

Manifestaciones extrapulmonares del Carcinoma Broncogénico

Drs. J. Sillero, F. de Cañete y G. Ureña

Jalón

La creciente frecuencia del cáncer broncopulmonar —sólo superada en el varón por las neoplasias digestivas— hace interesante cualquier disgresión que aborde este tema. Perfectamente conocidos y sistematizados los cuadros clínico, radiológico, broncoscópico, etc., de este grupo de neoplasias, es nuestro objetivo, como indica el título del trabajo, ocuparnos de la enfermedad bajo otro ángulo, el de sus manifestaciones no estrictamente pulmonares, que afectando a la generalidad somática convierten al cáncer de pulmón en una entidad no exclusiva del dominio del especialista.

Vamos a centrar nuestra atención en una serie de procesos, unos ya bien conocidos, otros casi ignorados hasta fecha reciente, no achacables a la presencia de metástasis, al menos en el

sentido histológico glosario con que conocemos esta acepción. Puede adelantarse que el mecanismo íntimo de esta polimorfa sintomatología permanece por el momento oscuro, sin que sepamos que hipotéticas sustancias tumorales son las responsables de su patogenia. La consideración de las modificaciones generales que el tumor puede imprimir nos acerca al estudio del terreno apto para la proliferación neoplásica, de tanta importancia en el momento actual de búsqueda forzada de la etiología del cáncer. De otro lado, los cuadros patológicos que aquí van a ser referidos no pueden estimarse patrimonio exclusivo del carcinoma pulmonar, siendo imitados por otra multitud de procesos morbosos, según se discutirá más adelante. Lo que sí es importante subrayar, en todo caso, es que pueden representar el

primer síntoma de la enfermedad neoplásica y que a su través el diagnóstico precoz del tumor, antes de proporcionar una sintomatología funcional y radiológica pulmonar expresiva, es en ocasiones posible.

De acuerdo con KNOWLES y SMITH, es dable clasificar estas proteicas manifestaciones generales del carcinoma broncogénico en diversos grupos:

- A. Anormalidades endocrino-metabólicas.
- B. Síndromes neuromusculares.
- C. Alteraciones del tejido conectivo.
- D. Procesos endoteliales.
- E. Anomalías hematológicas.

A. ANORMALIDADES ENDOCRINO-METABOLICAS

1. *Hipercalcemia*

Es bien sabido que el síndrome hipercalcémico obedece a una pluralidad etiológica. Entre las causas de elevación del calcio sanguíneo podemos contar con el hiperparatiroidismo primario, intoxicación por vitamina D, síndrome de BURNETT de ingestión prolongada de leche y alcalinos, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal aguda, hipercalcemia idiopática infantil, enfermedad de PAGET en fases de destrucción ósea intensa, inmovilización prolongada, sarcoidosis, mieloma múltiple, procesos malignos. No

es banal la consideración de la hipercalcemia en el cáncer de pulmón, pues para HOWARD cerca de un tercio de los casos la presentan.

Determina un síndrome clínico que al menos es muy ostensible cuando la cifra del calcio alcanza valores de 17 o más mg. % sobre este límite ocurre, según THOMAS y otros investigadores, una precipitación del calcio junto al fósforo en el seno del plasma sanguíneo, formando un fosfato de calcio coloidal; su depósito tisular sería el responsable de la sintomatología de la hipercalcemia. En favor de la hipótesis, se ha demostrado en estas condiciones una reducción en plasma del porcentaje de Ca y P ultrafiltrables. Sea cual fuere el mecanismo patológico de los síntomas de la hipercalcemia, el hecho es que éstos se refieren a riñón, aparato digestivo y sistema nervioso. Por parte de aquél, el dato inicial es la poliuria y consecuencia polidipsia —diabetes cálcica—; en fases más avanzadas existe habitualmente oliguria, hiperazoemia e hiperfosfatemia. La deposición del Ca en el parénquima renal o en el sistema excretor ocasiona nefrocalcinosis o litiasis, especialmente frecuentes en la hipercalcemia de origen hiperparatiroideo, hasta el punto de estimarse que un 5 % de casos de litiasis renal obedecen a hiperfunción de las paratiroides, habitualmente adenomatosa.

El cuadro digestivo de la hipercalcemia se compone de anorexia, náuseas, vómitos, dolores abdominales que

pueden adoptar ritmo ulceroso y ser incluso debidos a ulcus (se ha postulado una especial incidencia de la úlcera gastroduodenal en hiperparatiroides, que hoy nos parece dudosa), crisis álgicas subsecuentes a pancreatitis aguda o crónica (pancreatitis "calcificante"), estreñimiento atónico.

Los signos neurológicos —que pueden inducir a erróneos diagnósticos de psiconeurosis— estriban en depresión, apatía, somnolencia, estupor e incluso coma. Un dato útil en la exploración del hipercalcémico, cualquiera que sea su índole, es la detección del depósito de Ca en la córnea, la denominada "queratitis en banda", de COGAN.

El tratamiento de la hipercalcemia tumoral no siempre es eficaz: hay casos en que a pesar de todos los intentos terapéuticos el enfermo fallece en lo que se ha dado en llamar "muerte química", de ALBRIGH, es decir, crisis hipercalcémica aguda. Cuando la extirpación de la neoplasia pulmonar no es viable, los recursos a nuestro alcance son la dieta pobre en Ca, el uso de fitatos y la medicación con esteroides córtico-suprarrenales que, en las dosis habituales, por su acción antivitaminica D inhiben la absorción enteral del Ca y reducen su liberación ósea. De paso, el tratamiento esteroideo es un elemento diagnóstico diferencial de importancia en el hiperparatiroidismo (test de THOMAS), en el que los esteroides quedan sin efecto. Esta prueba debe considerarse va-

liosa si se tiene en cuenta que la hiperfunción paratiroidea no siempre evoluciona con el cuadro bioquímico clásico, y porque requiere con cierta urgencia de una intervención quirúrgica en su caso.

2. Síndrome de Cushing

Desde que en 1932 describiera CUSHING la entidad que lleva justamente su nombre, existe discusión acerca de su etiología. Considerada por este autor y aceptada en principio la dependencia de un tumor de células basófilas de la hipófisis, progresivamente la opinión se inclinó del lado de las suprarrenales, al conocerse la constancia de hallazgos en éstas (hiperplasia, adenoma, carcinoma) en contraste con la relativa escasez de los datos patológicos pituitarios, estimándose carentes de significado las modificaciones que en las células basófilas describiese CROOKE. Y, en efecto, la hiperfunción córtico-suprarrenal explica adecuadamente todos o casi todos los síntomas de la enfermedad. No obstante, en los últimos años, con el creciente empleo de la adrenalectomía total en el tratamiento del síndrome de CUSHING, se observa un número cada vez mayor de casos en que, al cabo de un plazo variable de la intervención, aparecen signos evidentes de tumor pituitario de caracteres histológicos varios, cuyo crecimiento ha sido estimulado indudablemente al quedar suprimido el freno que la propia secreción suprarrenal representa (casos de MONTGOMERY

y cols.; SALASSA y su grupo, entre otros). Incluso se ha comprobado que estas neoplasias son capaces de segregar corticotropina en exceso (THORN). Por lo mismo, otra vez se inclina la balanza del lado hipofisario, juzgándose que todos los casos de hipercorticismismo que anatomopatológicamente corresponden a hiperplasia bilateral simple de las suprarrenales son en realidad de origen hipofisario, y a ellos cabe el apelativo de "enfermedad de CUSHING", quedando la denominación de "síndrome de CUSHING" resignada a aquellos otros de estirpe no pituitaria, tales como los derivados de adenoma o carcinoma suprarrenal. Las implicaciones terapéuticas de este nuevo modo de concebir el CUSHING estriban en una reconsideración de los procedimientos hipofisarios para combatir la enfermedad. Ciertamente que la prueba más indudable del origen adenohipofisario del CUSHING-hiperplasia, que estribaría en demostrar elevación en los niveles de ACTH circulante, no se ha conseguido, al menos con los procedimientos actuales; no obstante, se postula (NUGENT y cols.) que una pequeña, pero continua secreción de ACTH, sin las variaciones diurnas fisiológicas conocidas desde DI RAIMONDO y FORSHAM, puede conducir a la hiperplasia suprarrenal con todas sus consecuencias.

En nuestro caso nos interesa particularmente subrayar la asociación del síndrome de CUSHING a procesos ajenos al eje hipofiso-adrenal: tumores

ováricos —generalmente teratomas—, tímicos —epiteliales, no linfoides—, pancreáticos y bronquiales.

La asociación del síndrome de CUSHING a cáncer de pulmón se reconoce con frecuencia creciente y no puede estimarse sin más como simple coincidencia, si nos atenemos a los rasgos especiales que a continuación se refieren.

En primer término, el carcinoma bronquial presente suele pertenecer, casi de un modo uniforme, a la variedad anaplásica, de "células en avena", tipo histológico que no representa más del 9 % de todas las neoplasias pulmonares primitivas.

La evolución del CUSHING en estos casos es llamativa, como han subrayado KOVACH y KYLE, por la agudeza de su presentación y rápido curso fatal, en plazo muy inferior al de los casos de CUSHING abandonados a su evolución espontánea. Parece que por su parte la neoplasia también crece con particular rapidez y tendencia metastática.

Las características clínicas del CUSHING que acompaña a carcinoma broncogénico semejan al cuadro clásico, pero se ha descrito como rasgo especial la presentación de alcalosis hipokalémica en ausencia de hiperaldosteronismo, una complicación rara en esta enfermedad y que se observa también cuando se acompaña de tumor tímico.

Aun reconociendo el carácter específico de la entidad CUSHING-carcino-

ma bronquial, se ignora el mecanismo que los vincula; para SCHOLZ y BAHN la excesiva secreción de esteroides adrenales puede favorecer el desarrollo y crecimiento de neoplasias en ciertas células epiteliales derivadas del intestino primitivo. Los glucosteroides son capaces, por otro lado, de acelerar el crecimiento de ciertos tumores, tales como los sarcomas implantados experimentalmente. Al menos hay un órgano —el bazo— cuya resistencia a la invasión tumoral es clásica, y en el que se encuentran metástasis tras el tratamiento esteroideo de portadores de cáncer. Y hasta se ha sugerido una fórmula esteroidea especial como favorable a la proliferación neoplásica, de la cual formaría parte el aumento de dehidroepiandrosterona; esta fórmula podría existir años antes del reconocimiento clínico del tumor, y quizá fuera una de las facetas del terreno neoplásico.

Que el tumor bronquial sea responsable del síndrome de CUSHING es menos probable; ningún tumor que no sea hipófiso-adrenal parece capaz de segregar esteroides, aunque en algunos tumores malignos se ha apreciado un exceso de secreción de 17-hidroxis urinarios (caso de ROSENTHAL, en un sujeto portador de cáncer pulmonar; algunos hipernefomas) y se supone que un 6 % de los enfermos muertos de cáncer tienen sus suprarrenales hiperplasiadas.

3. *Síndrome de hiponatremia y pérdida renal de sodio*

Son muy pocos los casos descritos de este llamativo síndrome, cuyos rasgos clínicos fundamentales consisten, según se ha enunciado, en un descenso de la cifra de Na y Cl plasmáticos que contrastan con una orina hipertónica y de alto contenido salino. La pérdida de sal no engendra empero hipotensión ni síntomas de deshidratación; antes bien, pueden hacerse ostensibles los signos de intoxicación acuosa, indicativos de retención activa de agua. En efecto, una sobrecarga de agua empeora rápidamente al enfermo y su hiponatremia se acentúa, en tanto que la restricción acuosa permite una mejor conservación del Na, aumento de la tonicidad plasmática y retorno de las cifras sanguíneas del electrolito a la normalidad.

La función de las suprarrenales ha sido cuidadosamente explorada, comprobándose normal; otro tanto ocurre con el riñón, tanto en su filtración glomerular como en la reabsorción tubular para el sodio, que se ve fisiológicamente estimulada por ACTH y DOCA.

La excreción de una orina hipertónica en presencia de una función glomerular cuantitativamente normal depone en favor de secreción excesiva de hormona antidiurética (recuérdese el antagonismo que hasta cierto punto exhiben esteroides suprarrenales y ADH en la regulación hidroelectrolítica normal y patológica) y reproduce

el cuadro clínico de los sujetos tratados con adiuiretina e ingestión forzada de líquidos. De otro lado, este síndrome es similar a la llamada "encefalopatía hiponatrémica" o pérdida de sal en procesos que determinan daño cerebral, demostrada ahora como dependiente de una inapropiada, excesiva secreción de ADH.

El tratamiento de la neoplasia pulmonar, médico o quirúrgico, corrige, al menos parcialmente, el defecto hidroelectrolítico.

4. Síndrome hiperserotoninémico

Es demasiado conocido el síndrome descrito por GUNNAR BIÖCK para insistir en su cuadro clínico, que resumidamente se compone de signos cutáneos (cianosis, flushing), respiratorios (crisis asmoides), digestivos (ulcus péptico, diarreas profusas), hepatomegalia y lesiones valvulares en corazón derecho; que se debe a un tumor carcinoide formado a expensas de células cromafines intestinales; que se sigue de una alta eliminación de 5-hidroxiindolacético, metabolito de la enteramina, cuya utilidad diagnóstica no es necesario resaltar.

Hasta la publicación de WARNER y SOUTHERN de dos casos de síndrome de BIÖCK en enfermos de adenoma bronquial, no se tomó en consideración la posibilidad del origen extraintestinal de carcinoide. Ya HALFERN clasificó los adenomas bronquiales (de embriología discutida) en dos grupos: cilindromas y carcinoides; estos últi-

mos, así denominados en razón a su similitud microscópica con los tumores del mismo nombre de localización en el intestino. Se reconocía, sin embargo, que la ausencia de gránulos argentafines, precursores de la serotonina, era una flagrante diferencia entre ambos; mas tras la publicación de WARNER hay que tomar en consideración su carácter funcionante, teniendo por tanto en cuenta la interesante posibilidad de que el síndrome hiperserotoninémico derive de un adenoma bronquial. Por cierto que, aun siendo histológicamente benigno, es potencialmente capaz de metastatizar, y así ha ocurrido en los casos de referencia.

B. SINDROMES NEUROMUSCULARES

En el comentario de los síndromes neurológicos asociados a carcinoma seguiremos la descripción de Sir RUSSEL BRAIN, quien en 1958 nos dió una acabada idea de los mismos. Los nombres de DENNY-BROWN, HENSON y LENNOX, entre otros, merecen ser recordados también aquí en gracia a sus aportaciones.

Las características generales de las neuromiopatías carcinomatosas —término con que las conoce BRAIN— pueden resumirse de este modo: a) Falta de paralelismo entre la gravedad de los síntomas nerviosos y la extensión del cáncer. b) Presentación irregular, pudiendo hacerlo tanto en el curso de

un tumor ya conocido como antes —años incluso— de su constatación clínica o después de su extirpación quirúrgica radical. c) Independencia de la terapéutica dirigida al tumor mismo, siendo mayoría los casos en que la neuromiopatía persiste a pesar de la eliminación de la neoplasia. d) Ausencia de metástasis en el S.N.C. capaces de explicar satisfactoriamente su patogenia. e) Inespecificidad, pues que también aparecen en el curso de otras localizaciones tumorales (mama, próstata, etc.), si bien es el cáncer de pulmón el que con más frecuencia presenta esta neuromiopatía, superando a los restantes en conjunto.

El referido BRAIN clasifica así estas manifestaciones neurológicas:

1. *Degeneración cerebelosa cortical*

Anatomopatológicamente se caracteriza por una llamativa pérdida de células de PURKINJE —hasta su total ausencia en algún caso—, junto a rarefacción de las células granulares de este órgano. Su clínica está dominada por la sintomatología cerebelosa típica: ataxia-abasia, ataxia cerebelosa, hipotonía, vértigo, diplopia, nistagmo, disartría; los síntomas mentales (que se citan más adelante) son patentes.

Por lo general, el cuadro conduce a una rápida incapacitación del enfermo, siendo las remisiones más bien raras.

2. *Formas mixtas*

Concebidas por algunos autores

como “degeneración espino-cerebelosa subaguda”, en realidad su expresión, tanto patológica como clínica, es más amplia, semejando a las encefalomyelitis diseminadas.

Desde el punto de vista histopatológico se denuncian alteraciones en el cerebelo, donde pueden estar afectados núcleo dentado y oliva; lesiones degenerativas de las motoneuronas de médula y tronco encefálico; procesos de la misma índole afectando el tracto piramidal y/o los cordones posteriores; infiltrados celulares perivasculares de apariencia inflamatoria en médula y meninges.

Los hallazgos clínicos son tan polimorfos como los patológicos: signos cerebelosos, bien que menos prominentes que en el grupo anterior; síntomas de parálisis bulbar, con lesión preferente de los motores oculares; paresias de las extremidades, en las que se mezclan los componentes motor periférico y piramidal; reflejos profundos frecuentemente disminuidos o abolidos, como corresponde a la degeneración de las vías sensitivas largas; a veces, zonas cutáneas de hipo o anestesia. También aquí son llamativas las alteraciones demenciales.

3. *Neuropatía periférica*

En unos casos se manifiesta como una polineuritis exclusivamente sensitiva, por degeneración electiva de las neuronas de los ganglios radicales posteriores y nervios periféricos correspondientes. Entonces, los síntomas

se expresan en forma de dolor y disestesias de las extremidades, ataxia de tipo tabético, pérdida de la respuesta reflexógena...

Otras veces, junto a este componente sensitivo existe otro motor, con el cuadro de paresia o parálisis periférica subsecuente.

4. *Alteraciones musculares*

Aunque frecuentemente se hayan indicado junto a lesiones del sistema nervioso central y periférico, existen formas miopáticas puras, cuya clínica puede semejar estrechamente a entidades bien conocidas como la miopatía de la tireotoxicosis, miastenia gravis y dermatomiositis. Adoptando unas veces la apariencia miasténica, con respuesta incluso a los anticolinesterásicos, semeja otras de un modo estrecho el cuadro de la distrofia muscular progresiva, con su topografía típicamente proximal.

Los hallazgos histopatológicos no son expresivos ni específicos.

Los desórdenes mentales que ocurren en los enfermos con neuromiopatía carcinomatosa pueden ser variados; generalmente adoptan la forma demencial simple (precedida, en ocasiones, de una fase depresiva agitada) que progresando reduce la capacidad intelectual, memoria, etc., del sujeto. Alguna vez se encuentran cuadros de tipo histérico.

Alteraciones del líquido cefalorraquídeo se encuentran en una parte de casos, incluyendo pleocitosis linfocítica

moderada e incremento desproporcionado del contenido proteico. Una verdadera disociación albúmino-citológica puede hallarse en las polineuritis sensitivas o mixtas. La curva de LANGE adopta a veces aspecto paralítico, con reacción de Wassermann negativa.

Es desconocido el mecanismo aptogénico de estos desórdenes; el propio BRAIN cita hipótesis de tipo tóxico, infeccioso, metabólico (especialmente del metabolismo vitamínico), endocrino, sin apoyo experimental alguno. Por nuestra parte, pensamos que la teoría de la autoagresión es, quizá, la que mejor conviene a la neuropatía carcinomatosa, especialmente en las formas encefalomielíticas, que recuerdan a la poliesclerosis y enfermedades desmielinizantes afines; que sepamos, los autianticuerpos responsables aún no han sido detectados.

El tratamiento es puramente sintomático si se recuerda que la eliminación de tumor pulmonar causal habitualmente no reporta beneficios.

C. ALTERACIONES DEL TEJIDO CONECTIVO

Por su gran importancia y especial significado, nos vamos a ocupar de modo primordial de la osteoartropatía hipertrofiante.

1. *Osteoartropatía hipertrofiante*

El síndrome descrito por PIERRE MARIE en 1890 incluye, como rasgos clínicos principales, dedos en palillo

de tambor, aumento de tamaño de manos y pies, algias osteoarticulares y ginecomastia. Las manos y pies son, en efecto, voluminosas, con un aspecto semejante a las del acromegálico; destaca sobre todo la deformación de la falange distal, más engrosada que el resto del dedo, que, por tanto, adopta la forma clásica de palillo de tambor, con su uña incurvada en vidrio de reloj. Del engrosamiento distal es responsable el aumento de tejido fibroelástico, en particular intenso en la base de la uña. El hueso subyacente sufre un proceso de periostitis proliferativa que se evidencia claramente en el estudio radiográfico como una vaina semitransparente en derredor del tejido óseo primitivo. Aposiciones periósticas sucesivas condicionan un aspecto "en piel de cebolla" característico. Esta osteitis perióstica proliferativa no queda limitada a las falanges, sino que se extiende más o menos pronunciadamente a los huesos largos en sus epífisis e incluso diáfisis, en especial los de antebrazo y pierna. En algunos casos también se modifica la estructura de los huesos planos, y la facies del enfermo, por ejemplo, remeda la del acromegálico.

Los dolores osteoarticulares pueden encontrarse en el primer plano de la sintomatología, tener un carácter invalidante y simular una artritis reumatoide, con la que frecuentemente se confunden.

La ginecomastia completa el cuadro de osteitis hipertrofiante, pudiendo presentarse aislada.

Definida así la enfermedad de MARIE-BAMBERGER, difiere radicalmente de la acropaquia simple. En ésta no existe más alteración que la localizada en la falange distal de los dedos, y es debida a congestión y edema y no a proliferación fibrosa. No hay modificaciones radiológicas indicativas de periostitis.

Así como la acropaquia se presenta con insistencia en procesos tales como cardiopatías congénitas cianógenas, endocarditis bacteriana subaguda, aneurismas arteriovenosos pulmonares, etcétera, el síndrome de PIERRE MARIE es patrimonio casi exclusivo del cáncer de pulmón. Pues descrito inicialmente por este autor en supuraciones pulmonares crónicas —tuberculosis, absceso pulmonar, bronquiectasias—, hoy se observa cada vez más ligado a neoplasias. Por ejemplo, entre 91 casos publicados en la literatura inglesa, 79 correspondían a carcinoma bronquial y el resto a diversas enfermedades.

También la patogenia de la acropaquia simple parece diferente de la que se postula en la osteoartropatía hipertrofiante. Los procesos que condicionan aquélla tienen por común denominador la existencia de cortocircuitos arterio-venosos pulmonares, establecidos tanto en la periferia del pulmón como en los casos centrales. Han sido referidos estos *shunts* en otras enfermedades, como la cirrosis hepática, que eventualmente se acompañan de acropaquia; en ella se han sugerido además otros *shunts* entre

porta y venas pulmonares, motivo de la circulación hiperquinética del hepático descompensado. Quizá sea la ferritina el factor último responsable, como se sabe, este pigmento tiene una evidente acción vasodilatadora que le ha valido el nombre de vaso-dilatador-material o V. D. M. de SHORR. Normalmente, se oxida e inactiva en el pulmón; la presencia de anastomosis arteriovenosas pulmonares permitiría su paso a la circulación sistemática y actuación ulterior sobre partes acras, con la vasodilatación y edema subsiguientes, que representan el substrato de la acropaquia.

La patogenia de la osteoartropatía hipertrofiante es más discutida, aunque resulta probable que también aquí existan comunicaciones arteriovenosas fraguadas ahora entre vasos sistémicos bronquiales y arterias pulmonares, con hiperoxigenación de éstas. Ello podría ser punto de partida de un reflejo transmitido por vía vagal hacia las extremidades, no olvidando que la vagotomía y denervación hiliar suprimen el trastorno osteo-perióstico. Otros investigadores, entre los que se cuenta FRIED, apoyándose en su semejanza con la acromegalia, lo suponen ligado a hiperfunción adenohipofisaria, no comprobada por las investigaciones hormonales correspondientes. En este sentido resulta interesante citar aquí los casos de tireotoxicosis intervenida quirúrgicamente que a continuación presentaron edema pretibial, exoftalmos y acropaquia. Parece improbable que el tumor per se produzcan

sustancias, hormonales o no, capaces de ocasionar osteoartropatía y ello a cuenta de la gran variabilidad histopatológica de la neoplasia misma.

Digamos finalmente que la osteoartropatía hipertrofiante, presente en cualquier tipo histológico de cáncer pulmonar, es con mucho más frecuente en los de localización periférica. Así, en la estadística de RAY y FISHER, de 14 casos con este síndrome 13 eran portadores de neoplasias de asiento periférico. Añádase que, en contra del parecer de FRIED, se asiste habitualmente a una regresión de los signos clínicos y radiológicos tras la resección del tumor, siquiera sea ésta paliativa, así como por la vagotomía y denervación hiliar. Personalmente hemos asistido al mismo efecto en un caso de carcinoma pulmonar tratado con corticosteroides.

2. *Dermatomiositis*

De las enfermedades del colágeno, la dermatomiositis se asocia con frecuencia a neoplasias viscerales. Esta asociación, conocida por primera vez por STERTZ en 1916, representa, según SCHUERMAN, un 7 % del total de pacientes con la colagenosis, por lo que no puede pensarse en simple coincidencia.

A los cánceres de la esfera genital corresponde la preferencia, seguidos de los del aparato digestivo y tracto respiratorio; también las reticulosis malignas pueden concomitar.

Lo más corriente es que la enfer-

medad cutáneo-muscular se presente un tiempo variable —meses o años— antes de descubrirse el tumor; el tratamiento quirúrgico de éste puede proporcionar una mejoría de la colagenopatía, cuya mortalidad se ve incrementada precisamente por la alta incidencia de tumores que aparecen en su curso.

Tampoco aquí conocemos la explicación adecuada a su patogenia, suponiéndose que productos tóxicos derivados del tumor sean responsables de los fenómenos degenerativos en piel y músculo, o que un mecanismo endocrino, al que no son ajenas las suprarrenales, mediara en su fisiopatología. Cabe pensar aquí en autoinmunización como explicación plausible.

3. *Acanthosis nigricans.*

Clínicamente, el aspecto lesional en esta enfermedad es sumamente característico: la piel de determinadas zonas como axila, cuello, nuca, ombligo y genitales toma un color pardo que llega a hacerse negruzco; la epidermis es espesa, adoptando aspecto aterciopelado típico. Estas máculas pueden ir seguidas de proliferación de numerosas tumoraciones pequeñas, miliares, más frecuentes en palmas y plantas.

Histológicamente se encuentra: hiperqueratosis de gran desarrollo, sobre todo en folículos pilosos; acanthosis, con penetración de mamelones epidérmicos en una dermis subyacente normal; melanosis, por acúmulo pigmentario.

Aproximadamente un 50 % de casos, justo aquellos en que la enfermedad se inicia en la edad adulta, tienen una significación peyorativa, pues representan el síntoma inicial de un cáncer visceral, de preferencia digestivo, pero también pulmonar.

El resto de casos de acanthosis, que aparece en la pubertad o algo antes, compone la forma juvenil benigna no asociada a neoplasia. Es dable observar entonces anomalías congénitas: Vitiligo, lengua escrotal, degeneración coroidea, etc. Dentro de la forma juvenil debe figurar la pseudo-acanthosis, en la que la dermatosis evoluciona junto a una obesidad de índole más o menos demostradamente adrenal y rasgos viriloides. Las embriopatías de la acanthosis juveniles se unen a veces a otros síndromes endocrinos, entre los que WIENER cita enanismo, hipoplasia genital, diabetes, bocio, criptorquidia, acondroplasia, acromegalia, según el concepto embriopatía-discrimia defendido por MARAÑÓN. Este autor, que estudió profundamente la acanthosis *nigricans*, la ha descrito asociada alguna vez a diabetes insípida.

D. PROCESOS ENDOTELIALES

1. *Tromboflebitis periférica recurrente.*

Fué TROUSSEAU quien comunicó el caso *princeps* de tromboflebitis y cáncer visceral. El autor francés decía: "Cuando no se tiene seguridad sobre

la naturaleza de una enfermedad gástrica, si se trata de una gastritis crónica, de una úlcera o de un cáncer, el hallazgo de *flegmasia alba dolens* despejaría la duda y permitiría establecer el diagnóstico de cáncer. Hemos demostrado la existencia de casos de flebitis obliterante en el carcinoma gástrico, así como en el cáncer de otros órganos."

Dos tipos de carcinoma se preceden o acompañan con particular frecuencia de tromboflebitis: el cáncer de páncreas —especialmente el localizado en la cola de este órgano— y el de pulmón. En la estadística de SPROUL, que analiza 4.258 autopsias de enfermos cancerosos, se encontró trombosis venosa en el 31,1 % de casos de carcinoma de cola de páncreas, 2,5 % de tumor broncopulmonar y 1,3 % de neoplasias gástricas.

La tromboflebitis puede radicar tanto en las extremidades como en el abdomen; muestra tendencia a la curación y —cosa típica— a las recidivas; puede ser la primera manifestación clínica de un carcinoma, e incluso la única, descubriéndose entonces el tumor en la autopsia, como aconteció en los casos de COOPER y BARKER.

Por, tanto, ante una tromboflebitis *migrans*, excluidas las causas más comunes, tales como intervenciones quirúrgicas, embarazo, discrasias sanguíneas, tromboangeítis obliterante, tratamiento prolongado con esteroides, reposo en cama, etc., se debe tener muy presente la posibilidad de neo-

plasia visceral y dirigir hacia ella nuestra búsqueda.

Su mecanismo de producción no es bien conocido. No se puede aludir a la caquexia y estado marasmático con reposo obligado en cama como factor desencadenante de primer orden, ya que, según se ha dicho, la flebitis es bastantes veces el síntoma inicial del cáncer y coincide con un estado general floreciente. Las modificaciones de la química sanguínea, con tendencia a la hipercoagulabilidad, tampoco explican satisfactoriamente esta complicación.

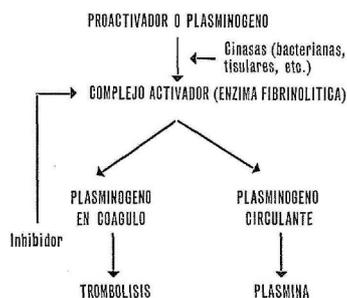
2. En algunos casos de carcinoma broncogénico se inscribe una endocarditis trombótica no bacteriana que, por sus caracteres, recuerda a la de LIBMAN y SACKS del lupus eritematoso.

E. ANOMALIAS HEMATOLOGICAS

1. Como resalta J. DÍAZ, existe una tríada característica del síndrome general maligno, compuesta por fiebre, anemia y eosinofilia, tres síntomas que pueden aplicarse a multitud de procesos neoplásicos. La fiebre, de la que no nos compete hablar aquí, tiene el rasgo peculiar —común con las colagenosis— de ceder al tratamiento esteroideo. La anemia adopta diversos matices: ora hemolítico, con demostración o no de inmunocuerpos circulantes; ya sideropénico, por el consumo que del metal realiza el tejido tumoral; también arregenerativo.

2. El estudio de las modificaciones plasmáticas, de cuya constancia nos informa la velocidad de sedimentación siempre acelerada, puede descubrir deducción de la albúmina plasmática y aumento de la alfa globulina, mucoproteínas y glucosamina, es decir, de algunos de los denominados "reactantes de fase aguda". WUHRMANN cita también elevación de la gamma globulina. Cuando el cáncer pulmonar rebasa su localización inicial y metastatiza en hígado se produce incremento notable de la fosfatasa alcalina.

3. En el curso de las neoplasias del pulmón es dable observar una púrpura fibrinolítica, bien que el cáncer que con más frecuencia la presenta es el prostático. Siguiendo a LA DUE, esquematizamos así el mecanismo fibrinolítico básico:



Aunque no se conoce bien el mecanismo íntimo de la excesiva fibrinólisis en estos u otros tipos de proce-

sos malignos, como leucosis, reticulosis, etc., se supone que sustancias derivadas del tumor son capaces de activar el plasminógeno o destruir los inhibidores. El resultado final es en todo caso descenso de fibrinógeno, plasminógeno y antifibrinolisisina, con diátesis hemorrágica.

Las manifestaciones generales que el crecimiento de toda neoplasia invasora imprime en el organismo huésped —anorexia, astenia, adelgazamiento, palidez, etc.— no merecen otro comentario al hablar de cáncer de pulmón que su aparición relativamente tardía. Por regla general, este tumor es poco caquetizante.

El enunciado del tema nos dispensa de considerar otras manifestaciones extrapulmonares dependientes de la presencia del tumor o sus metástasis. Son bien conocidas y nos limitaremos a citarlas.

1. Síndrome de compresión de vena cava superior.
2. Síndrome del plexo braquial, propio de tumores tipo Pancoast.
3. Síndromes de afectación del simpático cervical, de Bernard-Horner y Parfour de Petit.
4. Repercusión ganglionar del cáncer de pulmón.
5. Metástasis (óseas —sistema de Batson—, cerebrales, hepáticas, suprarrenales, etc.).

BIBLIOGRAFIA

1. BRAIN, R. y HENSON, R. A.: «Lancet», 7054, 2, 971, 1958.
2. BYRNE, J. J.: «J. A. M. A.», 174, 2, 113, 1960.
3. COHN, R.: «Surgery», 47, 887, 1959.
4. DE SEZE, S.: «Breviaire de rhumatologie a l'usage du praticien». Edit. L'expansion scientifique française. Paris, 1958.
5. Editorial. «Rev. Clín. Esp.», 69, 246, 1958.
6. Editorial. «Rev. Clín. Esp.», 66, 418, 1957.
7. Editorial. «Rev. Clín. Esp.», 66, 125, 1957.
8. «Enciclopedia Medico-Chirurgicale». Coeur. Paris.
9. FRIED, B. M.: *Tumores de los pulmones y mediastino*. Edit. Salvat. Barcelona, 1960.
10. GARRIDO, M.: «Rev. Clín. Esp.», 80, 384, 1961.
11. HIGUERA, J. y SILLERO, J.: «Revista Clín. Esp.», 62, 379, 1956.
12. KNOWLES, J. H. y SMITH, L. H.: «New England J. Med.», 262, 505, 1960.
13. KOVACH, R. D. y KYLE, L. H.: «Am. J. Med.», 24, 981, 1958.
14. LA DUE, J. S.; NYDICK, I.; RUESSEGER, P. y ABÁRQUEZ, R.: *Symposium Internacional de arterosclerosis y enfermedad coronaria*. Edit. Interamericana. México, 1960.
15. MARAÑÓN, G. y ALVAREZ CASCOS, M.: «Bol. Inst. Pat. Méd.», 13, 301, 1958.
16. MERRYL, J. P.: *Tratamiento de la insuficiencia renal*. Edit. Científico Médica. Barcelona, 1957.
17. MONTGOMERY, D. A.; WELBOURN, R. B.; MC CAUGHEY, W. T., y GLEADHILL, C. A.: «Lancet», 2, 707, 1959.
18. NELSON, D. H.; MEAKIN, J. W., y THORN, G. W.: «Ann. Int. Med.», 52, 560, 1960.
19. NUGENT, CH. A.; ELK-NES, K.; SAMUELS, L. T. y TYLER, F. H.: «J. Clin. End.», 20, 1259, 1960.
20. OYA, J. C. y AGUIRRE, M.: «Revista Clín. Esp.», 77, 59, 1960.
21. PHILLIPS, L.; SKRODELIS, V. y FUREY, C.: «Cancer», 12, 721, 1959.
22. ROBERTS, H. J.: «Ann. Int. Med.», 51, 1420, 1959.
23. SALASSA, R. M.; KEARNS, T. P.; KERNOHAN, J. W.; SPRAGUE, R. G., y MC CARTHY, C. S.: «J. Clin. End.», 19, 1523, 1959.
24. SCHOLZ, D. A. y BAHN, R. C.: *Proc. Staff Meet. «Mayo Clin.»*, 34, 433, 1959.
25. SCHWARTZ, W. B.; TASSEL, D., y BARTER, F. C.: 262, 743, 1960.
26. VILANOVA, X. y PIÑOL, J.: «Prog. Pat. y Clín.», 2, 351, 1955.
27. WARNER, R. R. y SOUTHERN, A. L.: «Am. J. Med.», 24, 983, 1958.
28. WUHRMANN, F. y WUNDERLY, CH.: *Las proteínas sanguíneas en el hombre*. Edit. Científico-Médica. Barcelona, 1954.