitis paraneoplásica y ETNB oscila entre el 5 y el 25 % de los casos según las series^{9,13}. Así, no parece un hecho casual el que en un reciente estudio de Pujol et al²⁴ sobre 41 casos de ETNB, ésta se distribuya por igual en ambos sexos, se presente a una edad media de 67 años y en más del 80 % de los casos asociados a neoplasia se trate de carcinomas, resultados concordantes con los observados por nosotros.

En casi la mitad de nuestros pacientes la tromboflebitis se acompañó de episodios de TEP, complicación relacionada con la ineficacia del tratamiento anticoagulante⁹. Al igual que en otras series⁹, sólo en la mitad de los pacientes tratados con heparina sódica intravenosa a dosis de 1 mg/kg/4 horas se obtuvo una buena respuesta. En el resto se produjo la extensión de la flebitis, lenta resolución o aparición de TEP a pesar de la descoagulación. Como afirman Sack et al¹³, el control de estas manifestaciones depende fundamentalmente de la eficacia de la terapéutica antitumoral y en muy pequeña medida de la heparina.

En conclusión, debe sospecharse que una tromboflebitis es paraneoplásica cuando en un paciente de cualquier edad y sexo, tienda a ser migratoria, recurrente y de difícil control con el tratamiento heparínico, a pesar del cual persista en su recurrencia o se complique con episodios de TEP. No hay que esperar localizaciones inusuales de la flebitis, pues en la mayoría de los casos se observarán en las extremidades inferiores. La correcta anamnesis, exploración física, radiológica y ecográfica permitirá un diagnóstico temprano de la neoplasia en la gran mayoría de casos y debe prestarse especial atención a las neoplasias más implicadas, la de pulmón en el varón y las ginecológicas en la mujer.

Agradecimiento

Al profesor Estapé y al Dr. Santabárbara del Servicio de Coordinación Oncológica del Hospital Clínic por su ayuda y orientación en la elaboración del manuscrito.

Bibliografía

1. Byrne JJ. Phlebitis. A study of 979 cases at the Boston City Hospital. *JAMA* 1960; 174:113-118.
2. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clínique médicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. Ballière 1865.
3. Sproul EE. Carcinoma and venous thrombosis: The frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. *Am J Cancer* 1938; 34:566-585.
4. Korst DR, Kratochvil CH. "Cryofibrinogen" in a case of lung neoplasm associated with thrombophlebitis migrans. *Blood* 1955; 10:945-953.
5. Fisch C, Jones AW, Gambill MD. Acute thrombophlebitis associated with carcinoma of stomach. *Gastroenterology* 1951; 18:290-295.
6. Hoerr SO, Harper JR. On peripheral thrombophlebitis: Its occurrence as presenting symptom in malignant disease of pancreas, biliary tract or duodenum. *JAMA* 1957; 164:2.033-2.034.
7. McKay DG, Wahle GH Jr. Disseminated thrombosis in colon. *Cancer* 1955; 8:970-978.
8. Henderson PH Jr. Multiple migratory thrombophlebitis associated with ovarian carcinoma. *Am J Obst Gynec* 1955; 70:452-453.
9. Lieberman JS, Borrero J, Urdaneta E, Wright IS. Thrombophlebitis and cancer. *JAMA* 1961; 177:542-545.
10. Rapaport SF, Chapman CG, Ames SB. Coexistent hypercoagulability and acute hypofibrinogenemia in patient with prostatic carcinoma. *Am J Med* 1959; 27:144-151.
11. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case n° 31481. *N Engl J Med* 1945; 233:664-666.
12. Peck SD, Reiquam CW. Disseminated intravascular coagulation in cancer patients: Supportive evidence. *Cancer* 1973; 31:1.114-1.119.
13. Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: Clinical, pathophysiologic and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:1-37.
14. Facal JL, Torres JA, Urbán A, Aguirre M. Tromboflebitis migratoria esclerosante paraneoplásica. *Rev. Clin Esp* 1968; 108:391-394.
15. Bernaldo de Quirós J, Pérez E, Ortiz L, Biedma D, López A. Síndrome paraneoplásico múltiple. *Med Clínic (Barc)* 1974; 63: 549-552.
16. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's Syndrome Revisited. *Blood* 1983; 62:14-31.
17. Anlyan WG, Shingleton WW, DeLaughter GA Jr. Significance of idiopathic venous thrombosis and hidden cancer. *JAMA* 1956; 161:964-966.
18. Ackerman RF, Estes JE. Prognosis in idiopathic thrombophlebitis. *Ann Intern Med* 1951; 34:902-910.
19. Clifton EE. Carcinoma of the pancreas. *Am J Med* 1956; 21:760-764.
20. Byrd RB, Divertie MB, Spittell JA Jr. Bronchogenic carcinoma and thromboembolic disease. *JAMA* 1967; 202:1.019-1.022.
21. Rohner RF, Prior JT, Sipple JH. Mucinous malignancies, venous thrombosis and terminal endocarditis with embolia. A syndrome. *Cancer* 1966; 19:1.805-1.812.
22. Silver GB, Lubliner RK. Carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic survey. *Surg Gynecol Obstet* 1948; 86:703-708.
23. Leach WB. Carcinoma of the pancreas. A clinical and pathological analysis of 39 autopsied cases. *Am J Pathol* 1950; 26:333-345.
24. Pujol A, Cardellach F, López-Soto A, Bombí JA, Solé M, Ingelmo M, Balcells A. Endocarditis trombótica no bacteriana. Estudio clínico-patológico de 41 casos. *Med Clínic (Barc)* 1985; 85:609-613.
25. Kim HS, Suzuki M, Lie JT, Titus JL. Nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) and disseminated intravascular coagulation (DIC). Autopsy study of 36 patients. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101:65-68.
26. Chomette F, Auriol M, Baubion A, Frejaces C. Les endocardites mórantes. Etude anatomique. Correlations anatomocliniques. *Ann Med Intern* 1980; 131:443-447.