

# Síndrome de Trousseau y cáncer de recto. Informe de un caso

Ernesto Sierra-Montenegro,<sup>1</sup> Gastón Sierra-Luzuriaga,<sup>1</sup> Daniel Calle-Loffredo,<sup>2</sup>  
Miguel Rodríguez-Quinde<sup>3</sup>

## Resumen

**Antecedentes:** el síndrome de Trousseau se describió por primera vez en 1865; es la relación entre tromboembolismo venoso y cáncer.

**Objetivo:** informar el caso de una paciente con cáncer de recto y síndrome de Trousseau.

**Caso clínico:** paciente femenina de 40 años de edad que acudió al servicio de Coloproctología por rectorragia indolora. La TAC reportó un tumor de 5 por 6 cm y del margen anal a 5 cm. Se efectuó resección anterior ultrabaja, con reservorio colónico e ileostomía de protección. El reporte de patología fue de: adenocarcinoma semidiferenciado del recto, con clasificación T3N0M0. A las 72 horas del postoperatorio tuvo hipotensión arterial súbita y distensión abdominal dolorosa. En la reintervención quirúrgica se encontró: necrosis del colon desde el ángulo esplénico hasta el reservorio colónico, con trombos en meso, signos de isquemia en el útero, trompa de Falopio y ovarios, piso pélvico y 40 cm de intestino delgado, antes de la ileostomía e ileon. Se realizó hemicolectomía izquierda y colostomía. Se trasladó a la unidad de terapia intensiva donde continuó con la administración de heparina; falleció a los cinco días por insuficiencia multiorgánica.

**Conclusiones:** el mecanismo de este síndrome se desconoce pero existen varias hipótesis: se ha sugerido que los cánceres hematológicos son los que tienen mayor riesgo de trombosis venosa profunda. El cáncer de páncreas se relaciona con este síndrome en 50% de los casos. Se sugiere continuar con las normas de prevención del tromboembolismo.

**Palabras claves:** síndrome de Trousseau, tromboembolismo.

## Abstract

**Background:** The Trousseau syndrome, first described in 1865, is the relationship of venous thromboembolism and cancer. The objective is to inform a case with rectal cancer and this Trousseau syndrome.

**Clinical case:** Female 40 years old, went to the Coloproctology service for painless bleeding, we solicited requested diagnostic tests, report of computed tomography was tumor of 5 per 6 cm up to 5 cm from the anal margin, ultra-low anterior resection with colonic reservoir and loop ileostomy surgery was performed, report of pathology semidiferenciado adenocarcinoma of rectum and we established as T3N0M0. Within 72 hours of hers postoperative sudden hypotension, painful abdominal distention, we made a surgery again finding necrosis of the colon from the splenic angle till the colonic reservoir with thrombi in the left colic artery, ischemic signs of bilateral fallopian tubes, ovaries, uterus, pelvic floor and the small intestine, 40 cm before ileostomy and ileon. Left hemicolectomy and colostomy was made. She was taken to intensive care in where they continue administration of heparin; it dies within 5 days after because of multiorganic failure.

**Conclusions:** The mechanism for this syndrome was unknown but there are several hypotheses, suggested that hematological cancers are what they are at increased risk of deep vein thrombosis. Pancreatic cancer is the most common presentation with this syndrome in 50% of cases. We suggested continuing with the standards of prevention of thromboembolism.

**Key words:** Trousseau syndrome, Thromboembolism.

<sup>1</sup> Servicio de Coloproctología.

<sup>2</sup> Cirugía general.

<sup>3</sup> Servicio de Terapia Intensiva.

Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil, Ecuador.

### Correspondencia:

Dr. Ernesto Sierra Montenegro

Cañar 607 y Coronel, segundo piso.

Guayaquil, Ecuador.

Teléfono: 0059342444847

Correo electrónico: gesierra21@yahoo.com

Recibido: 24 de julio 2012.

Aceptado: 22 de diciembre 2012.

## Introducción

El síndrome de Trousseau se define como una coagulopatía que ocasiona una tromboflebitis migratoria, a menudo observada en pacientes con cáncer. De acuerdo con Kakkar,<sup>1</sup> en 1865, el médico francés Armand Trousseau describió por primera vez la relación entre tromboembolismo venoso y cáncer, pero se reconoce que la primera descripción de trombosis venosa profunda y cáncer la realizó Bouillard en 1823.<sup>2</sup> Sin embargo, de acuerdo con Varki,<sup>3</sup> fue Trousseau quien no sólo lo describió sino se lo autodiagnosticó dos años después, falleció a consecuencia de cáncer gástrico.

El objetivo de este trabajo es informar un caso de síndrome de Trousseau en una paciente operada de cáncer de recto.

## Caso clínico

Paciente femenina de 40 años de edad, que acudió al servicio de Coloproctología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, de la ciudad de Guayaquil, Ecuador, debido a rectorragia indolora de varios meses de evolución. Al tacto rectal se palpó una tumoración semidura que ocluía un tercio de la luz intestinal. Se efectuó rectosigmoidoscopia. El tumor midió 6 cm y se localizaba a 5 cm del margen anal. El reporte histológico fue de adenoma tubular con cambios focales de adenocarcinoma moderadamente diferenciado. La TAC reportó tumor de recto de 5 x 6 cm que ocluía la luz intestinal. Se realizó resección anterior ultrabaja con reservorio colónico, con anastomosis a 3 cm del margen anal e ileostomía protectora. El reporte de patología indicó: adenocarcinoma moderadamente diferenciado de recto, T3N0M0. La evolución de la paciente fue satisfactoria; sin embargo, a las 72 horas de operada súbitamente tuvo hipotensión arterial, frialdad de tegumentos y taquicardia. Se le administraron soluciones cristaloides y coloides para corregirla. El hematocrito y hemoglobina se reportaron sin alteraciones significativas. La presión arterial y la frecuencia cardíaca disminuyeron. A las seis horas del evento tuvo distensión abdominal, muy dolorosa, que no cedió con analgésicos; al reaparecer la hipotensión arterial se decidió re-intervenirla. En la laparotomía exploradora se encontró: líquido inflamatorio libre en la cavidad, el ángulo esplénico hasta el reservorio colónico, sin vitalidad, con trombos en el meso (Figura 1). También se apreciaron: el útero, trompas de Falopio y ovarios (Figura 2), aparte de zonas violáceas en la pelvis y en el intestino delgado, 40 cm antes de la ileostomía e íleon (Figura 3). Se desmanteló la anastomosis colorrectal y se practicó hemicolectomía izquierda y colostomía, el conducto anal permaneció normal. La paciente se trasladó al servicio de terapia intensiva en donde continuó con dosis de heparina porque previamente en el quirófano se había iniciado la administración de la misma, la mejoría fue relativa y la paciente falleció al quinto día de la segunda intervención quirúrgica, por insuficiencia multiorgánica.

## Discusión

El mecanismo del síndrome de Trousseau se desconoce; sin embargo, se han formulado varias hipótesis para explicar cómo se produce el estado trombótico generado por un tumor: por mayor expresión del factor tisular, que es un ac-



Figura 1. Necrosis de colon con trombosis en el meso.



Figura 2. Afectación de útero, trompas de Falopio y ovarios.



Figura 3. Afectación violácea en el intestino delgado.

tivador del mecanismo extrínseco de la coagulación. Los oncogenes activados (K-ras) o los tumores supresores inactivados (p53) en células con cáncer colorrectal también inducen actividad en las concentraciones del factor tisular, que se ha propuesto promueve no sólo la hipercoagulabilidad sino también la agresividad del tumor y de la angiogénesis.<sup>4</sup> El factor tisular contiene fragmentos de membrana o microvesículas producidas por células tumorales que podrían aparecer como la causa más probable de las trombosis distantes.<sup>5</sup>

La excreción de cisteinproteasa tumoral por parte del tumor, llamada procoagulante tumoral, activa directamente el factor X, independientemente del factor VII. Esta actividad fue posteriormente reportada en algunos tumores humanos.<sup>6,7</sup> Hace ya más de una década se realizó un estudio clínico para evaluar los marcadores protrombóticos y su relación con la concentración de cisteína-proteinasa en sangre de los pacientes con adenocarcinomas gastrointestinales con o sin metástasis.<sup>8</sup> Los datos sugieren que la cisteína-proteinasa es sólo un factor de riesgo menor para trombosis venosa profunda en estos pacientes.

Los carcinomas productores de mucinas son moléculas largas pesadamente glicosiladas,<sup>9</sup> y generalmente llevan glicanos de sialatos, fucosilatos y sulfatos que pueden actuar como ligandos de sus selectinas.<sup>10</sup>

La triada de Virchow incluye: estasis, traumatismo-enfermedad vascular e hipercoagulabilidad de la sangre por sí mismo.<sup>11</sup> En la fisiopatología del tromboembolismo venoso actúa el sistema hemostático y la cascada de la coagulación.<sup>12</sup> La mayoría de los pacientes con cáncer tiene concentraciones elevadas de los factores de coagulación V, VIII, IX y XI, e incremento de marcadores de la activación de la coagulación (trombina, antitrombina, fragmento de protrombina).<sup>13</sup> Además, los pacientes con metástasis llegan a tener actividad deficiente del factor proteasa von Willebrand (ADAMTS13), que es una proteína adhesiva involucrada en la hemostasia primaria.<sup>14</sup>

Los primeros estudios epidemiológicos ya sugerían que los cánceres hematológicos, de pulmón y gastrointestinales, tienen un riesgo sustancial de trombosis venosa profunda. Los cánceres asociados con alto índice de trombosis venosa profunda-embolia pulmonar incluyen: pulmón, riñón, estómago, páncreas, cerebro, ovario y linfoma. En contraste, los cánceres de cabeza y cuello, vejiga, mama, esófago, útero y cuello uterino se asocian con un relativo grado bajo de trombosis venosa profunda.<sup>15</sup> Los cánceres comúnmente asociados con el síndrome de Trousseau son el de páncreas, pulmón, próstata, estómago y colon; el cáncer de páncreas ocupa 50% de estos casos.<sup>16</sup>

Se sugiere que en el síndrome de Trousseau el efecto de las mutaciones oncogénicas en las células cancerosas se produce por la activación de la vía oncogénica, que puede

resultar en una perturbación directa o indirecta del coagulo- ma y, finalmente, el síndrome de Trousseau.<sup>17</sup>

En el síndrome de Trousseau, el efecto indirecto (no específico) en los eventos oncogénicos puede ocurrir a través de consecuencias conocidas de la agresividad incrementada del tumor como: invasión vascular, metástasis, hemorragia, permeabilidad vascular y angiogénesis.<sup>18</sup>

El tratamiento de los pacientes con este síndrome es con heparina porque los anticoagulantes cumarínicos son resistentes, por lo que constituye el mecanismo de activación de la antitrombina,<sup>19</sup> de la heparina cofactor 72<sup>20</sup> y del inhibidor de la proteína C.<sup>21</sup> El tratamiento debe continuarse hasta la eliminación del cáncer subyacente que resuelve el estado de hipercoagulabilidad. Existen varios informes que señalan que las heparinas de bajo peso molecular podrían ser tan eficaces como la heparina y reducir la incidencia de trombocitopenia.<sup>22</sup>

Puede haber casos en que el paciente inicia con un cuadro de trombosis inexplicable y tenga un cáncer oculto, donde es de gran ayuda la tomografía computada con emisión de positrones que permite identificar el sitio del tumor primario y realizar una biopsia dirigida.<sup>23</sup>

En este caso, la paciente comienza súbitamente con síntomas inespecíficos de trombosis venosa migratoria, a pesar de haber recibido en el postoperatorio inmediato heparina de bajo peso molecular. En el pre, trans y postoperatorio inmediato se utilizó el sistema de presión continua en las extremidades y lo llamativo fue la hipotensión súbita sostenida de 72 horas después de la cirugía, y el dolor abdominal intenso que experimentó seis horas después de permanecer controlado el síntoma inicial. La evolución posterior a la laparotomía exploradora fue tórpida y sin respuesta a la infusión de heparina administrada en la unidad de terapia intensiva; la paciente falleció al quinto día por insuficiencia multiorgánica.

## Conclusiones

El mecanismo de este síndrome se desconoce pero existen varias hipótesis: se sugiere que los cánceres hematológicos son los de mayor riesgo de trombosis venosa profunda. El cáncer de páncreas se relaciona con este síndrome en 50% de los casos. Se sugiere continuar con las normas de prevención del tromboembolismo.

## Referencias

1. Kakkar A. Thromboprophylaxis in the Cancer Patient. *Venous Thromboembolism* 2005;4:151-157.
2. Bouillard JB, Bouillard S. De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. *Arch Gen Med* 1823;1:188-204.

3. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007;110:1723-1729.
4. Rickles FR. Mechanisms of Cancer-Induced Thrombosis in Cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35:103-110.
5. Rak J, Milson C, May L, Klement P, Yu J. Tissue factor in cancer and angiogenesis: the molecular link between genetic tumor progression, tumor neovascularization, and cancer coagulopathy. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:54-70.
6. Donati MB, Gambacorti-Passerini C, Casali B, Falanga A, Vannotti P, Fossati G, et al. Cancer Procoagulant in Human Tumor Cells: Evidence from Melanoma Patients. *Cancer Res* 1986;46:6471-6474.
7. Grignani G, Falanga A, Pacchiarini L, Alessio MG, Zucchella M, Fratino P, et al. Human breast and colon carcinomas express cysteine proteinase activities with pro-aggregating and pro-coagulant properties. *Int J Cancer* 1988;42:554-557.
8. Kaźmierczak M, Lewandowski K, Wojtukiewicz MZ, Turowiecka Z, Kołacz E, Łoiko A, et al. Cancer procoagulant in patients with adenocarcinomas. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:543-547.
9. Carraway KL, Fregien N, Carraway CAC, Carraway KL III. Tumor sialomucin complexes as tumor antigens and modulators of cellular interactions and proliferation. *J Cell Sci* 1992;103:299-307.
10. Kim YJ, Borsig L, Han HL, Varki NM, Varki A. Distinct Selectin Ligands on Colon Carcinoma Mucins Can Mediate Pathological Interactions among Platelets, Leukocytes, and Endothelium. *Am J Pathol* 1999;155:461-472.
11. Petralia GA, Lemoine NR, Kakkar AK. Mechanisms of Disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:356-363.
12. Colman RW. Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin? *J Exp Med* 2006;203:493-495.
13. Hoffman R, Haim N, Brenner B. Cancer and thrombosis revisited. *Blood Rev* 2001;15:61-67.
14. Oleksowicz L, Bhagwati N, DeLeon-Fernandez M. Deficient Activity of von Willebrand's Factor-cleaving Protease in Patients with Disseminated Malignancies. *Cancer Res* 1999;59:2244-2250.
15. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of Initial and Recurrent Thromboembolic Disease Among Patients with Malignancy Versus Those without Malignancy: Risk Analysis Using Medicare Claims Data. *Medicine* 1999;78:285-291.
16. Pinzon R, Drewinko B, Trujillo JM, Guinee V, Giacco G. Pancreatic carcinoma and Trousseau's syndrome: experience at a large cancer center. *J Clin Oncol* 1986;4:509-514.
17. Rak J, Klement G. Impact of Oncogenes and Tumor Suppressor Genes on Deregulation of Hemostasis and Angiogenesis in Cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2000;19:93-96.
18. Contrino J, Hair G, Kreutzer DL, Rickles FR. In situ detection of tissue factor in vascular endothelial cells: Correlation with the malignant phenotype of human breast disease. *Nat Med* 1996;2:209-215.
19. Bell WR, Starksen NF, Tong S, Porterfield JK. Trousseau's syndrome. Devastating coagulopathy in the absence of heparin. *Am J Med* 1985;79:423-430.
20. Van Deerlin WM, Tollefsen DM. Molecular interactions between heparin cofactor II and thrombin. *Semin Thromb Hemost* 1992;18:341-346.
21. Neese LL, Wolfe CA, Church FC. Contribution of Basic Residues of the D and H Helices in Heparin Binding to Protein C Inhibitor. *Arch Biochem Biophys* 1998;355:101-108.
22. Castelli R, Porro F, Tarsia P. The heparins and cancer: review of clinical trials and biological properties. *Vasc Med* 2004;9:205-213.
23. Batsis J, Morgenthaler T. Trousseau syndrome and the unknown cancer: use of positron emission tomographic imaging in a patient with a paraneoplastic syndrome. *Myo Clin Pro* 2005;80:537-540.