

LAS NEUROPATIAS DEL CANCER BRONQUIAL*

RAÚL JERÍ**

Investigaciones realizadas en los últimos años parecen indicar que el cáncer del pulmón alcanza cada vez mayor frecuencia. En Inglaterra esta enfermedad ha llegado a tener una mortalidad anual mayor que la producida por la tuberculosis respiratoria (Henson, 1953). En los Estados Unidos de Norte América el cáncer broncogénico es responsable del 1 por ciento de la mortalidad general, del 20 por ciento de los fallecimientos por cáncer en el hombre —entre los 40 y 70 años— y de la muerte de 27,000 personas cada año (Blades y col., 1960). Pero la incidencia no es igual en todas partes. Ciertas naciones, como por ejemplo Inglaterra, Escocia, Finlandia, Holanda, Suiza y Estados Unidos, muestran una epidemiología de cáncer respiratorio mucho más elevada que otras (Kennaway, 1958). Entre nosotros los estudios estadísticos acerca de estas enfermedades recién se inician, pero si comparamos la frecuencia del cáncer broncogénico en relación con otros tumores notaremos que la cifra del primero es relativamente baja, alcanzando un 10 por ciento para el hombre y un 2 por ciento para la mujer, sobre un total de 2094 casos de neoplasias malignas (Cáceres & Cavanaugh, 1960). En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Lima se han comprobado, histológicamente, alrededor de 26 casos anuales, durante los últimos diez años (Rubini, 1962). ¿Indica esta cifra la incidencia real para la capital del Perú? Es muy posible que no sea así. La gran mayoría de pacientes llegan a dicho nosocomio con formas muy avanzadas de la afección, generalmente inoperables.

* Este es un resumen de un trabajo monográfico editado por Impresores Peruanos S. A., Ltda., Lima, 1963.

** Profesor de Clínica Neurológica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos,

Debe haber cuando menos un caso asintomático o reciente por cada paciente avanzado. Por otra parte, si consideramos que los enfermos proceden en su mayoría de la capital, es de suponer que muchos pacientes, incapacitados de viajar por motivos económicos u otros impedimentos, fueran en las provincias sin llegarse a diagnosticar la enfermedad. A pesar de todo, contrasta evidentemente el reducido número de observaciones con la casuística encontrada en otros países. Es factible que las diferencias epidemiológicas se deban a varios factores. En primer lugar está el mejor reconocimiento actual de la afección, como lo hemos sugerido más arriba. Los métodos de diagnóstico empleados rutinariamente en las grandes ciudades permiten detectar casos que en otras épocas, y aún ahora en nuestras provincias, pasaban por bronquitis crónica, asma bronquial, tuberculosis, atelectasia, neumonía viral, bronconeumonías crónicas o gangrena pulmonar.

Tabla N° 1. Localización de la lesión en 240 casos de carcinoma broncogénico verificados histológicamente.

Región	Nº Casos	%	Región	Nº Casos	%
Lóbulo superior	59	24.6	Lóbulo superior	46	19.2
Lóbulo medio	11	4.6			
Lóbulo inferior	30	12.5	Lóbulo inferior	27	11.2
Lóbulo medio e inferior	2	0.8			
Hilio	17	7.1	Hilio	26	10.8
Sulcus superior	3	1.3	Sulcos superior	1	0.4
Localización no precisada	10	4.2	Localización no precisada	8	3.3
Total	132	55.0	Total	108	45.0

En segundo lugar, algunos trabajos recientes han logrado demostrar, sin lugar a dudas, que existe alta incidencia de cáncer broncogénico en algunas ocupaciones donde el sujeto se expone durante largo tiempo a la inhalación de ciertas sustancias: níquel, cromo, arsénico, berilio, asbestos, radón. Los mineros del área de Erzebirge, por ejemplo, respiraban aire que contenía altas concentraciones de radón y polvo radioactivo. Después de una exposición media de 17½ años, alrededor de la mitad murieron de cáncer pulmonar (Kennaway, 1958). Entre nosotros parece que este factor tiene escasa trascendencia, aún cuando sería muy recomendable iniciar investigaciones en las zonas mineras o industriales del país. Más importancia podría tener el hecho

de que, en el aire de las ciudades y en el humo del tabaco se han encontrado muchos compuestos químicos, cuyos productos de combustión pueden ser carcinogénicos (Kennaway, 1958). Podría decirse que en el Perú existe cierta correlación entre el nivel económico, el sexo y el consumo de tabaco. Fuman los hombres y algunas mujeres pudientes. La gran masa indígena y la mayor parte de estratos sociales femeninos no consumen cigarrillos, los primeros por su condición de clase no consumidora, los segundos por hábitos socio-culturales. Este podría ser otro factor de baja morbilidad.

Finalmente, la contaminación del aire con productos de la combustión del carbón o con sulfatos parece tener importancia etiológica en zonas como Liverpool y Liege (Fiket, 1958), pero ignoramos si en las ciudades peruanas existe ese peligro.

Tabla Nº 2. Distribución por tipo histológico y sexo en 240 casos de carcinoma broncogénico verificados.

Tipo Histológico	Hombres	Mujeres	Relac. H/M.	Total	%
Epidermoide	109	9	12.1/1	118	49.2
Anaplásico	22	4	5.5/1	26	10.7
Indiferenciado	17	4	4.2/1	21	8.8
Adenocarcinoma	26	26	1/1	52	21.7
Adenocarcinoma Alveolar	13	4	3.2/1	17	7.1
Cilindroma	2	0		2	0.8
No clasificable	3	1		4	1.7

Si nos atenemos a la escasa incidencia parecería innecesario ocuparnos de este problema. No obstante, es muy posible que la escasez sea más aparente que real, por los motivos expuestos más arriba. Por otro lado, si tomamos en consideración el pronóstico, observaremos que la situación es en extremo alarmante. De 383 casos de carcinoma broncogénico que llegaron al Instituto de Enfermedades Neoplásicas, el 62.3% estaba en condición de inoperables. El 27.7% restantes fueron operados, muriendo el 50% antes del año de la intervención. En otras palabras, antes del año falleció el 81.1% de los enfermos (Rubini, 1962). Esto quiere decir que la gran mayoría de pacientes llegaron al Instituto en condiciones avanzadas que impedían una terapéutica eficaz. De lo expuesto podría deducirse entonces que es urgente reconocer las manifestaciones iniciales de esta grave enfermedad. Como es bien sabido, el cáncer broncogénico puede presentarse con síntomas

neurológicos. Estos síndromes son capaces de anteceder las manifestaciones respiratorias hasta por varios años (Brain & Henson, 1958). La observación frecuente de dichas perturbaciones en la serie comentada (Rubini, 1962) nos indujo a estudiar este asunto más extensamente.

MATERIAL Y METODO

En diez años de labor en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas se diagnosticaron 383 casos de carcinoma broncogénico.

De estos pacientes 240 tuvieron comprobación histológica por biopsia, extensión del esputo (Papanicolau), pieza operatoria o necropsia. En el trabajo actual se han tomado en consideración los casos comprobados y aquellos que no tuvieron comprobación histológica, pero en los que la sintomatología clínica, las complicaciones y la evolución hacían sumamente probable el diagnóstico de cáncer pulmonar.

Al llegar el paciente al Instituto era examinado por los médicos del Consultorio de Admisiones, luego pasaba al Consultorio de Tórax, donde se practicaba un reconocimiento más riguroso. En un pequeño número de casos el enfermo era enviado primero al Consultorio de Neurocirugía, o a otro consultorio, y después de que la investigación clínica indicaba sospecha de neoplasia pulmonar, el caso era referido entonces al Consultorio de Tórax.

En el Consultorio de Admisiones se procedía a redactar una historia preliminar y se practicaba el examen general. El reconocimiento del aparato respiratorio era más detallado en el Consultorio de Tórax, completándose con fluoroscopia y radiografía de pulmones, y cuando era necesario, usábanse tomografías, broncografía, broncoscopia, examen citológico del esputo o de la secreción bronquial, biopsia de ganglios periféricos, toracotomía exploradora y examen histológico de piezas obtenidas durante la operación. Cuando fallecía el enfermo se procuraba llevar a cabo el examen necrópsico, previa autorización de los familiares.

El estudio neurológico se realizaba a solicitud del Departamento de Tórax, unas veces en el Consultorio de Neurocirugía y otras en las secciones de hospitalización. En ambos casos uno de los miembros del Departamento de Neurocirugía y Neurología, procedía a tomar una historia clínica neurológica y luego hacía un examen completo del sistema nervioso, siguiendo la técnica de Denny-Brown (1958), complementado con radiografías simples del cráneo, de la columna vertebral o

de otros segmentos, y electroencefalograma. En caso necesario se internaba al enfermo para investigaciones neurológicas especiales, tales como raquicentesis, neumoencefalografía, arteriografía de las carótidas o de las vertebrales, ventriculografía, craneotomía o laminectomía exploradoras.

Tabla Nº 3. Manifestaciones neurológicas frecuentes en el carcinoma broncogénico.

-
1. Metástasis
 - (a) Encefálicas: cerebrales, cerebelosas, tronculares.
 - (b) Vértebro - medulares: vertebrales, intra-raquídeas.
 - (c) Meníngicas: meningiomatosis o carcinomatosis meníngea.
 - (d) Periféricas: nervios raquídeos, nervios craneales, nervios periféricos, retina.

 2. Extensión local de la neoplasia.
 - (a) Compromiso del plexo braquial.
 - (b) Compromiso del simpático cervical: síndrome de Horner.
 - (c) Compromiso de troncos nerviosos: intercostales, recurrente, frénico.

 3. Disturbios degenerativos o metabólicos.
 - (a) Neuropatías: sensoriales, motoras, sensorimotoras.
 - (b) Miopatías: síndrome miasténico, dermatomiositis, distrofias musculares.
 - (c) Degeneración sub-aguda del cerebelo .

 4. Desórdenes Psíquicos.
 - (a) Reacciones delirantes, depresivas, hipomaniacas.
 - (b) Demencia asociada o no a degeneración cerebelosa.
 - (c) Psicosis exógenas recidivantes.
 - (d) Reacciones confusionales pre-comatosas.
 - (e) Reacciones pseudoneuróticas.
-

Debemos advertir que no todos los enfermos con presunción diagnóstica de cáncer pulmonar eran examinados en el Departamento de Neurología, ya que el reconocimiento se hacía generalmente a petición del Departamento de Tórax, aún cuando nosotros habíamos sugerido examinar a todos los pacientes, o al menos a los que iban a someterse a tratamiento quirúrgico o presentaban manifestaciones neuropsiquiátricas.

Los casos clínicos se comentaban frecuentemente en las rondas de neurocirugía, en la sala de lectura del Departamento de Radiodiagnóstico, o en conferencias con los miembros del Departamento de Tórax, anotándose los resultados de las discusiones, y las opiniones personales, en las hojas de evolución de la historia clínica.

El progreso de los pacientes era observado en los Consultorios de Tórax, Neurocirugía o Roentgenoterapia, y se anotaba también en la historia clínica. Cuando el enfermo dejaba de concurrir el Servicio Social del Instituto encargábase de hacer una investigación, mediante visitas personales o pesquisas postales, para determinar cual había sido el curso de la enfermedad. Los resultados de dichas averiguaciones eran también anotadas en la historia clínica respectiva.

RESULTADOS

Entre 1952 y 1961 se diagnosticaron 383 casos de carcinoma broncogénico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, llegándose a comprobar histológicamente el diagnóstico en 240 oportunidades (Tabla Nº 1). El registro comenzó en 1952 porque en esa fecha se reorganizó el Instituto, creándose además de otros servicios, el Departamento de Tórax. En la última revisión de la casuística (Rubini 1962) pudo determinarse que la enfermedad ocurría con un promedio histológicamente verificado de 26 casos al año. En cuanto a la distribución por edades, era evidente que la afección daba manifestaciones clínicas con mayor frecuencia en la quinta y sexta década. El 16.3% de los casos fue registrado entre los 51 y 55 años, el 18.3% entre los 56 y 60; y el 18.3% entre los 61 y 65. Con referencia al sexo, el cáncer broncogénico en esta serie fué cuatro veces más frecuente en los hombres que en las mujeres y en relación al factor racial el 70.8% correspondía a mestizos, el 20.8% a blancos, el 6.3% a los amarillos y menos del 1% a negros o indios.

Si tomamos en cuenta la localización de la lesión pulmonar primitiva veremos que la distribución era sensiblemente igual para ambos pulmones, con leve predominio del derecho sobre el izquierdo (55% sobre 45%). En cada pulmón, por otra parte, las neoplasias primarias eran más frecuentes en los lóbulos superiores, en los inferiores y en la región del hilio. Todos estos datos corresponden a los casos verificados.

El estudio histológico, realizado en el Departamento de Patología del Instituto, reveló que el 49.2% de los tumores correspondían al carcinoma epidermoide, el 21.7% al adenocarcinoma, el 10.7% al carcino-

ma anaplásico, el 8.8% al carcinoma indiferenciado y el 7.1% al adenocarcinoma alveolar. Cuando se consideró el tipo histológico, en relación con el sexo del paciente pudo verificarse que en el hombre predominaba el carcinoma epidermoide, en cambio en la mujer era más frecuente el adenocarcinoma, y menos prevalentes los carcinomas anaplásico, indiferenciado y alveolar. (Rubini, 1962).

Tabla N° 4. Edad, sexo, evolución de síntomas y asociación de síndromes neurológicos en 45 casos de carcinoma broncogénico con metástasis cerebral.

Edad	N° casos	%
20 — 30 años	2	4.4
31 — 40 „	6	13.3
41 — 50 „	4	8.9
51 — 60 „	17	37.8
61 — 70 „	14	31.1
71 — 80 „	1	2.2
81 — 90 „	1	2.2
Sexo		
Hombres	38	84.4
Mujeres	7	15.6
Comienzo de Síntomas		
Con síntomas respiratorios	25	55.5
Con síntomas neurológicos	18	40.1
Simultáneamente con síntomas respiratorios y neurológicos.	2	4.4
Síndromes Asociados		
Disfunción cerebelosa	13	28.9
Metástasis torácicas	10	22.2
Neuromiopatías	10	22.2
Metástasis espinales	5	11.1

Para la clasificación y estudio de las manifestaciones neurológicas hemos ideado el esquema resumido en la Tabla N° 3 que presenta los principales cuadros clínico-patológicos del carcinoma broncogénico. Dividimos, por tanto, a los síndromes neurológicos, en cuatro grandes grupos: metástasis, extensión local de la neoplasia, disturbios degenerativos y desórdenes psíquicos. Las metástasis pueden ser encefálicas, medulares, meníngeas o periféricas, afectando en este último grupo a los nervios craneales, raíces espinales, nervios periféricos o

retina. Cuando la neoplasia infiltra a las estructuras vecinas puede comprometer al plexo braquial, al simpático cervical, y a los troncos de los nervios intercostales, recurrente o frénico. Los disturbios degenerativos o metabólicos, cuya etiología no está aun definitivamente establecida, pueden ocasionar neuropatías periféricas, síndromes miasteniiformes, dermatomiositis, atrofas musculares (difusas o localizadas) y degeneración sub-aguda del cerebelo. Finalmente, el carcinoma broncogénico puede manifestarse con disturbios psíquicos, ya sea al principio, en las fases intermedias, o en los estadios terminales de la enfermedad. Las perturbaciones mentales más frecuentes son las reacciones psicóticas, de tipo orgánico, traducidas clínicamente por síndromes delirantes, depresivos, eufóricos, demenciales, confusionales o pseudoneuróticos.

En la serie estudiada hemos encontrado 45 casos con metástasis cerebrales, es decir, 11.2% de los pacientes desarrollaron esta complicación en alguna etapa de la enfermedad (Tabla N° 4). De la revisión de la tabla puede notarse que en 18 casos las manifestaciones iniciales del cáncer pulmonar fueron el cuadro neurológico correspondiente a la metástasis cerebral. En otras palabras, más del 40% de los enfermos con depósitos secundarios encefálicos revelaron que padecían de enfermedad neoplásica broncogénica mediante manifestaciones exclusivamente neurológicas.

Las lesiones metastásicas del carcinoma broncogénico en la médula espinal son menos frecuentes que las metástasis cerebrales. Sin embargo, la importancia clínica de los síndromes producidos por depósitos secundarios en el canal vertebral es muy considerable puesto que no infrecuentemente ocasiona paraplejías de curso irreversible. En la Tabla N° 5 se consignan los datos relacionados con edad, sexo, curso y síndromes asociados, en 20 pacientes que desarrollaron esta complicación.

El cáncer broncogénico produce complicaciones neurológicas locales con gran frecuencia, según puede verse en la Tabla N° 6 en la que pueden apreciarse 53 casos que presentaron síntomas de infiltración de las estructuras nerviosas vecinas: plexo cervical, plexo braquial, simpático cervical, nervio vago, nervio frénico y recurrente, nervios pleurales y nervios intercostales.

En la Tabla N° 7 figuran las principales lesiones nerviosas no metastásicas observadas en la presente investigación. Como se puede notar predominaban las neuropatías ya sean motoras o sensitivas, y frecuentemente se asociaban con otras lesiones nerviosas que correspondían a metástasis o infiltración de las estructuras vecinas.

DISCUSION

Siguiendo la clasificación señalada al principio de este trabajo, hemos dividido en cuatro grupos las manifestaciones neurológicas, encontradas en una serie de 383 casos de carcinoma broncogénico, diagnosticados entre 1952-1961 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. En el primer grupo consideraremos las metástasis en el sistema nervioso; en el segundo, la extensión de la enfermedad neoplásica hacia estructuras nerviosas vecinas a la lesión primaria; en el ter-

Tabla Nº 5. Edad, sexo, curso y síndromes asociados en 20 casos de carcinoma broncogénico con metástasis medular.

Edad	Nº de casos	%
31 — 40 años	2	10.0
41 — 50 „	3	15.0
51 — 60 „	4	20.0
61 — 70 „	10	50.0
71 — 80 „	1	5.0
Sexo		
Hombres	19	95.0
Mujeres	1	5.0
Comienzo de Síntomas		
Con síndromes respiratorios	10	50.0
Con síndromes neurológicos	6	30.0
Simultan. sinto. resp. y neurol.	2	10.0
Síntomas Generales	2	10.0
Síndromes Asociados		
Neuromiopatías	8	40.0
Trastornos Mentales	8	40.0
Metástasis cérvico-torácicas	6	30.0
Disfunción cerebelosa	4	20.0

cer, describiremos los disturbios neurológicos degenerativos o metabólicos observados; y en cuarto lugar, mencionaremos las manifestaciones psicopatológicas.

Metástasis cerebrales

Entre los pacientes hemos hallado 45 casos de metástasis cerebrales, o sea un 11.2% del total (Tabla Nº 4). En estos enfermos los síntomas mentales eran los más frecuentes, existiendo en 45 pacientes y con-

Tabla N° 6. Edad, sexo, evolución de síntomas y asociación de síndromes neurológicos en 53 casos de carcinoma broncogénico con extensión cérvico-torácica.

Edad	N° de casos	%
20 — 30 años	2	3.8
31 — 40 „	2	3.8
41 — 50 „	11	20.7
51 — 60 „	19	35.8
61 — 70 „	14	26.4
71 — 80 „	4	7.5
Desconocido	1	1.9
Sexo		
Hombres	45	84.9
Mujeres	8	15.1
Forma de comienzo		
Con síntomas respiratorios	14	26.4
Con síntomas neurológicos	25	47.2
Simultáneamente sint. neurol y resp.	10	18.8
Con sint. generales u otros aparát.	2	3.8
Indeterminado	2	3.8
Localización de la lesión pulmonar		
Apex derecho	6	11.3
Apex izquierdo	5	9.4
Lóbulo superior derecho	13	24.5
Lóbulo superior izquierdo	15	28.3
Hilio derecho	0	0.0
Hilio izquierdo	6	11.3
Lóbulo medio	3	5.7
Lóbulo inferior derecho	1	1.9
Lóbulo inferior izquierdo	3	5.7
Indeterminado (lado izq.)	2	3.8
Síndromes Asociados		
Disfunción cerebelosa	2	3.8
Síntomas cerebrales	13	24.5
Metástasis Espinales	5	9.4
Neuromiopatías	19	35.8
Trastornos psíquicos	14	26.4

Tabla Nº 7. Edad, sexo, síndromes neurológicos, y evolución en 48 pacientes con encéfaloneuromiopatías no metastásicas

Edad	Nº de casos	%
31 — 40 años	5	10.4
41 — 50 „	7	14.6
51 — 60 „	15	31.2
61 — 70 „	16	33.3
71 — 80 „	1	2.1
81 — 90 „	1	2.1
Indeterminada	1	2.1
Sexo		
Hombres	39	81.2
Mujeres	9	18.8
Síndrome no metastásico		
Déficit Cerebeloso	14	29.2
Neuropatía Motora	16	33.3
Neuropatía Sensorial	3	6.2
Neuropatía Mixta	2	4.2
Distrofia Muscular	10	20.8
Síndrome Miasteniforme	15	31.2
Disturbios psicológicos	21	43.7
Forma de comienzo		
Con síntomas respiratorios	21	43.7
Con síntomas neurológicos	16	33.3
Simultáneamente síntomas res- piratorios y neurológicos	8	16.6
Sint. gen. u otros aparatos	2	4.2
Síndromes metastásicos asociados		
Extensión cérico-torácica	19	39.6
Metástasis cerebral	10	20.8
Metástasis medular	6	12.5

sistían en reacciones exógenas, de aspecto confusional, psicosis sintomáticas francas, o disturbios inicialmente presudoneuróticos. Las edades de estos enfermos variaban entre 25 y 84 años, pero la mayor parte estaba entre los 51 y 60 años (17 casos) y entre los 61 y 70 años (14 casos), coincidiendo con la mayor incidencia encontrada para casos de carcinoma broncogénico en general (Rubini, 1962).

Con respecto al sexo, 38 eran hombres y 7 mujeres, llamándonos la atención que en cuatro de ellas, las manifestaciones cerebrales del

cáncer broncogénico ocurrieran en edades que fluctuaban entre 36 y 39 años.

Con respecto a la sintomatología notamos estrecha relación entre los síntomas psicopatológicos y las evidencias de compromiso cerebral y meníngeo. Los síntomas psíquicos correspondían en 28 casos a desorientación, confusión u obnubilación, terminando 8 en coma, días u horas antes de fallecer. Las manifestaciones inicialmente neuróticas fueron relativamente frecuentes en este grupo, 6 mostraron evidente ansiedad y 4 tuvieron manifestaciones netamente depresivas, antecediendo o coincidiendo con los síntomas neurológicos. En 3 casos observamos indiferencia, negativismo o estupor, en 1 de ellos coincidiendo con la descripción de estupor orgánico. Uno de los enfermos tuvo crisis de irritabilidad muy marcada (explosividad), 3 padecieron de crisis de inconsciencia sin convulsiones), 1 desarrolló una psicosis sintomática con signos muy escasos de confusión mental y otro era adicto a la morfina cuando fué entrevistado por primera vez.

En la tabla Nº 8 consignamos los principales síntomas encontrados en los 45 pacientes que desarrollaron metástasis cerebrales. Puede apreciarse claramente que los síntomas más frecuentes han sido la parálisis o paresia de un lado del cuerpo (25 casos), las parestias de diversos pares craneales (23 casos), el edema de papila (16 casos), la cefalea (16 casos), los signos cerebelosos (13 casos), el meningismo (6 casos), las convulsiones focales (6 casos) y las afasias (6 casos). También obsérvanse, aunque en menor proporción, los siguientes síndromes y síntomas: hemianestesia, vértigo, compromiso de los plexos raquídeos, hipertensión endocraneana (comprobada manométricamente), convulsiones generalizadas, hemianopsia, atrofia papilar, disartria, diplopia, mioclonías, nistagmo y síncope túsígeno.

Podría resumirse la observación clínica diciendo que, en los enfermos con cáncer broncogénico que desarrollan metástasis cerebrales, la sintomatología tiende a presentarse bajo la forma de un cuadro confusional, con cefalea y signos focales, principalmente paralíticos, asociado a edema papilar. También es frecuente hallar en dichos pacientes signos cerebelosos, meningismo y convulsiones focales. Durante la evolución de la enfermedad metastásica pueden presentarse crisis de inconsciencia, sin convulsiones, así como evidencias de depósitos secundarios en otras partes del cuerpo (nervios craneales, plexos raquídeos, médula espinal) o cambios degenerativo-metabólicos (atrofias musculares, síndromes miasteniformes, neuropatías, degeneraciones subagudas del cerebelo). Los trastornos motores, bilaterales y simétricos, fueron

los signos más resaltantes de neuropatía degenerativa en los enfermos con metástasis cerebrales: 3 mostraron astenia generalizada, 8 ar-

Tabla Nº 8. Síntomas neurológicos en 45 casos de carcinoma broncogénico con metástasis cerebral.

Síntomas	Nº casos	%	Síntomas	Nº casos	%
Desorientación	28	62.2	Hipertensión endocra-		
Hemiparesia, hemiplejía	25	55.5	neana	5	11.1
Paresia Pares Craneales	23	51.1	Metástasis Espinal	5	11.1
Edema Papilar	16	35.6	Depresión	4	8.9
Cefalea	16	35.6	Indiferencia, mutismo	3	6.7
Signos cerebelosos	13	28.9	Crisis inconsciencia	3	6.7
Arreflexia, hiporreflexia	10	22.2	Convulsiones gene-		
Coma, terminal	8	17.8	ralizadas	3	6.7
Hemianestesia	7	15.6	Vértigo	3	6.7
Ansiedad	6	13.3	Hemianopsia	3	6.7
Demencia	6	13.3	Atrofia papilar	2	4.4
Meningismo	6	13.3	Psicosis sintomática	2	4.4
Convulsiones focales	6	13.3	Disartria	1	2.2
Afasia	6	13.3	Diplopia	1	2.2
Atrofia muscular	6	13.3	Mioclónias	1	2.2
Astenia muscular	5	11.1	Nistagmo	1	2.2
aquídeos			Sincope tusígeno	1	2.2
Compromiso plexos	5	11.1	Explosividad	1	2.2
Atonía, hipotonía	5	11.1	Adicción morfina	1	2.2

flexia bilateral, ya sea universal o sólo en los miembros inferiores, 5 hipotonía muscular y 4 atrofia considerable de las masas musculares de todo el cuerpo.

Las condiciones de estudio de los enfermos no nos han permitido establecer con seguridad el tipo histológico en un buen número de casos. Los pacientes ingresaban muchas veces de urgencia, después de haber sido atendidos en sus domicilios o en otros hospitales, por complicaciones agudas dependientes de las metástasis encefálicas, y es esta la razón por la cual no siempre se contaba con una investigación minuciosa del aparato respiratorio en todos los enfermos. Sin embargo, han predominado las variedades epidermoide, anaplásica y adenocarcinomatosa entre los pacientes que desarrollaron metástasis en el sistema nervioso central.

Con respecto a la localización de los depósitos secundarios en el neuroeje debemos tener considerable cuidado para la evaluación clínica, ya que las comprobaciones necrópsicas u operatorias han sido es-

casas, debido a la decisión de los médicos tratantes de no intervenir, por lo general, en casos en los que la lesión pulmonar era evidente y la metástasis encefálica excluía la intervención sobre el pulmón o sobre el sistema nervioso central, salvo raras excepciones. Esta conducta está ampliamente justificada: la intervención era inútil en un paciente con metástasis cerebral, y posiblemente hubiera acelerado el deceso. Pero, desde el punto de vista académico impedía, en la mayor parte de casos, confirmar el diagnóstico clínico. Sin embargo, es indudable que los pacientes que desarrollaron signos corticales o subcorticales (hemiplejía, hemiparesia, convulsiones jacksonianas, hemianopsias, disfasias y hemianestésias) tenían cuando menos un depósito secundario en el hemisferio cerebral correspondiente.

Esto sucedía seguramente en 12 enfermos, es decir aquellos que presentaron convulsiones focales y afasia. Es probable que algunos hemipléjicos (o hemiparéticos) tuvieran depósitos infratentoriales. A este respecto cabe llamar la atención sobre las parálisis de pares craneales, los signos cerebelosos y el meningismo, probables índices de compromiso infratentorial, ya sea por metástasis en el tronco encefálico, como de presión tentorial o carcinomatosis meníngea.

Con respecto a la localización de la lesión pulmonar no hemos encontrado correlación con las metástasis supra o infratentoriales; existiendo leve predominancia por la situación del carcinoma primario en el pulmón izquierdo, de acuerdo con la investigación general hecha por Rubini (1962).

Tal vez uno de los puntos más interesantes para la clínica de esta enfermedad sea establecer la relación entre el comienzo de los síntomas respiratorios y la aparición de las manifestaciones neurológicas que indicaban metástasis cerebral. En este grupo de 45 pacientes, 25 iniciaron la enfermedad con síntomas referibles al aparato respiratorio, 18 comenzaron con manifestaciones exclusivamente neurológicas, 9 no tuvieron molestias respiratorias de ningún género, 2 principiaron con síntomas generales y después desarrollaron signos neurológicos y en dos oportunidades las molestias neurológicas y respiratorias principiaron simultáneamente.

De lo expuesto puede deducirse que el antecedente de enfermedad respiratoria, para el diagnóstico de metástasis cerebral es importante, pero no tiene una frecuencia tan grande como para dejar de pensar en metástasis cuando el enfermo no tiene tos, expectoración, o esputo hemoptoico. Más de la tercera parte de los casos analizados en esta serie desarrollaron los síntomas neurológicos antes que los respi-

ratorios, y en dos casos la única manifestación respiratoria fué radiológica. Por otra parte, nueve enfermos no tuvieron síntomas respiratorios durante toda la evolución de la enfermedad neoplásica.

La relación temporal entre los síntomas respiratorios y los neurológicos, cuando la enfermedad comenzaba con los primeros era variable, generalmente había un intervalo de 24 a 5 meses entre las manifestaciones torácicas y las neurológicas. Pero una vez que existían signos de metástasis encefálica, la evolución generalmente era hacia el éxito letal en cinco meses, cuando no se operaba la lesión intracraneal. Después de la craneotomía, el deceso generalmente era más precoz.

En cuanto al pronóstico, el estudio actual confirmó hallazgos de otras fuentes. La presencia de metástasis cerebral confería un porvenir rápidamente fatal, salvo raras excepciones. De los 45 pacientes estudiados hasta el día de hoy 40 han muerto, 2 sobreviven y no ha sido posible conocer la evolución en los 3 restantes.

Tabla N° 9. Hallazgos necróticos en 429 casos de cáncer pulmonar. Frecuencia de las metástasis a diferentes órganos (Tomado de Shipman, 1955).

	Simpson 139 casos	Rogers 50 casos	Kikuth 240 casos	Totales	% de 429
Huesos	85	19	48	152	35.4
Ganglios regionales	104	39	—	143	33.3
Hígado	45	17	70	132	30.8
Gang. extratorácicos	70	11	—	81	18.9
Suprarrenales	41	17	21	79	18.4
Cerebro	19	10	31	60	14.0
Riñones	14	11	25	50	11.7
Pleura	31	10	—	41	9.5
Páncreas	25	—	11	36	8.4
Pulmones	16	14	—	30	7.0
Corazón	—	11	4	15	3.5
Tiroides	4	4	5	13	3.0
Intestinos	8	1	3	12	2.8
Bazo	5	2	2	9	2.1
Estómago	2	2	2	6	1.4

Incidenia General de metástasis encefálica. A pesar de que generalmente se admite hoy que la incidencia del cáncer broncogénico está aumentando en muchos países, la morbilidad en el Perú no es par-

ticularmente elevada (Cáceres y Cavanagh encontraron un 8.4% de cáncer pulmonar en 2091 tumores malignos). No obstante, todos los autores están de acuerdo en decir que las metástasis en el sistema nervioso central son relativamente frecuentes (Tabla Nº 9). Ochsner y de Bakey, por ejemplo, reunieron 3074 casos estudiados clínica y anatómopatológicamente, encontrando una frecuencia de metástasis de 16.5% en el cerebro. Fried por su parte, trabajando con una serie personal de 319 especímenes, halló metástasis cerebral en el 11.0% de los casos. Shipman, recolectando 429 observaciones de otros autores (Simpson, Rogers y Kikuth), verificó metástasis encefálica en 14.0% de los cadáveres estudiados. Machula y Schwartzová, en 120 autopsias de pacientes con cáncer del pulmón hallaron metástasis encefálicas en el 18.3%. Conforti verificó 13 metástasis cerebrales en 150 casos de tumor maligno de pulmones (8.6%). En otras palabras, cuando se investigan series grandes, tomando en cuenta sólo aquellos casos en los cuales se practica una necropsia completa, la incidencia de metástasis cerebral es relativamente alta. Si sumamos las cinco series comentadas encontramos que, en 4092 casos de carcinoma broncogénico autopsiados, la incidencia de metástasis cerebral es de 13.6%, o sea que de cada cien casos, aproximadamente 13 tienen depósitos secundarios en el encéfalo, en el momento de fallecer. Si tomamos en cuenta que al aproximarse la muerte son más frecuentes las diseminaciones metastásicas, comprenderemos el motivo por el cual en las series donde se estudian casos clínicos, en forma preferencial, la frecuencia de depósitos secundarios en el neuroeje es aparentemente menor. Por otra parte, cuando se examina sistemáticamente el sistema nervioso de los enfermos portadores de cáncer del pulmón, se halla con frecuencia signos neurológicos focales, que corresponden generalmente a metástasis, y signos difusos que son causados, habitualmente, por lesiones degenerativo-metabólicas. En nuestro estudio la incidencia de metástasis cerebrales fué de 11.2% del total de casos examinados, cifra bastante aproximada a las investigaciones mencionadas más arriba, aunque algo menor porque a muchos pacientes que fallecieron no se les practicó autopsia.

Sintomatología clínica. En varios trabajos anteriores hemos descrito los principales síndromes que pueden observarse en pacientes con metástasis encefálicas (40, 41, 42, 43, 44), resaltando la frecuencia de combinaciones de síntomas, los síndromes parieto-frontales y la frecuencia de disturbios psíquicos.

Lesse y Netsky (1954) en un estudio clínico-patológico de 207 casos de metástasis, en el sistema nervioso central o en las meninges, ha-

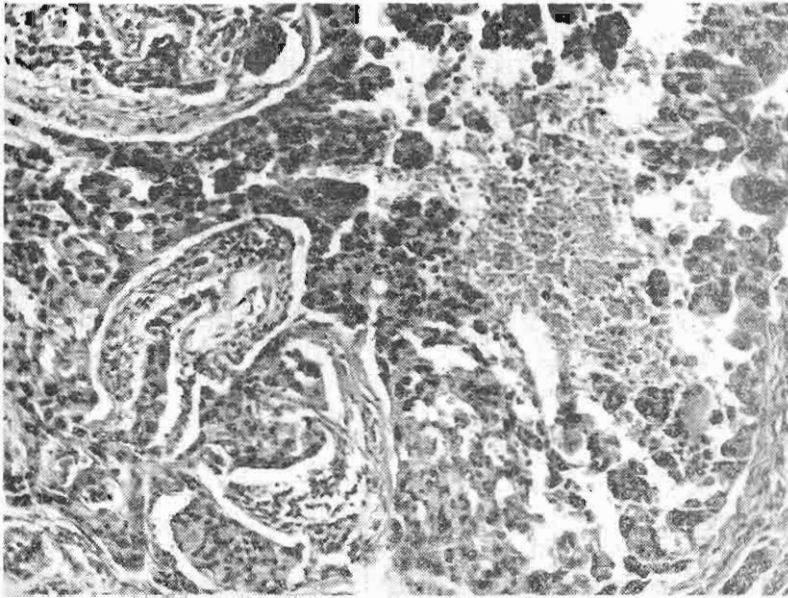


Fig. N° 1.— Carcinoma broncogénico epidermoide a mediano aumento, a nivel pulmonar. Hist. Clín. N° 39547.

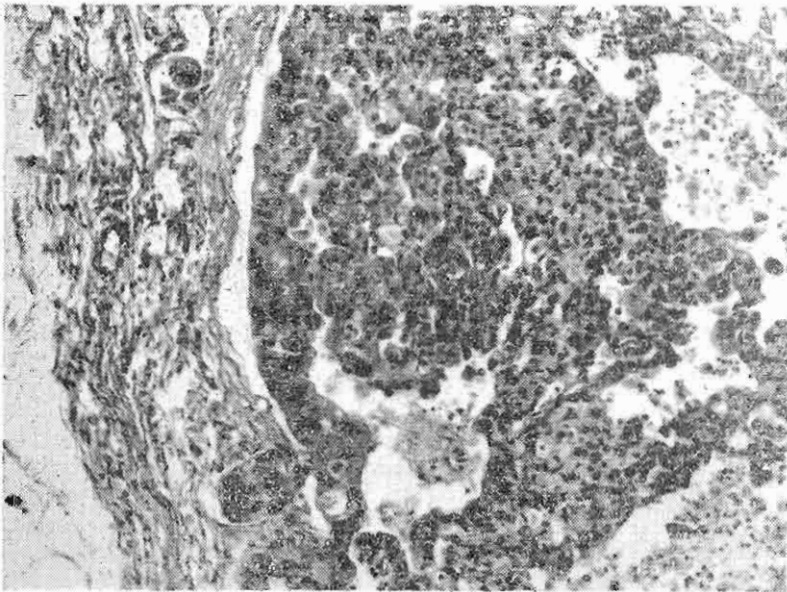


Fig. N° 2.— Aspecto de un carcinoma epidermoide en el pulmón a mayor aumento. Hist. N° 39547. Este paciente presentó metástasis medular comprobado mediante mielografía.

llaron que el 50% provenían del pulmón. Las diferentes partes del cerebro eran afectadas principalmente de acuerdo al tamaño de la neoplasia metastásica. Los depósitos solitarios ocurrían frecuentemente en los hemisferios cerebrales, y se acompañaban por lo general de edema cerebral. En una tercera parte de los casos las metástasis fueron asintomáticas. Los síntomas más comunes fueron disturbios motores, psicológicos y cefalea, coincidiendo notablemente con nuestros actuales hallazgos. El dolor de cabeza era más frecuente en los enfermos con lesiones intracerebrales que en los pacientes con depósitos meníngeos, en contraposición a investigaciones posteriores (Fisher-Williams, 1955). Llama la atención que, a pesar de que los ganglios basales estaban frecuentemente comprometidos no hallaron signos extrapiramidales. Esta última observación coincide plenamente con los datos obtenidos del examen de nuestros pacientes. Por otro parte, Lesse y Netsky establecieron que las metástasis de cáncer pulmonar son muy malignas, transcurriendo generalmente cinco meses entre el comienzo de los síntomas pulmonares y los signos que indicaban metástasis cerebral. Algunos pacientes comenzaron la enfermedad con síntomas neurológicos, como sucedió en 18 de nuestros casos. Una vez que se iniciaban los síntomas encefálicos la evolución era muy corta, sobreviviendo los enfermos un promedio de tres meses. Como hemos señalado anteriormente, el curso de nuestros enfermos coincidió exactamente con dichas observaciones.

Recientemente Thompson y Carpenter (1960) describieron un caso de hemiparesia debida a metástasis de carcinoma broncogénico, del tipo de células pequeñas, en el núcleo subtalámico. Balec y Smetanay (1955) recalcaron que en casos de comienzo agudo, la metástasis cerebral podía simular accidentes cerebrovasculares o encefalitis. A conclusiones similares llegaron Scarpa y Fezzi (1957), quienes comprobaron dos casos de hemorragia cerebral consecutivos a lesiones metastásicas. Madow y Alpers (1951) habían descrito la forma que ellos llamaron encefalítica de metástasis cerebral, que comenzaba en forma brusca por convulsiones, síntomas mentales, hemiparesia y edema papilar. En estos pacientes los cambios anatómicos consistieron en edema cerebral e infiltración difusa del encéfalo por depósitos metastásicos múltiples (carcinomatosis encefálica). Entre nosotros, Castro de la Mata (1958) también encontró que los síntomas más frecuentes, en 35 casos de metástasis de diversa etiología, eran trastornos mentales, cefalea e ictus apopléctico. En ese trabajo, en veintisiete casos de carcinoma broncogénico autopsiados, se hallaron depósitos intracraneales de cuatro es decir en el 14.8%.

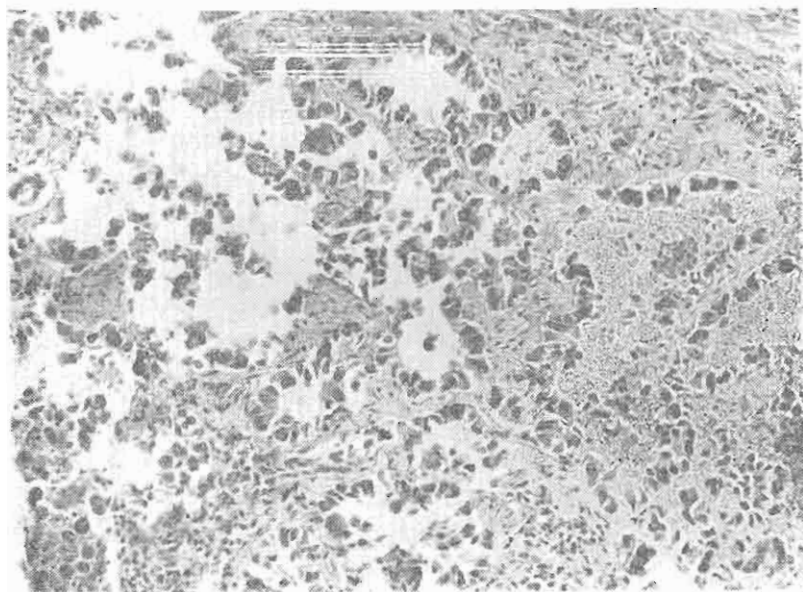


Fig. N° 3.— Adenocarcinoma alveolar a nivel pulmonar. Hist. N° 43486.
Este paciente desarrolló múltiples metástasis.

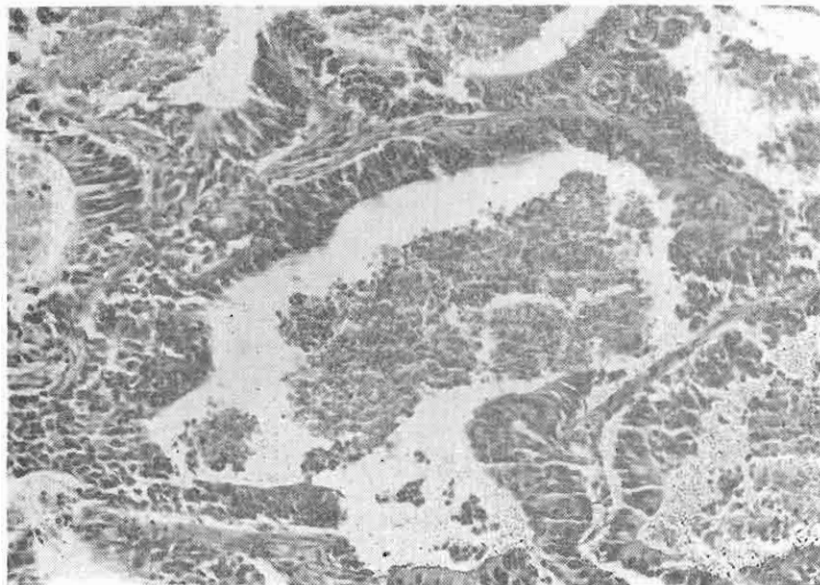


Fig. N° 4.— Adenocarcinoma alveolar o mediano aumento, en el pulmón.
Hist. N° 43486. Este paciente tuvo metástasis cerebral y medular.

Una forma rara de enfermedad metastásica intracraneal fué descrita por Fisher-Williams, Bosanquet y Daniel (1955). Comunicaciones posteriores confirmaron este trabajo, (5, 31, 57 y 65). En esta forma de metástasis las meninges eran invadidas difusamente por el carcinoma y la afección semejava, clínica y patológicamente, más bien una meningitis que un tumor intracraneal. Los síntomas comenzaban por un período de mala salud, atribuible al crecimiento de la neoplasia primaria. Esta etapa duraba de tres a doce meses. Las manifestaciones neurológicas aparecieron bruscamente y progresaban con ritmo acelerado. Generalmente el primer síntoma era un dolor de cabeza muy intenso, irradiado al cuello, con hiperestesia del cuero cabelludo. En otros casos los síntomas iniciales fueron disturbios visuales, deterioro mental o convulsiones. Los pacientes generalmente presentaban disturbios profundos de las funciones intelectuales y emocionales: demencia, estallidos maníacos, mutismo. Era frecuente hallar ambliopía o ceguera, parálisis de los nervios craneales, hipotonía generalizada y pérdida universal de los reflejos tendinosos y abdominales. Muchas veces se encontraba al examen signos de irritación meníngea, generalmente leves, y en el líquido cerebro-espinal, hallábanse células malignas, así como aumento del número de células y de las proteínas. Es por eso que para Marks y Marrack (1960) es indispensable el examen del LCR, añadiendo albúmina al líquido de suspensión, antes de pensar en neuropatía no metastásica. En nuestros pacientes hemos encontrado esta sintomatología en varios casos, pudiendo comprobar histológicamente el diagnóstico en la observación N° 56306 (Figs. 9 y 10) donde puede apreciarse la invasión de las meninges y de los espacios de Virchow-Robin.

El síncope tusígeno es otro síndrome que hemos encontrado en nuestra serie, asociado a dolor tusígeno. Fatalmente no pudimos comprobar anatómicamente el diagnóstico de metástasis infratentorial. Para Symonds (1962) los ataques de inconsciencia producidos por la tos son consecuencia de anoxia cerebral. En un trabajo anterior (Symonds, 1956) halló que de veintisiete casos con cefalea tusígena seis tenían procesos orgánicos: un meningioma de fosa posterior, un quiste mesencefálico, tres impresiones basilares por enfermedad de Paget y un neurinoma acústico. Es muy probable que nuestra observación de cefalea y síncope tusígeno padeciera de carcinoma metastásico infratentorial. Con respecto al tipo histológico de tumor que puede producir metástasis en el cerebro, Halpert y colaboradores (1954) pudieron demostrar que los tipos celulares de carcinoma producían igual frecuencia de metástasis en el cerebro. Por nuestra parte no hemos podido estudiar

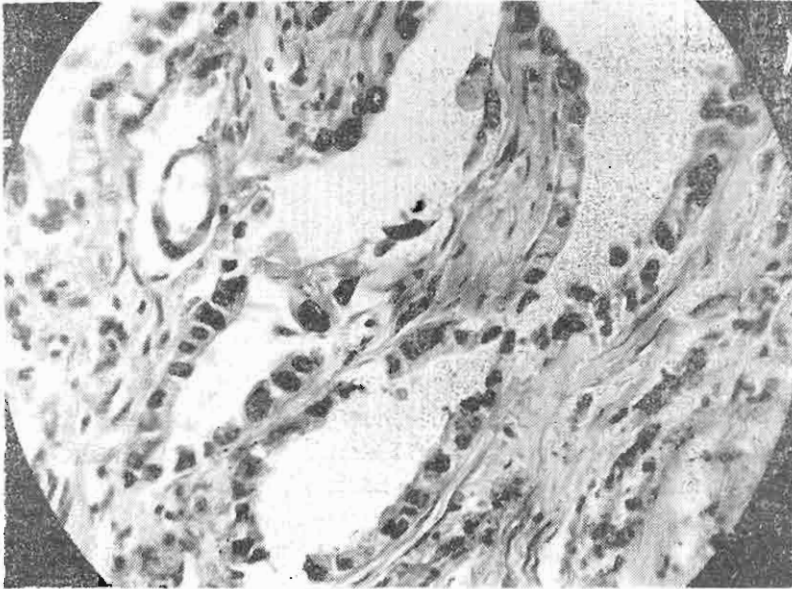


Fig. Nº 5.— Adenocarcinoma alveolar a mayor aumento. Hist. Nº 43486.
Metástasis frontal derecha. Metástasis extradural cérico-dorsal.

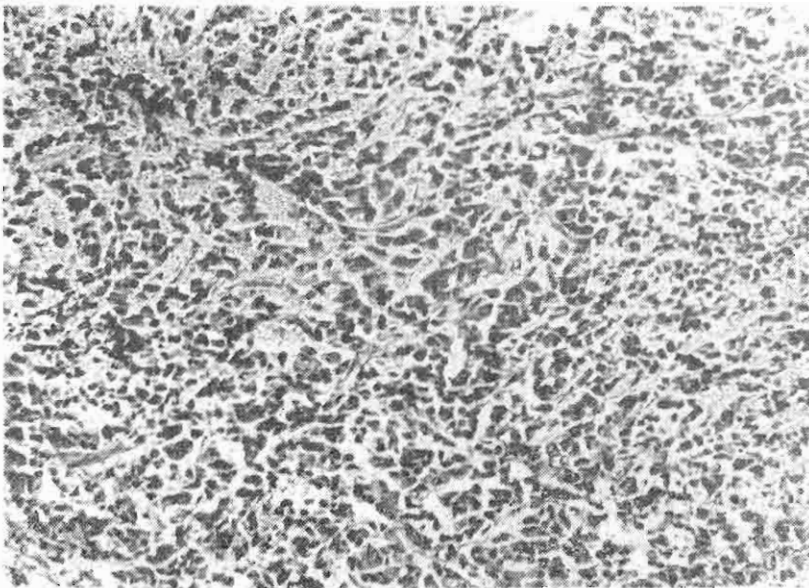


Fig. Nº 6.— Carcinoma o células pequeñas (avenular), en el pulmón.
Hist. Nº 33582. Metástasis Múltiples.

la frecuencia de las formas histológicas por el escaso número de autopsias realizadas, según lo dijimos más arriba.

Exámenes auxiliares. Los exámenes auxiliares que hemos empleado en algunos de nuestros casos han sido el estudio del líquido cerebro espinal, la neuroradiología y la electroencefalografía. Estos métodos no han podido ser usados en todos los casos, unas veces por la urgencia del caso, y en otras por razones económicas. Un buen número de pacientes eran enfermos pagantes y no estaban en condiciones de sufragar los gastos de estas exploraciones adicionales, consideradas a veces como poco importantes por los médicos responsables del enfermo, quienes suponían que la consulta neurológica era suficiente para determinar la condición clínica en lo que se refiere a posibilidades metastásicas en el sistema nervioso. En otros casos la dificultad existía por razones de organización en los servicios de radiodiagnóstico y de electroencefalografía, ya que los enfermos tenían que aguardar turno para someterse a los exámenes mencionados.

Con las observaciones que anteceden, que explican aunque no justifican el uso reducido de exámenes auxiliares, podemos decir que en quince pacientes se practicó la punción lumbar, hallándose evidencia manométrica de hipertensión endocraneana en cinco casos. No observamos aumento de células ni de proteínas, como lo han notado otros autores. No obstante, nos parece que es esencial seguir las indicaciones de Marks & Marrack en el sentido de practicar un examen especial de líquido cerebro espinal en todo paciente portador de cáncer broncogénico que tenga síntomas neurológicos. Este procedimiento tiene aún más importancia si tomamos en cuenta que es necesario diferenciar los síndromes neurológicos, debidos a metástasis, de aquellos consecutivos a encefalopatía degenerativa. En los casos de carcinomatosis meníngea los autores que hemos mencionado más arriba encontraron cifras de proteínas en el líquido cefalo raquídeo frecuentemente altas (por encima de 200 mg%) así como cantidades de glucosa que estaban considerablemente por debajo de lo normal. Además las células cancerosas, en diversos períodos de mitosis, podían verse claramente en las extensiones.

Los exámenes radiológicos practicados en este grupo de enfermos consistieron en radiografías de cráneo, columna vertebral y de pulmones; neumo o ventriculografía, y arteriografía de las carótidas.

En las radiografías simples de cráneo pudo hallarse imágenes de metástasis osteolíticas en las historias número 49480 y 59310. La glándula pineal estaba desviada hacia la izquierda en la historia N^o 26237. El caso N^o 50017 presentaba metástasis intraorbitaria.

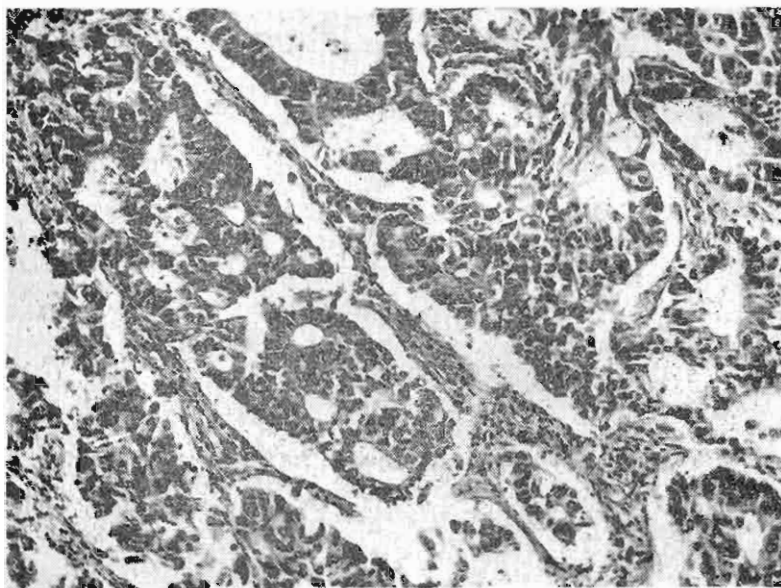


Fig. N° 7.— Adenocarcinoma alveolar, a mediano aumento, en el pulmón.
Hist. N° 43486. Metástasis cerebral y espinal.

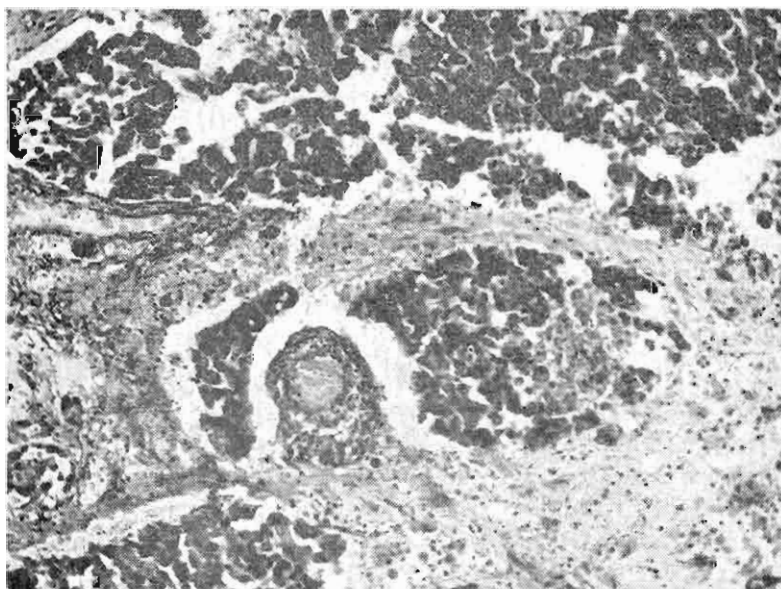


Fig. N° 8.— Lesión metastásica en el encéfalo de carcinoma epidermoide poco diferenciado. Hist. N° 56306. Metástasis en meninges y plexo braquial.

Las radiografías contrastadas con aire (neumo o ventriculografía) mostraron lesión expansiva, con desviación del sistema ventricular, en las historias Nos. 32979, 55010, 53108, 31843, 25333 y 29536.

En la arteriografía cerebral se hallaron signos directos de metástasis en las historias siguientes 42413, 29536, 25333, 53108, 50692, 63090, 33903. En cambio la arteriografía fué normal en la historia N° 32979, en el cual se halló neoplasia maligna metastásica en el acto operatorio.

Levy (1957) estudió 47 casos de metástasis cerebral mediante la arteriografía y encontró que en ningún caso podía demostrarse multiplicidad de depósitos secundarios por este método. Esta observación concuerda en nuestra escasa experiencia. Las lesiones metastásicas sólo tornábanse visibles en las fases venosas o capilares, ya que los tumores se impregnan poco con la sustancia de contraste.

El 85% de los pacientes tenían signos radiológicos de carcinoma broncogénico en la radiografía de los pulmones. Algunos mostraban evidencias de metástasis craneales, vertebrales o costales o en otros huesos (49480, 59310 y 24553). No fué infrecuente la asociación entre la enfermedad neoplásica y los signos radiológicos de espondiloartrosis, preferentemente cervical, como pudo apreciarse en el caso N° 48273. Si recordamos que la espondiloartrosis puede producir varios cuadros neurológicos, especialmente por compresión de raíces espinales, y aún de médula espinal, es conveniente tener en cuenta esta asociación en la clínica, confiriendo el crédito correspondiente a cada entidad (artrosis y la complicación neurológica del carcinoma broncogénico), cuando coexisten en el mismo enfermo.

El examen electroencefalográfico se practicó en los pacientes cuyas historias correspondían a los números 40814, 31843, 43923, 32979, 42413, 27954, 26813, 42343, 35301, 40453 y 42345. Dichos trazados arrojaron anomalías focales en los casos 42345, 42413, 27954, 26813, 42343, 29536, 35301 y 42345, dándole considerable valor al EEG como método confirmatorio del diagnóstico clínico.

Smith (1957) estudió comparativamente el EEG y el reconocimiento neurológico en un grupo de 27 enfermos con cáncer del pulmón investigados detenidamente, incluyendo examen post-mortem, hallando una incidencia de metástasis intracraneal del 55%. El EEG no pudo localizar la lesión en 6 casos, 4 en el cerebelo. En 2 pacientes en los cuales el EEG sugería lesión intracraneal, ésta no fué hallada durante la autopsia. El autor concluyó que el examen neurológico era más valioso que el EEG para detectar las metástasis. Pocos años después Strang y Ajmone-Marsan (1961), analizando comparativamente los EEG y la

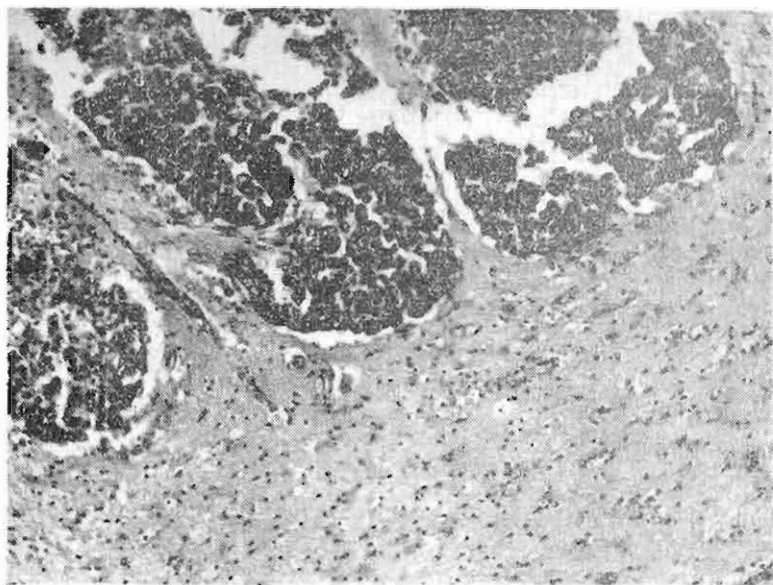


Fig. N° 9.— Metástasis cerebral en corcino epidermoide. Hist. 56306.
Este enfermo tuvo metástasis en las meninges, plexo braquial y médula
espinal.

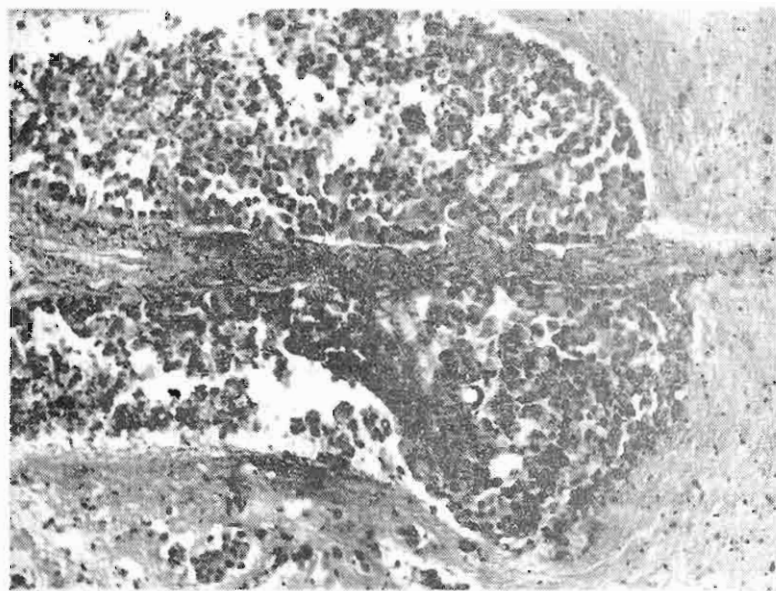


Fig. N° 10.— Metástasis cerebral a nivel del espacio de Virchow Robin,
el cual estaba considerablemente ensanchado. El parénquima cerebral no
está infiltrado. Hist. N° 56306.

anatomía patológica de 93 cerebros, llegaron a conclusiones diferentes, encontrando alto grado de correspondencia entre el EEG y los hallazgos neurológicos. Solo tres metástasis neurológicamente silenciosas fueron detectadas por el EEG, y muy pocos casos que tenían signos neurológicos no presentaban anomalías electrográficas. Parecía indiscutible que el tamaño de la lesión era el factor más importante para dar signos neurológicos o bioeléctricos. De todas las lesiones que medían más de 2 cms. de diámetro el 81% fueron diagnosticados correctamente por el EEG. Era también excepcional que las lesiones menores de 2 cms. pudieran manifestarse por síntomas o signos neurológicos. Poco después de Fisher-Williams, Last, Lyberi y Northfield (1962) investigaron 125 gliomas y 50 tumores metastásicos cerebrales, confirmados por biopsia o autopsia, con el fin de correlacionar los hallazgos clínicos y electrográficos. Sus hallazgos indicaban que los tumores frontales y temporales generalmente causaban marcada actividad delta, bien focalizada. Los tumores localizados en las estructuras vecinas producían descargas características con actividad delta episódica bilateral. Los tumores metastásicos producían descargas lentas, frecuentemente episódicas, con actividad sobreimpuesta que tenía la tendencia a ser bilateral. El registro de fondo estaba habitualmente afectado de manera difusa y estas características dependían del número y sitio de las neoplasias. Sólo en dos casos el EEG era normal, mientras los síntomas y signos eran ya marcados. Por otra parte hallábanse frecuentemente anomalías focales antes de que existieran signos clínicos de localización.

De todo lo expuesto puede deducirse que el examen neurológico, completo y repetido, tiene considerable valor para el diagnóstico de las metástasis cerebrales. Ante todo caso clínicamente sospechoso debería procederse a la electroencefalografía. Si se hallaran disturbios generales, o signos clínicos o bioeléctricos focales, podría procederse entonces al empleo de métodos radioiódicos contrastados (arteriografía, neumo o ventriculografía), después de tomar radiografías simples de cráneo.

Tratamiento. Ante el problema del cáncer broncogénico con metástasis encefálicas el caso era discutido, en forma individual, entre los médicos de los Departamentos de Cirugía de Tórax y de Neurocirugía. En algunos pacientes, que mostraban signos de considerable hipertensión endocraneana y en los que se consideró problema urgente el estado cerebral, se practicó craneotomía, extirpación de la masa tumoral y amplia descompresión interna, para continuar el tratamiento con roentgenoterapia, en la etapa post-operatoria inmediata.

Los enfermos que tenían signos de metástasis cerebral sin evidencias de hipertensión endocraneana, recibieron solamente tratamiento a base de Rayos X. Se había una irradiación total del cráneo, utilizando una dosis tumor de 3500 r', considerando que los estudios necrópsicos han revelado que las metástasis cerebrales generalmente son múltiples, muchas veces bilaterales y comprometen con frecuencia al cerebelo.

En los últimos años se han introducido nuevos métodos para aliviar la hipertensión endocraneana, ya sea empleando la úrea liofilizada e inmediatamente después, métodos de derivación, en casos de lesiones expansivas múltiples o inabordables. En muy pocas oportunidades existe certeza de una sola lesión, en zona fácilmente reseccable y de tamaño adecuado. En esos casos estaría indicado el tratamiento quirúrgico, pero nuestra experiencia es que en la gran mayoría de pacientes así tratados se aceleraba el éxito letal. Si tenemos en cuenta que la mayor parte de metástasis cerebrales son múltiples, tanto supra como infratentoriales, sumando a veces centenares (carcinomatosis encefálica), que generalmente existen metástasis esqueléticas y ganglionares diseminadas coincidiendo con las lesiones encefálicas, y que las metástasis cerebrales se observan habitualmente en un período avanzado de la enfermedad, comprenderemos por qué motivos, cuando menos en las 2/3 partes de los casos el tratamiento quirúrgico tiene poco que ofrecer.

En la 1/3 parte restante, es decir en casos que han evolucionado lentamente, en los que los signos son muy definidos de una lesión cerebral, puede justificarse la intervención exploradora, descompresión y resección. Lill (1952) encontró que en 64 pacientes operados, en los que se hizo resección parcial o total, el 38% murieron dentro de las cuatro primeras semanas después de la intervención, y el 46% de los que fueron sometidos a una descompresión paliativa. Sin embargo, Störtebecker en un estudio de 158 casos de metástasis, la mayor parte no broncogénicas, concluyó que los pacientes tratados quirúrgicamente tuvieron un período de supervivencia mayor que los no operados, recomendando la resección pulmonar y cerebral, seguida de hipofisectomía. En nuestra serie ningún cirujano se atrevió a emprender tan formidable tarea.

Chu e Hilaris (1961) opinaron por la radiación de todo el cráneo. En una serie de 158 pacientes que completaron el tratamiento el 77.8% mostraron una respuesta favorable en el sentido de mejoría de síntomas de presentación. Declarando fracasados a aquellos enfermos en

los que la mejoría duró menos de un mes. Si consideramos como fallas los casos que abandonaron el tratamiento o se perdieron, la respuesta favorable disminuye al 57%. Los 123 pacientes que evolucionaron satisfactoriamente tuvieron un promedio de remisión de 4.7 meses y sobrevivieron en conjunto 6.6 meses. Los 35 pacientes que no mejoraron tuvieron una supervivencia de 2.3 meses. En la mayoría de casos los enfermos finalmente murieron de cáncer avanzado o por otras causas, sin evidencias de recidiva de las metástasis intracraneales. Cuando se notaban recurrencias de los síntomas encefálicos, un nuevo curso de roentgenoterapia producía mejoría. La dosis recomendada fué de 3000 rads. en un periodo de aproximadamente tres semanas.

Ariel (1961) ha ensayado la infusión intra-arterial de 20-30 mgs. de mostaza nitrogenada y la perfusión aislada de 75-100 mgs. de mostaza fenil alanina, pero halló que ese régimen era demasiado tóxico para tratar a los pacientes con cáncer metastásico cerebral.

Los datos precedentes, y nuestra propia experiencia, nos hace repetir lo que dijimos hace seis años en la Sociedad de Neuropsiquiatría: en el momento actual el mejor tratamiento es el diagnóstico y resección precoz de la lesión primaria, antes de que se hayan producido metástasis (Jerí & Landa, 1956), y seguimos pensando así a pesar de que Brihaye y Martin (1961), así como Richards & McKissock (1963), se han inclinado a recomendar que las metástasis solitarias deben ser operadas. Sus resultados mostraron que después de un año, más del 80% de los pacientes intervenidos habían fallecido. Brain (1963) se muestra partidario del tratamiento quirúrgico en aquellos casos en los que la electroencefalografía revela sólo una lesión metastásica, agregando que alrededor del 30% de las metástasis encefálicas son únicas. Nuestro grupo ha intervenido siempre que se ha considerado conveniente para el enfermo, pero los resultados no han sido nada halagadores.

Metástasis espinales

Generalmente se afirma que las metástasis espinales del carcinoma broncogénico son bastante raras (Sellors 1953, Brain 1963). Sin embargo, en la investigación sucesiva de esta serie se han encontrado 20 casos en 383 pacientes con cáncer pulmonar, es decir una cifra que equivale al 5.2%.

El carcinoma metastásico puede asentar en distintas regiones vértebro-espinales, tales como las zonas yuxtavertebral, vertebral, epitecal,

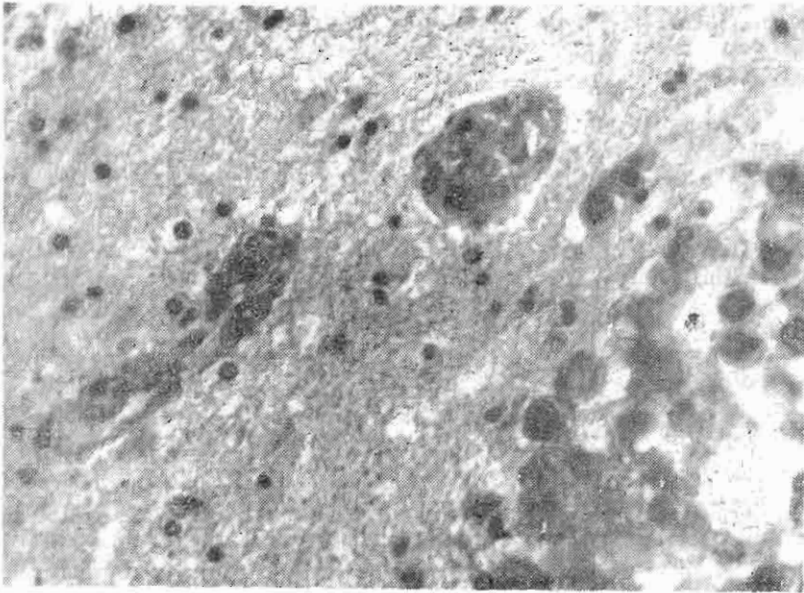


Fig. Nº 11.— Finos capilares cerebrales con émbolos neoplásicos. Carcinoma epidermoide. Híst. Nº 56306. Autopsia 749.

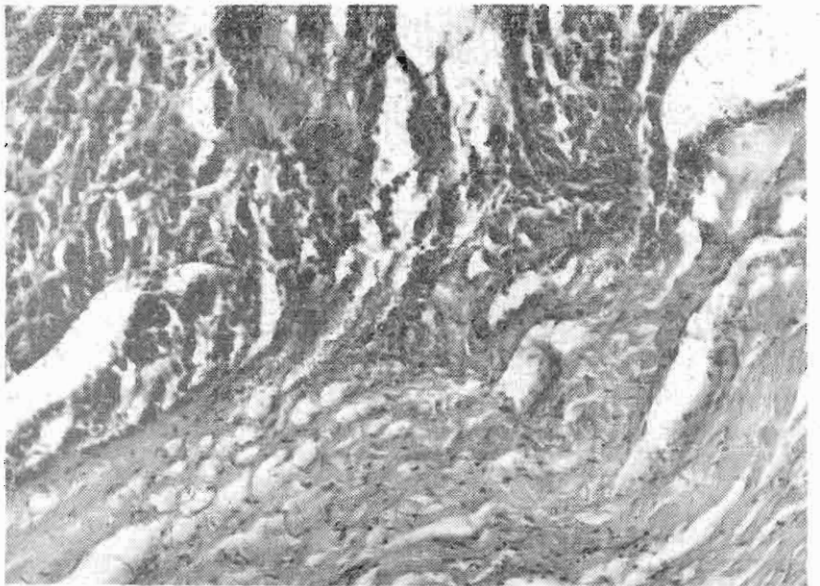


Fig. 12.— Metástasis en duromadre espinal (carcinoma indiferenciado del pulmón). Autopsia 372. Híst. Nº 33582. Metástasis cerebral, meníngeo y hepática.

extramedular e intramedular. Es decir que puede ser extradural o intradural y dentro de esta última localización, puede radicar tanto en la región extramedular como en la intramedular, siendo muy rara la frecuencia de depósito en el interior de la médula. Por otra parte, las diseminaciones carcinomatosas secundarias pueden estar localizadas a cualquier altura del canal espinal, desde la región cervical hasta la cola de caballo.

Con relación a la edad (Tabla Nº 5) el mayor número de metástasis espinales ocurrió entre los 61-70 años, en contraste con las cifras de máxima incidencia para las neoplasias medulares, que generalmente se observan entre los 41-50 años. En cuanto al sexo, la incidencia fué abrumadoramente mayor para los hombres, con una relación de 19 a 1 (95% y 5% respectivamente). El comienzo de los síntomas en este grupo indicaba que en el 50% los enfermos principaron quejándose de molestias respiratorias, en el 30% con síntomas neurológicos, en el 10% con simultánea aparición de trastornos respiratorios y neurológicos, y en un 10% la enfermedad hizo aparición con disturbios generales (anorexia, decaimiento, adelgazamiento). Debemos recalcar que, cuando la sintomatología fué inicialmente neurológica, no siempre correspondía a molestias atribuibles a la compresión medular, unas veces era debida a metástasis cerebral, otras a neuromiopatía y otras a compromiso radicular en zona ajejada de la compresión espinal ulterior.

En este grupo de pacientes también hallamos manifestaciones neurológicas correspondientes a otras lesiones sobre el sistema nervioso central o periférico, así fué como en el 40% encontramos signos de neuromiopatía, en el 40% trastornos mentales, en el 30% extensión o metástasis a las estructuras vecinas (cérvico-torácicas) y en un 20% manifestaciones de compromiso cerebeloso.

En consecuencia, los síntomas de estos enfermos correspondían en unos casos a la compresión medular o radicular, y en otras oportunidades a una combinación de varios síndromes neurológicos, asociados casi invariablemente — en las etapas avanzadas de la enfermedad — con molestias respiratorias. A estas dificultades para el diagnóstico clínico se agrega una más: no todos los pacientes fueron examinados por los neurólogos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Los médicos del Departamento de Tórax en ciertos casos no consideraron necesario consultar a los especialistas en el sistema nervioso, y se contentaron con el reconocimiento hecho por el Departamento de Admisión o el residente de Tórax. A pesar de todas estas imperfecciones se puede apreciar, por una ojeada a la tabla, que la ma-

por parte de enfermos presentaban signos de compresión extradural o extramedular, predominando por tanto los síntomas radiculares sensitivos, sensitivos espinales, radiculares motores y motores medulares. En lo concerniente a los reflejos osteo-tendinosos existía casi igual distribución entre pacientes con arreflexia y los que tenían hiperreflexia y signos piramidales. Este hallazgo no es difícil de interpretar. Un buen número de pacientes tenían asociaciones con neuromiopatías, que frecuentemente ocasionan arreflexia, y es probable que diversas compresiones extramedulares se complicaran con disturbios circulatorios en el territorio de las arterias espinales.

Con respecto a la altura de la lesión, la mayor parte de nuestros enfermos tenían signos de compresión torácica, siguiendo en orden de frecuencia las regiones cervical, lumbar, sacra, y cauda equina.

El estado avanzado de la afección pulmonar, complicado con metástasis múltiple y marcado compromiso del estado general, en pacientes de mucha edad, impidió utilizar los procedimientos usuales de diagnóstico. La verdad es que en varios casos no se pudo realizar un reconocimiento físico completo del paciente, ya que sus condiciones generales no lo permitían. Era por tanto difícil, y riesgoso someterlos a técnicas auxiliares tales como mielografía, raquicentesis, laminectomía o biopsia. Sólo se practicaron radiografías simples de la columna en algunos pacientes que frecuentemente revelaron metástasis en los cuerpos vertebrales.

Por las razones anteriormente expuestas puede comprenderse por qué no pudo verificarse el diagnóstico clínico en varios enfermos. Esta comprobación requiere plan previo y colaboración estrecha entre o biopsia. Sólo se practican radiografías simples de la columna en que no pudo llenarse en estos casos.

Por otra parte, la baja frecuencia de metástasis espinales descritas en la literatura parece deberse más bien a defectos de trabajo que a real escasez. Varios autores han presentado resultados de necropsias de pacientes que fallecieron por cáncer pulmonar y llamaron la atención sobre las metástasis óseas, ganglionares, hepáticas, suprarrenales, cerebrales, pleurales y pancreáticas (Shipman 1955, Liebow 1952, Fried 1948, Oeschner & De Bakey 1942). Ninguno de ellos discute acerca de las metástasis espinales, probablemente porque el estudio rutinario y sistemático de la médula no se realizó en sus investigaciones. Sin embargo, cuando se trabaja sobre neoplasias espinales, descúbrase que alrededor del 50% de los tumores extradurales son de naturaleza metastásica. Existe por tanto una aparente discrepancia, motivada po-

siblemente por examen incompleto de los cadáveres que fallecieron por cáncer bronquial. Pero las estadísticas mencionadas señalan repetidamente la considerable frecuencia de los depósitos secundarios en los huesos, cifra que varía entre el 20 y 40%, según las series. Muchas de estas metástasis ocurren en los cuerpos vertebrales y, en fases avanzadas, colapsan al cuerpo vertebral y ocasionan compresión, o se extienden a las estructuras vecinas, invadiendo las meninges y las raíces espinales (Uspenskiy 1953; Barrón, Rowland & Zimmerman 1960). En un buen número de oportunidades las metástasis vertebrales son asintomáticas (Machula & Schwartzová 1955).

Si recordamos que cuando menos el 50% de nuestros pacientes con metástasis espinal comenzaron a percatarse de su enfermedad por síntomas neurológicos o disturbios generales, estamos en condición de afirmar nuevamente que la enfermedad neoplásica pulmonar comienza en elevado porcentaje por manifestaciones no respiratorias y tal vez este hecho explique la asociación de casos avanzados e inoperables con múltiples síndromes neurológicos. Cuando el paciente se percata de la enfermedad, por síntomas encefálicos o espinales, las posibilidades de intervenir con buen éxito en la lesión pulmonar son escasas o nulas. Así ha sucedido con los 20 casos de esta serie, pues todos ellos fallecieron dentro de tres meses del comienzo de la sintomatología propiamente compresiva medular. Los síntomas radiculares pueden durar muchos meses.

El tratamiento de estas lesiones es cuestión debatida. Si las metástasis son múltiples sólo es posible actuar paliativamente mediante radioterapia de supervoltaje (Morrison, Deeley & Cleland 1963). En el caso de una sola lesión podría intentarse la descompresión, exéresis y roentgenoterapia post-operatoria.

Extensión neurológica local

Es bien conocido que la extensión del cáncer pulmonar al mediastino puede ocasionar parálisis del nervio recurrente en uno u otro lado. Por sus relaciones anatómicas el nervio recurrente izquierdo es más vulnerable que el derecho y la parálisis de este nervio produce afonía por inmovilidad de la cuerda vocal homolateral.

El cáncer puede también extenderse al nervio frénico, por infiltración mediastínica, produciendo parálisis de una mitad del diafragma. Es más raro que se comprometa por metástasis en el cuello.

Cuando el carcinoma radica primariamente en el apex pulmonar es frecuente que de lugar al síndrome de Pancoast con erosión de la primera o segunda costilla, parálisis del último ganglio autonómico cervical y del primer dorsal, dolor en el brazo y parálisis parcial de los nervios cubital y mediano, por invasión de la primera raíz dorsal del plexo braquial y estructuras adyacentes. El compromiso del simpático cervical ocasiona el síndrome de Horner, caracterizado por miosis, enoftalmo y ptosis palpebral ipsilateral.

El nervio vago tiene íntimas relaciones con la tráquea, los bronquios y el mediastino y puede por tanto ser comprometido en tumores infiltrativos del aparato respiratorio. Sabemos que el vago derecho pasa del cuello al lado de la vena innominada derecha y la tráquea y llega a la superficie posterior de la raíz del pulmón. El vago izquierdo desciende entre la carótida común del pulmón. El vago izquierdo desciende entre la carótida común izquierda y las arterias subclavias y por detrás de la vena innominada izquierda y del nervio frénico, pasando sobre el arco aórtico a la superficie posterior de la raíz del pulmón izquierdo. En el mediastino posterior ambos nervios contribuyen a la formación de los plexos pulmonar y esofágico.

El compromiso de cualquiera de las estructuras nerviosas mencionadas más arriba indica que la neoplasia ha invadido el mediastino, las pleuras, la raíz del pulmón o los paquetes vasculonerviosos del cuello, y por tanto confiere carácter de inoperabilidad.

En la serie examinada 53 enfermos presentaban signos de invasión neurológica cérvico torácica (Tabla Nº 6), es decir el 13.5% de los 383 pacientes.

En estos casos la máxima incidencia se produjo entre los 51 y 60 años, predominando siempre los hombres sobre las mujeres (84.9% contra 15.1%). En casi la mitad de los pacientes la enfermedad comenzó exclusivamente por síntomas neurológicos, tales como síndrome de Horner, compromiso sensitivo y motor de los plexos braquial y cervical, distonía, parálisis de los nervios frénicos o neumogástrico. En un 18.8% adicional la enfermedad se manifestó al principio por síntomas simultáneamente respiratorios y neurológicos, especialmente tos y dolor en el brazo. Sólo en el 26.40% las manifestaciones clínicas fueron inicialmente respiratorias.

En estos casos la localización de la lesión guardaba estrecha relación con la sintomatología neurológica (Tabla Nº 6). El 18.7% de las lesiones radicaba primitivamente en el apex (11.3% en el lado derecho y 9.4% en el lado izquierdo). El 52.8% de los tumores asentaba en

los lóbulos superiores (24.5% en el lado derecho y 28.3% en el lado izquierdo) y el 11.3% en el hilo izquierdo. Es decir, que si sumamos los diferentes porcentajes comprobamos que en este grupo de enfermos con extensión neurológica local, el 84.8% de las lesiones radicaba en la mitad superior de los pulmones (apex, lóbulo superior e hilo).

Tobla Nº 10. Principales síndromes y tipos histológicos en 53 pacientes que mostraban metástasis cérvico-torácicas extra-pulmonares.

Síndrome	% usual	Nº de casos	% de 53
Compromiso Plexo Braquial	—	32	60.4
Síndrome Horner	—	16	30.2
Disfonía o Afonía	—	16	30.2
Compromiso Plexo Cervical	—	6	11.3
Infiltración n. recurrente	—	6	11.3
Infiltración n. frénico	—	5	9.4
Infiltración n. neumogástrico	—	1	1.9
Tipo Histológico			
Epidermoide	50	17	32.0
Indiferenciado	32	7	13.2
Adenocarcinoma	15	7	13.2
Carcinoma Bronquiolar	3	0	0.0
Indeterminado	0	20	37.5

En la Tabla Nº 10 se presentan numéricamente los diversos síndromes neurológicos por invasión o metástasis local.

Debemos advertir que las infiltraciones de los nervios recurrentes, frénico y neumogástrico fueron verificadas durante el acto operatorio, pues en cierto número de pacientes se recurrió a la toracotomía exploratoria. El primero de estos nervios estaba afectado en unos casos en el lado derecho y en otros en el lado izquierdo, pero los últimos sólo fueron observados durante la intervención quirúrgica en el lado izquierdo.

En la última sección de la Tabla 6 se pueden apreciar los síndromes neurológicos, asociados a las manifestaciones de compromiso cérvico torácico descubiertos en estos 53 enfermos. Puede notarse que el mayor número de pacientes (35.8%) mostraban signos de neuromiopatías no metastásicas. Mas del 25% tenían perturbaciones psicológicas de diversos grados y el 24.5% exhibieron signos de compromiso encefálico durante el reconocimiento, en la mayor parte de observaciones posible-

mente condicionados por metástasis cerebrales. Menos del 10% de los enfermos sufrían de metástasis medular y sólo el 3.8% presentaban signos de disfunción cerebelosa. En algunos pacientes, como sucedía en otros grupos de la serie, notábanse signos de diversos cuadros neurológicos simultáneamente. Así por ejemplo en la Hist. N° 56306 existían signos de compromiso cerebral, síndrome de Pancoast con disfonía y disagia, además de reacción depresiva. En la observación N° 67628 podían apreciarse manifestaciones encefálicas generales asociadas a disfunción cerebelosa, compromiso del plexo braquial izquierdo y miastenia carcinomatosa.

En general, puede decirse que los enfermos con signos de metástasis en los nervios próximos al aparato respiratorio, frecuentemente mostraban al mismo tiempo evidencias de compromiso metastásico cerebral y de neuromiopatías no metastásicas.

En la Tabla N° 10 se puede apreciar también la distribución de los diversos tipos histológicos verificados durante la operación o por otras técnicas. Si bien en el 37.5% de los casos no fué posible establecer con precisión la variedad de las células carcinomatosas, es evidente que la mayor parte de enfermos eran portadores de cáncer escamoso o epidermoide. Debe notarse también que existe una mayor proporción de casos de adenocarcinoma en este grupo, superior a la cifra usual de distribución porcentual de cáncer pulmonar (Blades, Gwathmey & Adkins, 1960). Sin embargo estas cifras no pueden considerarse de valor estadístico pues en una proporción muy considerable de casos no llegó a determinarse el tipo histológico.

Las conclusiones derivadas de la revisión precedente serían las siguientes:

Los pacientes que presentaban signos neurológicos de extensión local de la neoplasia eran por lo general más jóvenes que los enfermos con metástasis cerebrales o medulares.

La localización de la neoplasia primaria predominaba en los lóbulos superiores o en el hilio del pulmón.

En estos enfermos el comienzo de los síntomas indicaba lesiones neurológicas o perturbaciones simultáneamente respiratorias y neurológicas. La proporción de pacientes que comenzaron la afección neoplásica con síntomas respiratorios era menor (26.4%).

Era frecuente hallar otros síndromes neurológicos (metastásicos y no metastásicos) asociados a los cuadros de compromiso neural o cérvico-torácico.

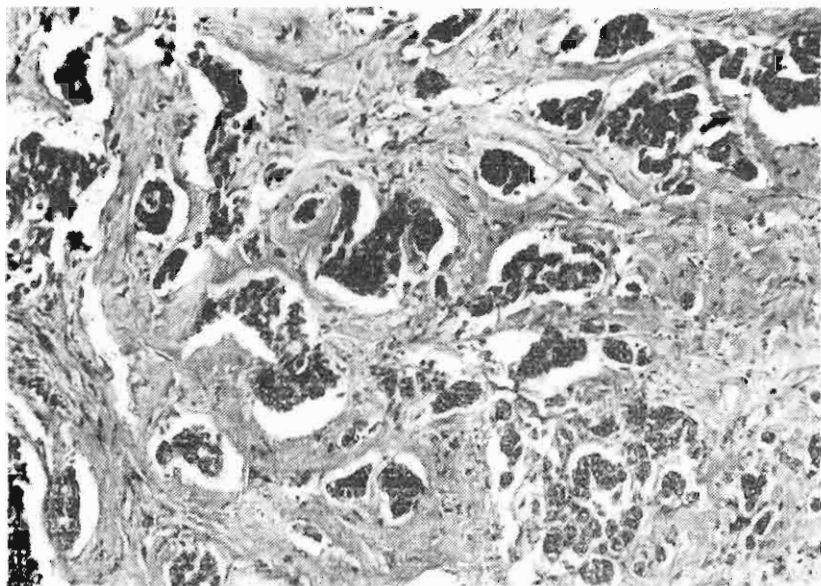


Fig. Nº 13.— Metástasis en la duramadre espinal. Marcada reacción desmoplásica. Carcinoma indiferenciado. Autopsia 372. Hist. 33582. Metástasis múltiples en el sistema nervioso.

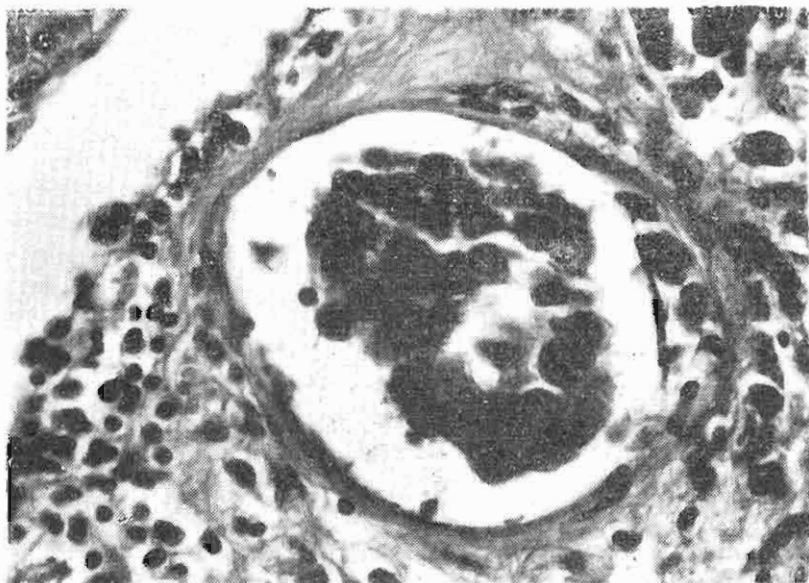


Fig. Nº 14.— Embolo de células neoplásicas en metástasis espinal. Carcinoma indiferenciado. Autopsia 372. Hist. Nº 33582. También tenía depósitos secundarios en el plexo braquial.

No existía correspondencia entre el tipo histológico y la diseminación local de la neoplasia, salvo, quizás, para el adenocarcinoma.

Disturbios degenerativos o metabólicos

En la Tabla, Nº 7 presentamos los datos generales de los 48 pacientes que mostraron, durante alguna etapa de la evolución del cáncer pulmonar, signos de encéfaloneuromiopatías no metastásicas. En consecuencia, en 383 casos de cáncer broncogénico la incidencia general de desórdenes neurológicos degenerativos o metabólicos fué del 12.5%.

Nuevamente en este grupo de enfermos la mayor incidencia de encéfaloneuromiopatías se observaba en la 6ª y 7ª décadas (31.2 y 33.3% respectivamente) y predominaban los hombres sobre las mujeres en una proporción de 5 a 1 (81.2 y 18.8%). Aún cuando en cinco mujeres no pudo determinarse el tipo histológico de carcinoma pulmonar, en las 4 restantes la neoplasia era un adenocarcinoma, y 4 estaban en la 4ª década, 4 en la 6ª y 1 en la 7ª. En otras palabras, la encéfaloneuromiopatía tendió a presentarse en forma más precoz en el sexo femenino y predominaba en los adenocarcinomas.

Los síndromes no metastásicos, varios de los cuales se superponían, correspondían a déficit cerebeloso en 14 pacientes (29.2%), neuropatía motora en 16 (33.3%), neuropatía sensorial en 3 (6.2%), neuropatía mixta (motora y sensorial) en 2 (4.2%), cuadros miasteniformes en 15 (31.2%) y distrofias musculares en 10 (20.8%). Cerca de la mitad de los enfermos desarrollaron perturbaciones psicológicas independientes de metástasis cerebrales, en algún momento de la evolución de la enfermedad.

Más de la tercera parte de los pacientes comenzaron la afección por síntomas neurológicos y 8 más (16.6%) quejaronse inicialmente de molestias respiratorias y neurológicas al mismo tiempo. No obstante, en cerca de la mitad de los enfermos el mal principió por síntomas respiratorios (43.7%).

La presencia de metástasis revelaba que los pacientes estaban en un período avanzado de la enfermedad. En 19 enfermos (39.6%) comprobáronse signos de metástasis apical o mediastínica, en 10 hubo depósitos secundarios encefálicos y en 6 metástasis medulares.

En los últimos años ha existido un gran interés por el estudio de las perturbaciones neurológicas no metastásicas del cáncer pulmonar. Podría decirse (Brain, 1963) que en esta neoplasia hay dos grupos principales: encéfaloneuromiopatías y miopatías-miastenias. El primer

grupo comprende en realidad varios cuadros clínico-patológicos, es decir degeneraciones cerebelosas, neuropatías periféricas y desórdenes psicológicos.

Degeneraciones cerebelosas. En las degeneraciones cerebelosas se observa ataxia estática y dinámica, frecuentemente asociada con vértigo y disartria. La incoordinación puede ser tan acentuada que el paciente prácticamente es incapaz de moverse. También es posible observar en estos casos temblor extrapiramidal, signos piramidales bilaterales, ptosis palpebral, oftalmoplejías y parálisis bulbar. En el líquido cerebro espinal puede hallarse pleocitosis linfocítica y aumento de proteínas.

En nuestra experiencia los cuadros cerebelosos desarrolláronse en el curso de pocas semanas. En 12 enfermos la ataxia era bilateral, en 2 unilateral. En dos pacientes acompañábase de nistagmo, 2 de vértigo, en 4 de parálisis de nervios craneales, en 2 de temblor constante e intencional. Además los enfermos mostraban otros signos no metastásicos: 9 tenían disturbios psicológicos, que variaban en intensidad y calidad, desde la irritabilidad y ansiedad hasta el estupor pre-comatoso, 4 presentaban manifestaciones de neuropatía, 3 síndrome miasteniforme y 3 distrofia muscular, aparte de los signos correspondientes a metástasis en diversas localizaciones.

Los cambios patológicos en estos síndromes son bien conocidos. Existe degeneración de las células de Purkinje, que puede llegar a ser casi completa, así como cambios degenerativos en el núcleo dentado y en los fascículos largos de la médula, especialmente los espino-cerebelosos y las columnas dorsales, en menor proporción son afectados los tractos piramidales. Es verdad que para hablar de cambios degenerativos es necesario realizar un estudio patológico cuidadoso del sistema nervioso central y periférico. Uspenskiy (1953) demostró en Leningrado que las metástasis difusas sólo pueden distinguirse por el estudio microscópico. En estos casos las raíces dorsales son afectadas más definitivamente por constricción directa de las metástasis alrededor de las raíces espinales. Independientemente Von Borstein & Casper (1959) y Barron, Rowland & Zimmerman (1960) recalcaron que los cuadros clínicos de neuropatía pueden corresponder anatómicamente a metástasis múltiples, macro o microscópicas, en los nervios periféricos de las extremidades. Las zonas afectadas por las metástasis ocasionaban desmielinización de los nervios periféricos. Por otra parte, la diseminación metastásica difusa en la fosa posterior puede producir signos cerebelosos y en consecuencia se hace imperativo el estudio de células cancerosas en el líquido cerebro-espinal antes de diagnosticar degeneración

cerebelosa no metastásica (Marks & Marrack, 1960). Por razones de organización y de administración hospitalaria, en nuestra serie no hemos podido hacer la comprobación histológica de los diversos casos de encéfaloneuromiopatía no metastásica encontrados.

Neuropatías Periféricas. La sintomatología de las neuropatías puede corresponder a las variedades sensorial, motora y mixta. En la neuropatía sensorial los primeros síntomas generalmente son adormecimiento, a veces dolor, en la cara y en los miembros y progresiva disminución de todas las formas de sensibilidad en los diversos segmentos del cuerpo, ataxia y pérdida de reflejos. Algunos enfermos pueden presentar sordera. En la variedad motora ocurre una progresiva atrofia y debilidad de los músculos, asociada frecuentemente con fasciculaciones, síntomas sensoriales o cerebelosos. Cuando los síntomas son exclusivamente motores la enfermedad puede asemejarse mucho a la esclerosis lateral amiotrófica. En el tipo mixto, los síntomas corresponden a las polineuritis corrientes, es decir manifestaciones de una neuropatía periférica combinada, sensitiva y motora.

Ya hemos mencionado más arriba la predominancia de neuropatía motora en nuestra serie. Hallamos 16 casos de esta forma, en contraste con 3 observaciones de la variedad sensorial y 2 de la mixta. Todos los casos se caracterizaban por alteraciones de los reflejos. En unos existía arreflexia tendinosa total, en otros la abolición existía sólo en los miembros inferiores (arreflexia patelar y aquiliana). Más bien todos los pacientes con neuropatía mostraban arreflexia aquiliana bilateral. Doce de los pacientes con neuropatía demostraron también perturbaciones psicológicas, tales como trastornos mentales con signos confusionales, alucinatorios, amnésicos, depresivos o estuporosos.

En orden de frecuencia seguían los disturbios tróficos de los músculos. En 13 casos pudo comprobarse atrofia muscular generalizada o confinada a los miembros superiores e inferiores —más frecuente en estos últimos. En la mayor parte de enfermos la distrofia se asociaba con hipotonía muscular y en 2 casos con fasciculaciones. Siete enfermos mostraban síndromes cerebelosos, combinados con la neuropatía, y 6 exhibían sintomatología miasteniforme.

Tampoco aquí pudo llegarse a comprobaciones histológicas pero conviene recordar que las neuropatías sensoriales (Denny-Brown, 1948) se caracterizan por desaparición de las neuronas de la raíz dorsal con cambios degenerativos secundarios en los nervios sensoriales y en las columnas dorsales de la médula espinal. Otros autores han ha-

llado combinaciones degenerativas cerebelosas y medulares; degeneración y pérdida celular en el núcleo dentado, disminución de fibras en los pedúnculos cerebrales, compromiso selectivo y grave de los núcleos subtalámicos, degeneración y pérdida celular en las neuronas motoras de la médula y del bulbo, infiltración celular de las meninges y mangos linfocíticos perivasculares en la médula espinal (Henson, Russell & Wilkinson 1954; Heathfield & Williams, 1954). No se han descrito anomalías histológicas en los hemisferios cerebrales.

Contrasta la frecuencia de neuropatías encontradas en diversos artículos. Mientras que Lennox y Prichard (1950) hallaron 5 casos de polineuritis en 299 enfermos con carcinoma broncogénico (1.7%) no examinados personalmente; Croft & Wilkinson (1963), en 250 hombres con la misma enfermedad, comprobaron 16% de neuropatías aisladas o asociadas con desórdenes neuromusculares. Estos últimos aducen (de acuerdo con Henson, Russell y Wilkinson) que en la clínica no siempre es posible distinguir manifestaciones leves de lesión de neurona motora inferior de grados menores de miopatía. En nuestra serie hallamos 21 casos de neuropatía, es decir un 5.4% del total de 383 pacientes con cáncer broncogénico examinados.

Distrofia muscular y síndrome miasteniforme. Es bien sabido que los carcinomas pueden asociarse con dermatomiositis. En nuestra serie no hemos tenido oportunidad de ver ningún caso. En cambio 10 enfermos mostraban signos distróficos musculares y 15 manifestaban extrema fatigabilidad muscular que mejoraba con el reposo y por tanto era similar al cuadro clínico de la miastenia.

Los síntomas miopáticos comenzaban gradualmente y consistían en atrofia y debilidad muscular, generalmente más acentuada en los miembros inferiores, en otros casos la enfermedad afectaba primero a los miembros superiores, especialmente a los músculos proximales. Varios enfermos presentaban también paresia de los músculos del tronco, desarrollando deformaciones cifóticas de la columna vertebral. No se veían fasciculaciones, salvo raras excepciones, y los reflejos tendinosos estaban ausentes o disminuidos en las áreas afectadas por la debilidad muscular. Durante el examen de nuestros pacientes fué evidente la dificultad para diferenciar grados leves de neuropatía de perturbaciones miopáticas. Nosotros hemos usado un criterio anatómico para llegar a la diferenciación. Cuando las perturbaciones funcionales afectaban la distribución de los nervios periféricos era relativamente simple considerar el cuadro como una neuro o polineuropatía. Infortunadamente con gran frecuencia los síntomas son moderados o leves. La

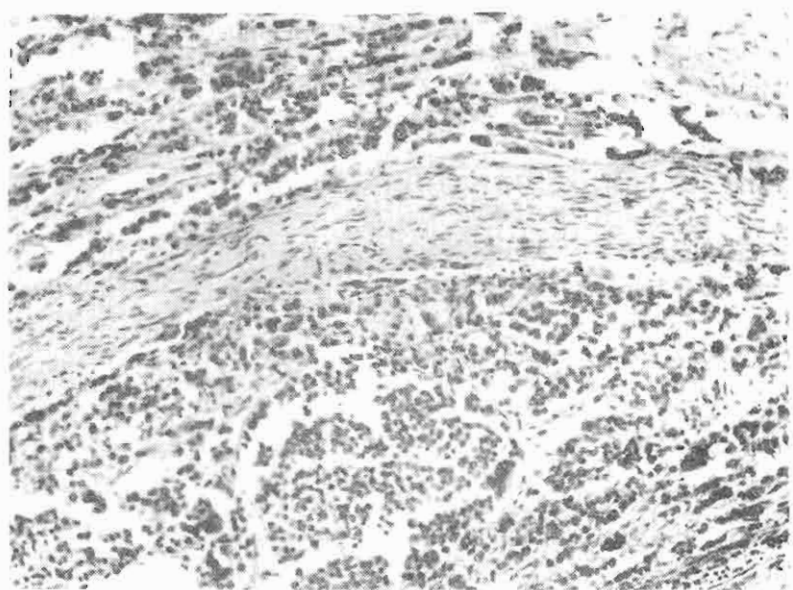


Fig. Nº 15.— Corte longitudinal de filetes nerviosos del plexo braquial rodeados de células neoplásicas procedentes de carcinoma indiferenciado. Autopsia 749. Híst. Nº 56306. Reacción depresiva, síndrome de Horner derecho.

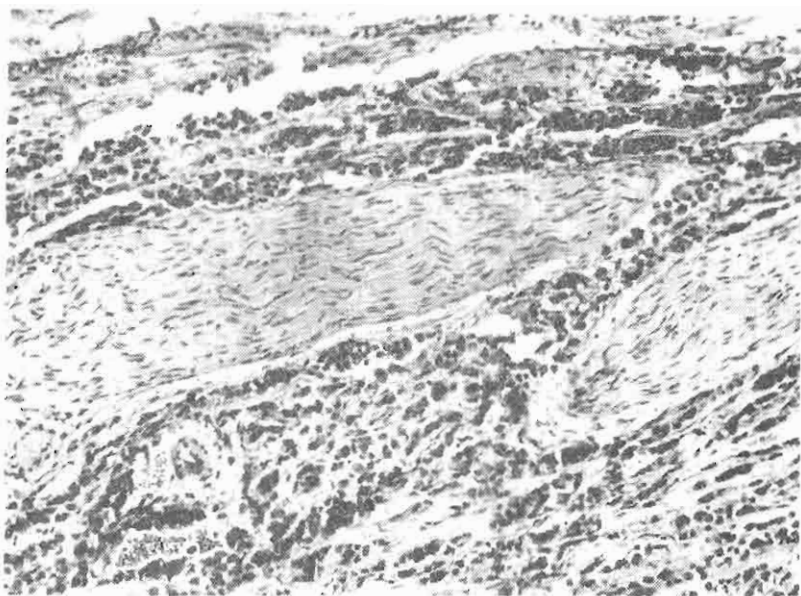


Fig. Nº 16.— Carcinoma broncogénico indiferenciado infiltrando el plexo braquial, a mayor aumento. Autopsia 749. Hist. Nº 53306. Existía además signos de neuromiotopía.

dificultad más frecuente era al caminar o al subir escaleras y generalmente era atribuida a la caquexia o a efectos no específicos de la neoplasia (Croft & Wilkinson, 1963). Los enfermos no se quejaban de síntomas neurológicos y el hallazgo más común fué la disminución o abolición de los reflejos tendinosos.

En la revisión de nuestros casos hallamos 10 pacientes con disturbios miopáticos, 8 de ellos presentaban atrofia muscular generalizada, en 4 la atrofia era más marcada en los miembros inferiores y en 1 predominaba en los antebrazos. Cinco de estos enfermos tenían arreflexia tendinosa total y en los otros 5 estaba circunscrita a los miembros inferiores, con hiporreflexia en 2 y arreflexia en 3.

Los cambios patológicos encontrados por los investigadores que han estudiado los músculos de estos pacientes han sido leves. En algunos especímenes se ha hallado cierto grado de atrofia de las fibras musculares y necrosis de fibras individuales. Se ha considerado que estos cambios son desproporcionadamente leves en relación con la severidad de la sintomatología clínica y que no tienen especificidad. Quince de nuestros enfermos presentaban manifestaciones miasteniformes, es decir marcada fatigabilidad, asociada o no con atrofia muscular, aliviada por el reposo o por las drogas anticolinesterásicas. Los caracteres clínicos de este síndrome consistían en debilidad muscular, generalizada o proximal, raras veces acompañada de diplopia y paresia facial, y casi siempre asociada con arreflexia universal o localizada en los miembros inferiores. Se ha demostrado que los músculos respondían pobremente a la neostigmina pero eran sensibles al curare. En los músculos en reposo existía un defecto en la transmisión neuromuscular y marcada facilitación de la transmisión en los músculos activos. La respuesta ante las drogas antimiaستénicas era semejante a la observada en la miastenia gravis pero posiblemente dependía de un mecanismo distinto. Era probable que dependiera de un aumento progresivo en el número de fibras musculares activas en la unidad motora individual. La astenia subjetiva de estos pacientes ha sido atribuida a debilidad inicial de la fase de contracción, falla de algunos músculos en alcanzar la fuerza normal a pesar de la facilitación, y un nivel acrecentado de fatiga. El trabajo de Wise y Mac Dermot (1962) ha revelado que las diferencias de este síndrome con la miastenia son las siguientes: 1) ocurre en la edad media; 2) está asociado con carcinoma bronquial (anaplásico o de células aviculares); 3) es raro observar debilidad de los músculos oculares, bulbares o faciales; 4) la debilidad de los miembros es proximal y más marcada en las piernas que en los

brazos; 5) frecuentemente existe dolor e hiperestesia; 6) los reflejos tendinosos generalmente están deprimidos; 7) la respuesta a la neostigmina es usualmente leve o moderada y 8) la evolución es hacia el deterioro rápido y la muerte.

Disturbios Psicológicos. Las perturbaciones psicológicas han sido la manifestación más frecuente en los desórdenes neurológicos no metastásicos: 21 de los enfermos con encefaloneuromiopatía presentaban alteraciones psíquicas. En este grupo no se ha considerado 10 pacientes que, además de la neuropatía, mostraban síntomas de metástasis cerebral. Se ha podido seguir la evolución de estos enfermos, ya que muchos de ellos concurren al Instituto durante meses y algunos por 1-3 años, notándose cambios notables en la inteligencia, el comportamiento y los afectos. Un buen número de pacientes que ingresaban con un estado mental normal, desarrollaban gradual o rápidamente, manifestaciones neuróticas o psicóticas. En las etapas más avanzadas de la enfermedad exhibían signos de un cuadro cerebral subagudo o crónico (demencial), entraban en estupor y terminaban en coma. Cuando los signos de la neuromiopatía eran evidentes los trastornos mentales observados fueron: confusión, desorientación, psicosis aguda sintomática o estupor precomatoso 15 casos; ansiedad 4 casos; irritabilidad, excitabilidad, labilidad afectiva, insomnio 3 casos; depresión 3 casos; amnesia confabulatoria 3 casos; alucinosis aguda y síndrome cerebral crónico, 1 caso respectivamente. No consideramos un caso de adicción a la morfina, ni 1 de neurosis crónica, pues eran anteriores al desarrollo de la neuromiopatía.

Desde las primeras descripciones clínico-patológicas de las encefaloneuromiopatías carcinomatosas ha llamado la atención la asociación de las degeneraciones cerebelosas con cambios eufóricos, ansiosos o demenciales (Henson 1953; Henson, Russell & Wilkinson 1954, Jerí & Landa 1958; Brain & Henson, 1958). Como dijimos anteriormente, no se ha descrito hasta ahora degeneración cerebral hemisférica en las neuropatías, salvo el caso de Fisher, Williams y Wing (1961), en el cual la polineuropatía sensorimotora se asociaba con leucoencefalopatía multifocal. En sólo uno de nuestros pacientes (H. N° 40537) pudo relacionarse la sintomatología psiquiátrica (psicosis sintomática con signos demenciales y depresivos) con atrofia cerebral difusa, comprobada durante el acto operatorio (leucotomía por dolor intratable del plexo braquial izquierdo).

Charatan y Brierley (1956) describieron los cambios mentales del cáncer broncogénico como una psicosis tóxica confusional con inter-

valos lúcidos bien delimitados. En ninguno de sus pacientes existía metástasis cerebral ni infiltración meníngea, en cambio los tres enfermos tenían metástasis hepática.

Mc Govern, Miller y Robertson (1959) no hallaron cambios hepáticos ni metástasis cerebrales en sus dos casos y confirmaron la variabilidad y fluctuación del cuadro clínico. Para ellos las oscilaciones sintomatológicas sugerían más bien la existencia de un desorden metabólico. Uno de sus pacientes tenía aumento de amonio sanguíneo. Las leves e inespecíficas alteraciones electrográficas en estos casos sugerían también una perturbación bioquímica. Jerf (1960) encontró en los primeros 252 casos de esta misma serie que la afección neoplásica podía comenzar con perturbaciones psicóticas en el 3.5% de los enfermos. En este trabajo se incluyeron 4 pacientes con neuropatías y otros 5 con metástasis encefálicas. La forma clínica más frecuente, en las psicosis no metastásicas, consistía en un cuadro psicótico delirante precedido de manifestaciones pseudoneuróticas (excitación, ansiedad, insomnio, irritabilidad y fatigabilidad psíquica).

Interpretación de las encefaloneuromiopatías. En primer lugar debe considerarse la correlación entre los desórdenes neuromusculares y la neoplasia coexistente. Se ha mencionado que la anatomía patológica de las neuropatías no es en modo alguno uniforme. En unos casos existe degeneración subaguda de las células de Purkinje del cerebelo, en otros cambios las neuronas de las raíces dorsales, y en los últimos las lesiones son en algunas fibras musculares o simplemente se trata de perturbaciones funcionales de la contracción muscular. Sin embargo, tomando los cuadros clínicos y patológicos en conjunto, se llega a la conclusión de que estos síndromes son muy raros cuando no existe una neoplasia.

En segundo lugar debe mencionarse la frecuencia de estas complicaciones. En el trabajo de Henson, Russell y Wilkinson (1954) se encontraron en una proporción de 2.2% entre 276 pacientes con diversos tipos de tumores que llegaron a la autopsia. Pero la única forma de llegar a descubrir la incidencia real de las neuropatías es examinando rutinariamente a una cantidad grande de pacientes con una variedad determinada de carcinoma. Croft & Wilkinson (1963) lo han hecho en 250 casos de hombres con cáncer del pulmón y han encontrado que la incidencia es significativamente más alta que en otros tumores malignos: 40 pacientes tenían neuromiopatías. Nosotros hemos examinado personalmente a la mayor parte de los 383 casos de esta serie y encontramos también una cifra elevada: 48 enfermos con encefaloneuro-

miopatías no metastásicas en muchos de los cuales había superposición de varias formas clínicas.

Para tratar de explicar la causa de estos síndromes tenemos que entrar al terreno de las hipótesis. Se ha aducido la posibilidad de un origen viral, el cual explicaría los cambios inflamatorios, algunas veces demostrables en las neuropatías. Sabemos que los tumores frecuentemente son invadidos por virus y el carcinoma broncogénico está particularmente expuesto. El virus sería entonces una complicación meramente ocasional. Sin embargo, los hallazgos patológicos no estarían de acuerdo con esta teoría. La infiltración perivascular y meníngea puede ser una forma de reacción ante un tejido nervioso que degenera rápidamente. Por otra parte, los cambios degenerativos e inflamatorios no siempre coinciden en la localización y parecen ser variables independientes. Finalmente, la ocurrencia en el mismo paciente de encefalomielopatía y miopatía sugiere una causa común para ambos síndromes.

Aún más, los cambios del grupo miasténico-miopático parecen algo diferentes de los encefaloneuropáticos: la escasez de modificaciones patológicas en las fibras musculares, las anomalías halladas en la unión neuromuscular, los rasgos miasténicos encontrados en algunos casos, los cambios electromiográficos y la precipitación de severa paresia por los relajadores musculares, parecen indicar un desorden funcional en la placa neuromuscular.

Finalmente, la frecuencia de trastornos mentales en las neuropatías, no asociados con lesiones neuronales ni fasciculares en los hemisferios cerebrales (salvo raras excepciones), las fluctuaciones del cuadro psicopatológico y las alteraciones difusas del electroencefalograma, señalan también una perturbación funcional en las neuronas corticales y que probablemente depende de un defecto bioquímico.

Trastornos mentales en general

Como se ha observado repetidamente en el curso de esta investigación, los trastornos mentales son muy frecuentes en la evolución del cáncer pulmonar, presentándose ya sea como manifestación inicial de la enfermedad, como complicación derivada de metástasis o de encefaloneuropatía no metastásica, o como etapa final de la enfermedad neoplásica. Refiriéndonos a las metástasis cerebrales, muchas de estas perturbaciones comienzan con disturbios psicológicos. Es por otra parte frecuente observar, en las etapas finales de la enfermedad, varia-

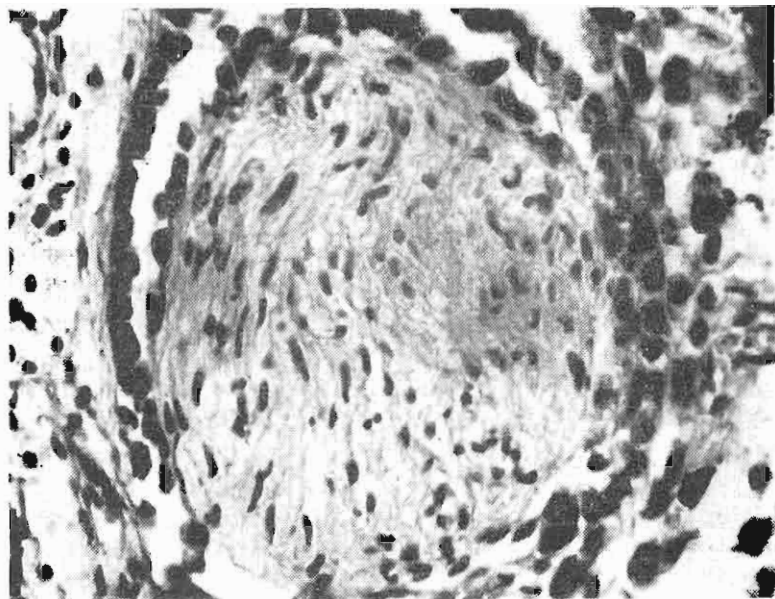


Fig. N° 17.— Corte transversal de un filete nervioso del plexo braquial rodeado de células neoplásicas. Carcinoma indiferenciado. Autopsia 749. Hist. N° 56306. Síndrome de Horner, psicosis orgánica y neuromiopatía.

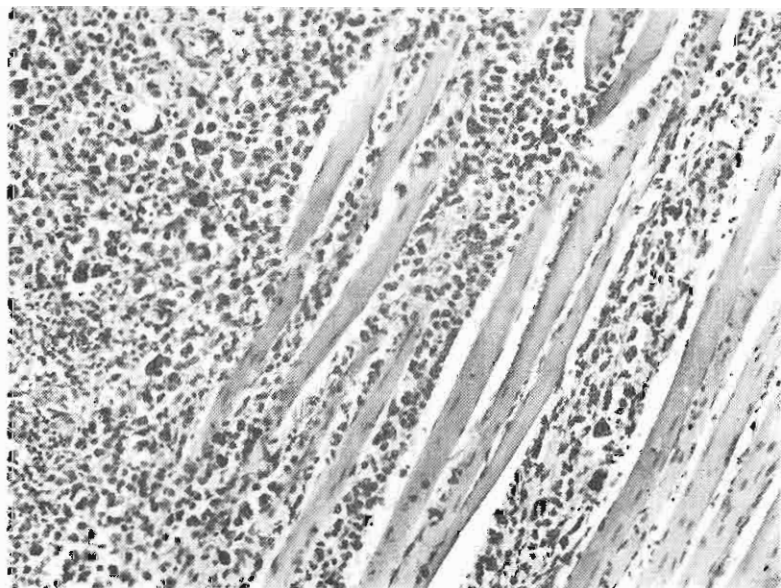


Fig. N° 18.— Infiltración tumoral de un músculo estriado con destrucción de algunas fibras musculares, en un caso de carcinoma indiferenciado. Autopsia 514. Hist. N° 39547. Depresión psicótica, compresión extradural dorsal, neuromiopatía.

ciones del estado mental presentando primero psicosis fluctuantes, que progresivamente evolucionan hacia un estado de indiferencia —a veces con las características del estupor aquinético— para finalmente concluir en un estado de coma de severidad cada vez mayor, llevando al enfermo a la muerte en pocos días.

En las diferentes secciones de la discusión nos hemos ocupado ya de las perturbaciones psicológicas encontradas, mencionándolas en las metástasis cerebrales y medulares, en la extensión neurológica local y en los disturbios degenerativos. Ahora sólo nos resta hacer una breve revisión general de las perturbaciones psíquicas en toda la serie.

En 383 pacientes hemos encontrado 78 casos (20.3%) con perturbaciones mentales. 47 de estos enfermos mostraban disturbios confusionales de grado diverso y fluctuante, y que se caracterizaban por desorientación parcial o total, 18 tenían manifestaciones de ansiedad, 16 exhibían signos de depresión reactiva, 14 desarrollaron síntomas de estupor que, como dijimos más arriba, podía adquirir caracteres muy graves, 11 mostraron definidos signos demenciales y en 4 la sintomatología predominante era la labilidad afectiva. En la observación nosocomial de estos pacientes fué posible presenciar la transformación de los síntomas confusionales o estuporosos, hacia el estado comatoso, en 13 oportunidades.

Leese & Netzky (1954) notaron una alta incidencia de trastornos mentales en sus pacientes, a pesar de que la tercera parte de sus 207 metástasis cerebrales fueron asintomáticas. En la carcinomatosis meníngea también era usual hallar signos psicopatológicos (Fisher-Williams y col., 1955) asociados a disturbios visuales o convulsiones. Generalmente los síntomas consistían en disturbios profundos de las funciones intelectuales y emocionales: demencia, estallidos maníacos, mutismo. A veces la metástasis encefálica puede dar manifestaciones similares a la enfermedad de Pick. Hall (1961) estudió el caso de una mujer que había presentado síntomas groseros de enfermedad cerebral durante cuatro años. La exploración demostró carcinoma del lóbulo superior izquierdo del pulmón con metástasis infratentorial. Existía compresión del cuarto ventrículo por el tumor secundario con hidrocefalia interna. Las secciones mostraron adenocarcinoma en el cerebelo.

En las metástasis encefálicas que no producen signos focales o que son enteramente asintomáticas, el electroencefalograma ha probado ser un auxiliar de primer orden. Canali y Pacini (1960) en 106 casos de metástasis cerebrales hallaron positividad en el 97%, con posibilidad de hacer el diagnóstico de localización en el 69% (101 de los

106 eran metástasis supratentoriales en dicha serie). Hemos mencionado anteriormente que Strang y Ajmone — Marsan (1961) encontraron así mismo alto grado de correlación entre los síntomas neurológicos y el EEG en 93 casos verificados por necropsia. Fisher-Williams y col. (1962) han podido establecer criterios diferenciales en el EEG para el diagnóstico de los gliomas en contraposición con los tumores metastásicos.

En los pacientes con neuropatías no metastásicas pueden presentarse síntomas psicóticos. Charatan y Brierley (1956) fueron los primeros en llamar la atención sobre el cuadro clínico. Los síntomas psiquiátricos eran inespecíficos y se parecían a una psicosis toxi-confusional, con intervalos lúcidos bien marcados. Ninguno de sus tres enfermos tenían síntomas o signos neurológicos. En los dos pacientes de McGovern y col. (1959) las manifestaciones psicopatológicas consistían en estados depresivos, disminución de la capacidad intelectual y alteraciones de la conciencia. Todos estos componentes tenían tendencia a ser variables en grado y fluctuantes en su evolución. Nuestras observaciones concuerdan notablemente con estas publicaciones. Sin embargo, algunos de nuestros enfermos tenían antecedentes de disturbios caracterológicos y neuróticos crónicos, anteriores en muchos años al comienzo de la enfermedad neoplásica.

En relación al tratamiento debemos decir que se basará en un estudio minucioso del caso individual. Cuando los síntomas corresponden a metástasis cerebral o a perturbaciones metabólicas generales o post-operatorias, el tratamiento de la lesión metastásica o del desequilibrio bioquímico, podrá mejorar o contribuir a la remisión de los cambios mentales agudos.

Cuando los síntomas corresponden a desórdenes demenciales o depresión psicótica el pronóstico es más grave. No obstante, el tratamiento de la lesión primaria, la corrección de los defectos nutritivos y el empleo de fármacos tranquilizadores o antidepressivos pueden aliviar al paciente en un grado no despreciable. Incluso ciertos enfermos estuporosos o pre-comatosos pueden exhibir sorprendentes aunque breves mejorías. Finalmente, el empleo de técnicas psicoterápicas es recomendable en todas las etapas de la enfermedad y para todos los cuadros psicopatológicos, hasta los últimos días de la vida del enfermo, especialmente en aquellos que estaban afectados de perturbaciones neuróticas antes del comienzo del cáncer, como lo ha demostrado tan bellamente Sanford (1957) en su trabajo sobre un paciente moribundo afectado de cáncer broncogénico y grave neurosis obsesivo-compulsiva.

Nosotros hemos comprobado (Jeri, 1960) que alrededor del 3.5% de los enfermos afectados de cáncer pulmonar pueden iniciar la enfermedad con síntomas exclusivamente psicóticos, ya sean ocasionados por metástasis cerebral o por neuropatías no metastásicas.

COMENTARIOS FINALES

La evolución de los enfermos estudiados en esta serie demostró que la inmensa mayoría murieron dentro del año de hecho el diagnóstico. Más del 60% de los pacientes estaban en condiciones de inoperabilidad cuando llegaron al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, y sólo en dos oportunidades la neoplasia fué asintomática, llegándose al diagnóstico por radiografía pulmonar en examen periódico de salud (Rubini, 1962). Más de las 2/3 de los enfermos con manifestaciones neurológicas estaban en etapa tardía de la enfermedad por presentar signos de metástasis cerebral, medular o cérico-mediastínica. En consecuencia, la mayor parte de los pocos casos de carcinoma broncogénico que anualmente llegan al Instituto están en fases avanzadas de la afección y poco se puede hacer por ellos en lo que se refiere a tratamiento. Si recordamos que la fase silenciosa del cáncer pulmonar puede prolongarse durante meses o años sin producir síntomas (Ellman, 1953) y que es muy difícil no demostrar el tumor en el examen radiológico (Liebow, 1952), hay fundamento para esperar un diagnóstico más precoz y consecuentemente un tratamiento más eficaz. Es indudable que la radiografía periódica de toda la población mayor de 40 años podría revelar la presencia de muchos casos pre-sintomáticos. Usando dicha técnica Ellman (1953) encontró 21 pacientes asintomáticos en 200 casos consecutivos de cáncer broncogénico.

Se sabe que el curso de la enfermedad es muy variable. Algunos casos persisten cuando menos durante siete años y otros evolucionan en forma galopante en unos cuantos meses (Liebow, 1952). Cuando se investigan retrospectivamente los casos con depósitos secundarios en el encéfalo, se llega a establecer que generalmente pasan cinco meses entre el comienzo de los síntomas pulmonares y el principio de los signos de metástasis cerebral. Una vez desarrollado el cuadro encefálico el enfermo sobrevive un promedio de tres meses (Lesse & Netsky, 1954). Las metástasis cerebrales son por tanto muy malignas. El diagnóstico debe hacerse antes de ocurrir esta grave complicación. Para dicho propósito deben tenerse en cuenta los factores etiológicos y las diversas formas de presentación del cáncer bronquial.

Toda neoplasia maligna requiere una alteración previa de los tejidos en los cuales ha de originarse. Esta alteración puede ser regenerativa, hiperplástica o metaplásica y precede a veces por muchos años al comienzo del cáncer. Por otra parte, toda neoplasia resulta casi siempre de la acción acumulativa o combinada de varios factores, intrínsecos y extrínsecos, de los cuales cada forma particular de cáncer tiene una combinación propia. Estos factores pueden ser la presencia de virus, deficiencia alimenticia, tóxicos endógenos o exógenos, falta o exceso de elementos genéticos o endocrinos. Finalmente, cuando el cáncer se disemina es porque los factores carcinogénicos han actuado durante un tiempo prolongado.

En el cáncer del pulmón se conocen cuando menos tres factores etiológicos: 1) los hidrocarburos carcinogénicos, especialmente el 3-4 benzopireno; 2) los procesos infecciosos prolongados en los bronquios, tales como bronquitis crónicas, tuberculosis, bronconeumonías crónicas, bronquiectasias, envenenamiento por gases, psitacosis e influenza epidémica; y 3) la contaminación del aire con productos de combustión o material radioactivo (Firket, 1958).

De lo expuesto sigue que el cáncer pulmonar puede presentarse en diversos grupos humanos y con sintomatología variable. En los casos corrientes los síntomas generales más frecuentes son astenia, fiebre persistente, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, pérdida de peso y artropatías (especialmente en los tumores periféricos). En el tórax pueden hallarse síntomas de neumonía, atelectasia, abscesos, y derrame pleural. También por compromiso del vago izquierdo, parálisis del nervio frénico, hematemesis (ganglio que se ulcera en el esófago) e infiltración pericárdica que produce derrame y fibrilación auricular (Sellors, 1953). Nosotros consideramos que el compromiso de los nervios vago, recurrente o frénico, del esófago o del pericardio, indican un estado avanzado de la afección.

Entre las manifestaciones raras no metastásicas del carcinoma broncogénico Ellman (1953) ha citado las siguientes: poliartitis aguda o crónica, artritis reumatoidea, osteo artropatía hipertrófica néumica; asociaciones del cáncer con tuberculosis pulmonar (ha sido observada, varias veces en esta serie), neumonía a virus, neumoconiosis y asbestosis; pirexia o asma (por linfangitis carcinomatosa); fibrilación auricular y pericarditis aguda.

Este trabajo ha demostrado que las manifestaciones neurológicas (por metástasis cerebral, medular o cérico-mediastínica) significan una etapa avanzada e inoperable de la enfermedad. No pueden por

tanto ser consideradas como elementos útiles para un diagnóstico precoz. En cambio, el reconocimiento de las encefaloneuromiopatías no metastásicas revela signos tan característicos que sirven para pensar inmediatamente en el tumor pulmonar y buscarlo mediante el examen radiológico y otras técnicas auxiliares. En un número considerable de casos hemos mostrado que las manifestaciones neurológicas anteceden a los síntomas respiratorios en esta enfermedad. Aparte de la radiografía de los pulmones, técnica que en nuestra serie ha servido para llegar al diagnóstico en el 85% de los casos, se han usado otros procedimientos auxiliares, tales como (a) la broncoscopia (a pesar de que sólo el 30% de los carcinomas son visibles en este método); (b) la citología exfoliativa (técnica no infalible y que requiere un patólogo hábil y experimentado, con el cual afortunadamente contamos en el Instituto); c) la broncografía, introduciendo una sustancia opaca en los bronquios y que sólo sirve para localizar precisamente el nivel de la obstrucción; (d) la biopsia de un ganglio apical, generalmente situado en la superficie anterior del músculo escaleno, que cuando era positiva indicaba lesión inoperable; y (e) la toracotomía exploradora, empleada repetidamente en esta serie y que resultó muy útil en los casos de duda, confirmando generalmente la opinión del neurólogo, en el sentido de lesión inoperable por invasión neurológica mediastínica. Cuando el paciente no produce esputo deben usarse técnicas estimuladoras de la secreción bronquial (Fontana y col. 1962).

Estamos enteramente de acuerdo con Blades y col. (1960) en el sentido de que las siguientes condiciones indican inoperabilidad: (1) compromiso de los ganglios regionales; (2) parálisis nerviosas (n. recurrente y frénico); (3) derrame pleural; (4) derrame pericárdico; (5) metástasis distantes (adrenales, cerebro, hígado, riñones, huesos), (6) síndrome de Pancoast con o sin síndrome de Horner; (7) extensión considerable del tumor al lado opuesto; y (8) compromiso de la pared torácica. Nosotros debemos agregar que las neuromiopatías no indican inoperabilidad. Brain y Henson (1958) han observado que existe evolución independiente entre la neuropatía y el cáncer. La primera puede remitir y el segundo agravarse. En cambio, en nuestra serie la neuromiopatía generalmente no se modificaba favorablemente, y constituía una complicación adicional al caso avanzado y frecuentemente metastásico.

El objetivo del médico debe ser por tanto diagnosticar al carcinoma broncogénico en fase precoz, asintomática o con sintomatología exclusivamente broncopulmonar. Esta responsabilidad debe necesaria-

mente incidir en nuestro país sobre los médicos generales, quienes deben contar con facilidades para el examen radiológico semestral de la población mayor de 40 años y de todo paciente que tenga tos por un período mayor de cuatro semanas. En caso de lesiones sospechosas o de atelectasia, bronquiectasia o por procesos inflamatorios persistentes, estos pacientes deben ser referidos inmediatamente al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas u otro hospital que cuente con los elementos necesarios para llegar a un diagnóstico histológico. A pesar de que ha sido práctica tradicional ordenar una radiografía de tórax en todo paciente con signos de tumor cerebral, visto en el Departamento de Neurocirugía del Instituto, el hallazgo de una neoplasia bronco-génica en dichos casos no aportaba nada positivo para el paciente, salvo librarlo de la craneotomía. El tumor metastásico indicaba inoperabilidad de la lesión pulmonar y breve supervivencia.

La conclusión final de este trabajo es que debe procurarse, por todos los medios posibles, de incrementar el diagnóstico precoz del carcinoma bronco-génico. Los procedimientos que recomendamos son (a) educación del médico general, y del estudiante de medicina, acerca de la proteiforme sintomatología de esta enfermedad, especialmente sobre sus aspectos neurológicos; (b) estudio radiológico seriado (cada seis meses) de todos los miembros de la población mayores de 40 años; (c) estudio clínico intensivo, en centros detectores de cáncer, de todo paciente que tenga tos o signos respiratorios que no desaparezcan después de cuatro semanas de evolución; y (d) mayor instrucción del público en general sobre las manifestaciones iniciales de la enfermedad.

R E S U M E N

Se presentan los resultados de una investigación realizada durante diez años, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, sobre 383 enfermos consecutivos que padecían de carcinoma bronco-génico. La mayor parte de estos pacientes fueron examinados personalmente por el autor, o por los miembros del Departamento de Neurocirugía, con el propósito de estimar la frecuencia de las manifestaciones neurológicas de dicha enfermedad. El reconocimiento clínico era complementado con procedimientos auxiliares, encaminados al diagnóstico de la lesión pulmonar, y de las perturbaciones del sistema nervioso central o periférico. En cuanto a estos últimos métodos, se emplearon técnicas neuroradiológicas, electroencefalográficas, clínico-patológicas (líquido cerebrospinal), neuroquirúrgicas (craneotomía, laminectomía).

mía) y neuropatológicas (biopsias por congelación, examen post-mortem) siempre que fué posible, predominando sin embargo el estudio clínico-neurológico, ya que muchos enfermos no pudieron ser sometidos a dichos procedimientos de examen.

En general, los pacientes se encontraban en fases relativamente avanzadas de la enfermedad, y posiblemente este sea uno de los factores que expliquen algunos aspectos de los resultados. El 40% de los enfermos de esta serie presentaban signos neurológicos en el momento de ser examinados. En muchos casos varios síndromes neurológicos se superponían en un mismo paciente, pero como los signos de cada entidad neurológica eran diferenciables con un adecuado examen, fué posible delimitar cuatro grandes grupos: metástasis cerebro-medulares, metástasis neurológicas cérvico-torácicas, encefaloneuromiopatías no metastásicas y trastornos psíquicos. Se presentan los datos de 155 enfermos en forma tabular. El 11.2% de los pacientes mostraban signos de metástasis cerebral, el 5.2% de metástasis medular, el 13.5% de metástasis neurológica cérvico-mediastínica, el 12.5% de encefaloneuromiopatías no metastásicas y el 20.3% trastornos psíquicos bien definidos. Estos datos indican que el cáncer bronquial se manifiesta frecuentemente por síntomas neurológicos. No en todos los casos la sintomatología neurológica indica inoperabilidad. Las neuromiopatías pueden anteceder en años a las manifestaciones respiratorias de la enfermedad. En esta serie el 40.1% de los pacientes con metástasis cerebral iniciaron la afección con síntomas neurológicos. Lo mismo sucedió en el 30% de los enfermos que tenían metástasis medulares, en el 47.2% de las metástasis cérvico-mediastínicas, en el 33.3% de los encefaloneuromiopatías no metastásicas y en el 3.5% de las reacciones psicóticas.

El diagnóstico de encefaloneuromiopatía no metastásica puede ser un elemento valioso en el reconocimiento precoz de la neoplasia. En cambio, el hallazgo de signos metastásicos en el sistema nervioso confiere un pronóstico sombrío. En consecuencia, es indispensable y urgente desarrollar técnicas médico-sociales para el diagnóstico precoz del carcinoma broncogénico.

BIBLIOGRAFIA

1. Ariel, I. M. Intra-arterial chemotherapy for metastatic cancer to the Brain. *Amer. J. Surg.* 102: 647-650, 1961.
2. Arundell, F. D.; Wilkinson, R. D. & Haserick, J. R. Dermatomyositis and Malignant Neoplasms in adults. A. Survey of twenty years experience *Arch. Derm. Syph.* 82: 772-775, 1960.

3. Balek, F. & Smetanay J. Metastastázy plúcnych karcinómov de mozgu. Bratislavske Lekars. Listy 35: 415-426, 1955.
4. Barrón, K. D.; Rowland, L. P. & Zimmerman, H. M. Neuropathy with malignant tumor metastases. *J. Nerv Ment. Dis* 131: 10-31, 1960.
5. Bethlem, J. Carcinomatosis van de leptomeninges. *Ned. T. Gencesk* 102: 166-168, 1958.
6. Blades, B.; Gwathmey, O. & Adkins, P. C. Bronchogenic Carcinoma, Christopher's Textbook of Surgery, pp. 414-421, Saunders, Philadelphia, 7th. ed., 1960.
7. Boudin, G.; Barbizet, J. & Berger, J. Carcinomatose méningée sans signes d'envahissement des nerfs craniens ni des racines rachidiennes. *Bull. Soc. Med. Hop. Paris* 74: 17-18, 1958.
8. Brain, R. & Henson, R. A. Neurological Syndromes associated with Carcinoma. *The Carcinomatous Neuropathies. Lancet* 2: 971-975, 1958.
9. Brain, R. The Neurological Complications of Neoplasms. *Lancet* 1: 179-184, 1963.
10. Brihaye, J. & Martin, P. Analyse de 172 tumeurs métastatiques du système nerveux. *Neurochirurgie* 7: 147-151, 1961.
11. Cabieses, F. Repercusiones neurológicas no tumorales de las neoplasias extraneurales. *Rev. Neuropsiquiat.* 22: 519-527, 1959.
12. Cáceres, E. & Cavanaugh, J. A. Cáncer en el Perú. Hechos y cifras. *Liga Peruana de Lucha contra el Cáncer y Servicio Cooperativo Internacional de Salud Pública, Lima*, 1960.
13. Canali, E. & Pacini, L. Considerazioni elettroencefalografiche in 106 casi di metastasi cerebrali. *Sit. Nerv.* 12: 289-296, 1960.
14. Castro de la Mata, O. Neoplasias malignas secundarias del sistema nervioso central. *Rev. Patol. Clin.* 3: 111-127, 1958.
15. Conforti, P. Sulla metastasi cerebrali de tumori del polmone. *Ann. Ital. Chir.* 33: 305-348, 1956.
16. Charatan, F. B. & Brierley, J. B. Mental Disorder associated with Primary Lung Carcinoma. *Brit. Med. J.* 1: 765-768, 1956
17. Chu, F. C. H. & Hilaris, B. B. Value of Radiation Therapy in the management of intracranial metastases. *Cancer* 14: 577-581, 1961.
18. Croft, P. B. & Wilkinson, M. Carcinomatous Neuromyopathy. Its incidence in patients with Carcinoma of the Lung and Carcinoma of the Breast. *Lancet* 1: 184-188, 1963.
19. Cywinki, Z. & Domzal, T. Zmiany w układzie nerwowym w przebiegu raka. *Pol. Tyg. Lek. Wiad. Lek* 15: 220-223, 1960.
20. Denny-Brown, D. Primary Sensory Neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 11: 73-87, 1948.
21. Denny-Brown, D. *Handbook of Neurological Examination and Case Recording*, Harvard Univ. Press, Cambridge (Mass.), 1958.
22. Dyck, P. J.; Bailey, A. A. & Olszcwewski, J. Carcinomatous Neuromyopathy: A case of sensory neuropathy and myopathy with onset 3 1/2 years before clinical recognition of the Bronchogenic Carcinoma. *Canad. Med. Ass. J.* 79: 913-916, 1958.

23. Ellman, P. Unusual manifestations of Bronchial Carcinoma. Proc. Roy. Soc. Med. 46: 851-858, 1953.
24. Firket, J. The Problem of Cancer of the Lung in the Industrial area of Liège during recent years. Proc. Roy. Soc. Med. 51: 347-352, 1958.
25. Fisher-Williams, M.; Bosanquet, F. D. & Daniel, P. M. Carcinomatosis of the Meninges. A report of three cases. Brain 78: 42-58, 1955.
26. Fisher-Williams, M.; Last, S. L.; Lyberi, G. & Northfield, D. W. C. Clinico-EEG Study of 128 gliomas and 50 intracranial metastatic tumours. Brain 85: 1-46, 1962.
27. Fisher, C. M.; Williams, W. H. & Wing, E. S. Combined encephalopathy and neuropathy with carcinoma, J. Neuropath Exp. Neurol 20: 535-547, 1961.
28. Fontana, R. S.; Carr, D. T.; Woolner, L. B. & Miller, F. K. An evaluation of methods of inducing sputum production in patients with suspected cancer of the lung. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 37: 113-121, 1962.
29. Fried, B. M. Bronchogenic Carcinoma and Adenoma, Williams & Wilkins, Baltimore, 1948.
30. Furtado, O. Síndromes neurológicas das neoplasias malignas. I. Neuropatías asociadas as cancro. Arch. Patol. 29: 173-197, 1957.
31. Grain, G. O. & Karr, J. P.: Diffuse leptomeningeal carcinomatosis. Clinical and Pathological Characteristics. Neurology 5: 706-722, 1955.
32. Gray, K. W.; Wool, A. L. & Wright, E. A. Two cases of primary sensory neuropathy associated with carcinoma. Guy's Hosp. Rep. 104: 157-176, 1955.
33. Hall, J. K. Report of a case of carcinoma of the lung with metastasis to the brain, simulating Pick's disease. Amer. J. Psychiat. 118: 80-81, 1961.
34. Halpert, B.; Fields, W. S. & De Bakey, M. E. Intracranial Metastasis from Carcinoma of the Lung. Surgery 35: 346-349, 1954.
35. Hartviksen, K.: Carcinomatosis of the Leptomeninges. Report of one case. J. Oslo City Hosp. 7: 158-163, 1957.
36. Heathfield, K. W. G & Williams, J. R. B. Peripheral Neuropathy and Myopathy associated with Bronchogenic Carcinoma. Brain 77: 122-137, 1954.
37. Henson, R. A. Bronchial Carcinoma accompanied by neurological syndromes in the absence of relevant secondary deposits. Proc. Roy. Soc. Med. 46: 859-861, 1953.
38. Henson, R. A.; Russell, D. S. & Wilkinson, M. Carcinomatous Neuropathy and Myopathy. A Clinical and Pathological Study. Brain 77: 82-121, 1954.
39. Henson, R. A. Neuromuscular Disorders associated with Cancer. Trans. Amer. Neurol. Ass. 84th. Meet. pp. 71-75, 1959.
40. Jerí, R. & Landa, R: Metástasis cerebrales en el cáncer del pulmón, Rev. Neuropsiquiat. 19: 215-244, 1956.
41. Jerí, R. Tumores del lóbulo parietal. Síntomas psíquicos y sensoriales. Rev. Sanid. Polic. 18: 211-240, 1958.

42. Jerí, R. & Landa, R.: Aspectos neuropsiquiátricos del carcinoma bronco-génico. *Rev. Sanid. Pol.* 18: 627-668, 1958.
43. Jerí, R. Comienzo del Cáncer pulmonar con graves síntomas mentales. *Rev. Sanid. Polic.* 20: 576-582, 1960.
44. Jerí, R. Psicosis como forma de presentación del carcinoma Bronco-génico. *Rev. Neuropsiquiat.* 23: 104-113, 1960.
45. Jewesbury, E. C. O. Carcinomatous Neuropathy. *Proc. Roy. Soc. Med.* 52: 479, 1959
46. Kennaway, E. & Lindsey, A. J. Some Possible Exogenous Factors in the Causation of Lung Cancer. *Brit. Med. Bull.* 14: 121-131, 1958.
47. Lassen, N. A. & Munck, O. Primary Sensory Neuropathy in a case of Bronchogenic Carcinoma. *Acta Psychiat. Neurol. Scand.* 31: 353-260, 1956.
48. Lennox, B. & Prichard, S. The Association of Bronchial Carcinoma and Peripheral Neuritis. *Quart. J. Med.* 19: 97-109, 1950.
49. Lesse, S. & Netsky, M. A. Metastasis of Neoplasms to the Central Nervous System and Meninges. *Arch. Neurol & Psychiat.* 72: 133-153, 1954.
50. Lévy, O. L. L'aspect angiographique des metastases cérébrales. *Presse Med.* 65: 338-340, 1957.
51. Liebow, A. A.: Tumors of the Lower Respiratory Tract. Atlas of Tumor Pathology, Section V, Fascicle 17, pp. 63-112, Armed. Forces Inst. Pathol., Washington, 1952.
52. Lill, H. Uber Metastatische Hirntumoren. *Klinische Erfahr. runger an einem Material von 97 Fällen.* *Wien. Med. Wschr.* 102: 277-280, 1952.
53. Machula, F. & Schwartzová, K. Neurologické projevy plicnich Karcinomu. *Cas. Lek. Ces.* 94: 1091-1093, 1955.
54. Madow, L. & Alpers, B. J.: Encephalitic Form of Metastatic Carcinoma. *Arch. Neurol. Psychiat.* 65: 161-173, 1951.
55. Marks, V. & Marrack, D. Tumor Cells in the Cerebrospinal Fluid. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 23: 194-201, 1960.
56. Mc Govern, G. P.; Miller, D. H. & Robertson, E. A mental syndrome associated with Lung Carcinoma. *Arch. Neurol & Psychiat.* 81: 341-347, 1959.
57. Mc Millan, J. A. Meningitis due to carcinomatosis. Case with free carcinoma celis in cerebro espinal fluid. *Brit. Med. J.* 1: 1452-1453, 1962.
58. Morin, M.; Gravelau, J. & Alliet, J. Dermatomyosites et autres syndromes musculaires paraneoplasiques. *Trois observations.* *Bull. Soc. Med. Hop. Paris* 76: 28-29, 1960.
59. Morrison, R.; Deeley, T. J. & Cleland, W. P. The treatment of Carcinoma of the Bronchus. A Clinical trial to compare surgery and supervoltage radiotherapy. *Lancet* 1: 683-684, 1963.
60. Murray, H. N. & Meade, J. B. Bronchogenic Carcinoma Metastasising to the vermiform appendix. *Lancet* 1: 836-837, 1962.
61. Natin, I.; Iaricci, V.; Yahni, E. & Vivoli, M.: Síndrome meníngeo neoplásico. *Pren. Med. Argent.* 41: 3850-3853, 1954.
62. Ochsner, A. & De Bakey, M.: Significance of metastasis in primary Carcinoma of the Lung. *J. Thorac. Surg.* 11: 357-587, 1942.

63. Oelbaum, M. H. & Statham, R. Carcinoma of the bronchus presenting as acerebellar neuropathy. *Postgrad. Med. J.* 47: 546-549, 1961.
64. Rafalowska, J. & Sobkowicz, H.: Zespoły neurologiczne w przebiegu rakopłuc. *Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol.* 10: 61-71, 1960.
65. Ravina, A.; Pestel, M. & Thielen, R. Cancer bronchique révélé par un syndrome méningé et la présence de cellules neoplasiques dans le liquide céphalo-rachidien. *Presse Med.* 63: 1405-1406, 1955.
- 69 a. Richards. P. & Mc Kissock, W. Intracranial Metastases. *Brit. med. J.* 1: 15-18, 1963.
66. Rubini, C. Carcinoma Broncogénico: Relación Clínico-Radiológica y Resultados post-operatorios. IV Jornada Cancerolog., Lima, 1962.
67. Sanford, B. Some notes on a Dying patient. *Internat. J. Psychoanal.* 38: 158-165, 1957.
68. Scarpa, A. & Fezzi, M. Sindrome neurologiche da cancro pulmonare latente. *Minerva Med.* 48: 528-531, 1957.
69. Sellors, T. H. Symptoms of the ordinary case in Discussion of Unusual Manifestations of Bronchial Carcinoma. *Proc. Roy. Soc. Med.* 46: 861-863, 1953.
70. Shipman, S. J. Carcinoma of the Lung, *Oxford Loose Leaf Med.*, Vol. II, pp. 126 (6) - 126 (18), New York, 1955.
71. Smith, W. T. & Whitfield, A. G. W. Malignant Sensory Neuropathy. *Lancet* 2: 282-285, 1955.
72. Smith, J K. Detection of intracranial metastasis in Lung Cancer: A comparative study of the neurological examination and the electroencephalogram. *J. Thorac. Surg.* 33: 814-820, 1957.
73. Störtebecker. T. P. Metastatic Tumors of the Brain from a neurosurgical point of view. A. follow up study of 158 cases. *J. Neurosurg.* 11: 84-111, 1954.
74. Strang, R. & Ajmone-Marsan, C. Brain Metastases. Pathological Electroencephalographic Study. *Arch. Neurol.* 4: 8-20, 1961.
75. Symonds, C. Cough Headache. *Brain* 79: 557-568, 1956.
76. Symonds, C. Cough Syncope, Frequent Fainting and Epilepsy. *Proc. Roy. Soc. Med.* 55: 179-180, 1962.
77. Thompson, H. & Carpenter, M. B. Hemichorea due to Metastatic Lesion in the Subthalamic Nucleus. *Arch. Neurol.* 2: 183-187, 1960.
78. Tommasi, M. & Girad, P. Méningo-radiculite cancéreuse métastatique d'un epithelioma pulmonaire. *Lyon Med.* 196: 176-181, 1956.
79. Uspanskiy, E. A.: Intrameningeal Cancer Metastases of Cranial and Spinal Nerves. (Trad. del ruso) *Z. Neuropat. Psychiat.* 53: 352-355, 1953.
80. Von Borstein, B. & Casper, J. Neuropathia Carcinomatosa. *Confin. Neurol.* 19: 220-229, 1959.
81. Wise, R. P. & Mac Dermont. V. A Myasthenic Syndrome associated with Bronchial Carcinoma, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 25: 31-39, 1962