

Caso 1 – Mujer de 58 Años, Hipertensa y con Nódulos Hepáticos, Presentó Disnea y Derrame Pleural una Semana Después de Episodio de Tromboembolia Pulmonar

Tânia Marie Ogawa, Ricardo Mauro Ghetti Cabral, Vera Demarchi Aiello

Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP, São Paulo, Brasil

Mujer de 58 años de edad presentó hace tres años (marzo 2002) episodio de dolor retroesternal sin relación con esfuerzos. En ese momento procuró atención médica, fue sometida a evaluación clínica y de laboratorio y recibió la información diagnóstica de ser portadora de hipertensión arterial y hipercolesterolemia. Recibió orientación dietética y le fueron prescritos 20 mg diarios de sinvastatina.

En junio de 2005, presentó vómitos y dolor abdominal. Procuró atención médica en otro Servicio. En ese Servicio fue sometida a evaluación de laboratorio (22 jun. 2005), que reveló colesterol 132 mg/dL (HDL-colesterol 54 mg/dL, LDL-colesterol 70 mg/dL), triglicéridos 41 mg/dL; glucosa 116 mg/dL. La resonancia magnética (22 jun. 2005) reveló nódulos en ambos lóbulos hepáticos, uno de ellos con realce centrípeto y homogeneización tardía, compatible con hemangioma. La vesícula biliar estaba normal, no había alteración del páncreas, del bazo, de los riñones, de los vasos o adenomegalia. También en la misma internación, la colonoscopia (19 jul. 2005) reveló hemorroidas, sin otras alteraciones en colon y recto. Fue hecho el diagnóstico de hemangioma hepático y la paciente recibió alta hospitalaria.

Cerca de dos meses después, hubo aumento de volumen del miembro inferior izquierdo y la paciente procuró atención médica de emergencia en este Hospital (31 ago. 2005).

El examen físico (31 ago. 2005) reveló presión arterial de 160/100 mmHg, frecuencia cardíaca 100 lpm. El examen de los pulmones, del corazón y del abdomen no demostró alteraciones. Había edema de miembro inferior izquierdo.

El electrocardiograma (31 ago. 2005) reveló taquicardia sinusal, frecuencia 116 lpm y discretas alteraciones de repolarización ventricular (Figura 1).

Palabras clave

Trombosis venosa, derrame pleural, shock, paro cardíaco, neumotórax.

Editor de la Sección: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Asociados: Desidério Favaro (dclfavaro@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

Correspondencia: Vera D. Aiello •

InCor – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP
E-mail: anpvera@incor.usp.br

Los exámenes de laboratorio (2 set. 2005) revelaron hemoglobina 12,4 g/dL, hematocrito 38%, leucocitos 20700/mm³ (2% metamielocitos, 12% bastones, 67% segmentados, 1% basófilos, 5% linfocitos y 13% monocitos), plaquetas 244000/mm³, creatinina 0,4 mg/dL, urea 17 mg/dL, potasio 4 mEq/L, sodio 133 mEq/L, INR 1,3 y relación de tiempos trombolastina parcial activada 1,39.

La radiografía de tórax reveló elevación de cúpula diafragmática derecha.

El examen por ultrasonografía (1º set. 2006) fue sugestivo de trombosis reciente de venas femoral común y superficial y de la vena poplítea izquierda.

Fue hecho el diagnóstico de trombosis venosa profunda e iniciada enoxaparina administrada por vía subcutánea.

El ecocardiograma (6 set. 2005) reveló ventrículo izquierdo de dimensiones normales (43 mm en la diástole y 25 mm en la sístole), fracción de eyección 73%, aorta, atrios izquierdo y derecho y ventrículo derecho normales; no había señales de hipertensión pulmonar.

La tomografía de tórax de alta resolución (8 set. 2005) reveló reducción de la vascularización en la topografía de la arteria interlobular descendente derecha y izquierda y derrame pleural derecho con opacidad irregular del parénquima adyacente.

Fue hecho el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar.

Fue asociado el tratamiento anticoagulante por vía oral con varfarina y tratamiento antihipertensivo. La paciente recibió alta después de 15 días, con prescripción de medias elásticas, enalapril 10 mg, atenolol 50 mg y varfarina 2,5 mg diarios.

La ultrasonografía de abdomen (20 set. 2006) reveló hígado de dimensiones aumentadas y bordes romos, textura heterogénea. Fueron diagnosticados múltiples nódulos bilobulares midiendo, el mayor de ellos cerca de 1,4 cm. Se observó también extensa área hipocogénica en el lóbulo derecho, que podría ser secundaria a trastorno perfusional.

Nueve días después, la paciente retornó a la emergencia con cuadro de disnea intensa, aun en reposo y dolor abdominal.

El examen físico (23 set. 2006) reveló paciente taquipneica, presión arterial 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca 72 lpm. El examen de los pulmones reveló semiología de derrame pleural, comprometiendo 2/3 inferiores del hemitórax derecho. El examen del corazón fue normal. El examen mostraba también abdomen distendido y doloroso a la

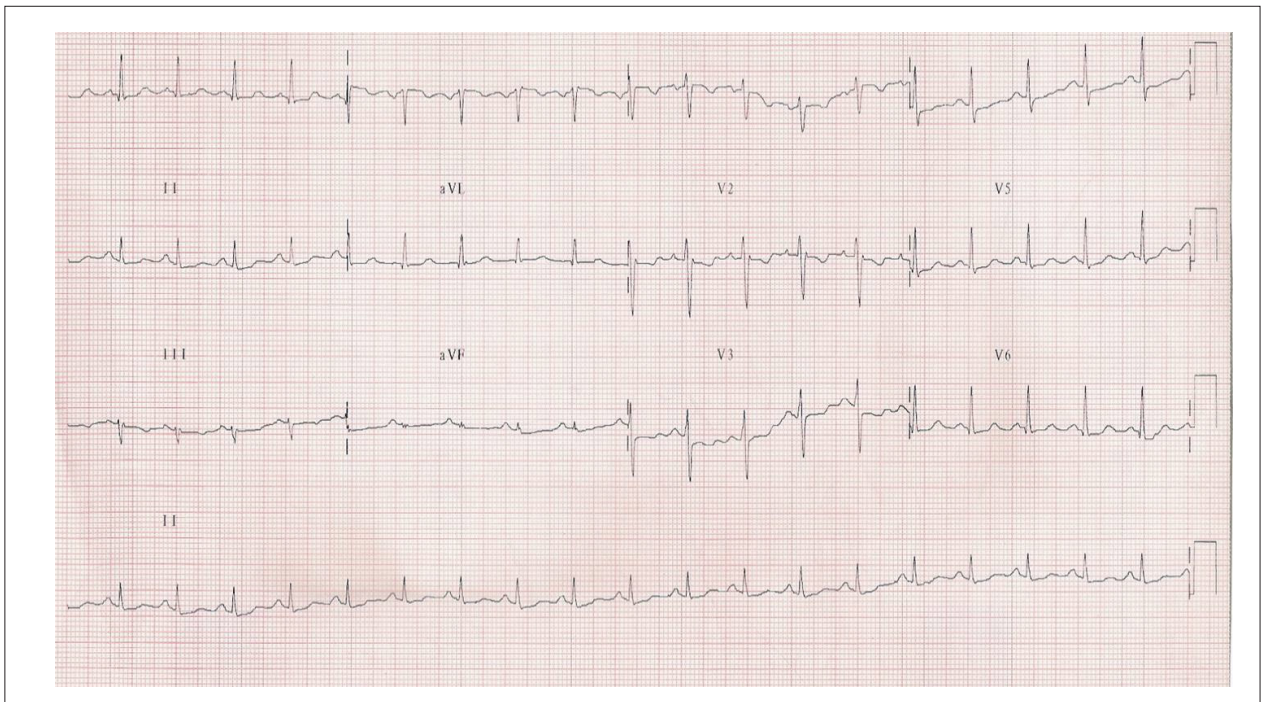


Figura 1 – ECG - taquicardia sinusal y discretas alteraciones de la repolarización ventricular.

palpación de hipocondrio derecho y edema de miembro inferior izquierdo.

El electrocardiograma (26 set. 2005) reveló ritmo sinusal, 69 lpm, alteraciones de repolarización ventricular (Figura 2).

La radiografía de tórax reveló gran derrame pleural a la derecha.

Los exámenes de laboratorio (23 set. 2005) revelaron leucocitosis (tab. 1).

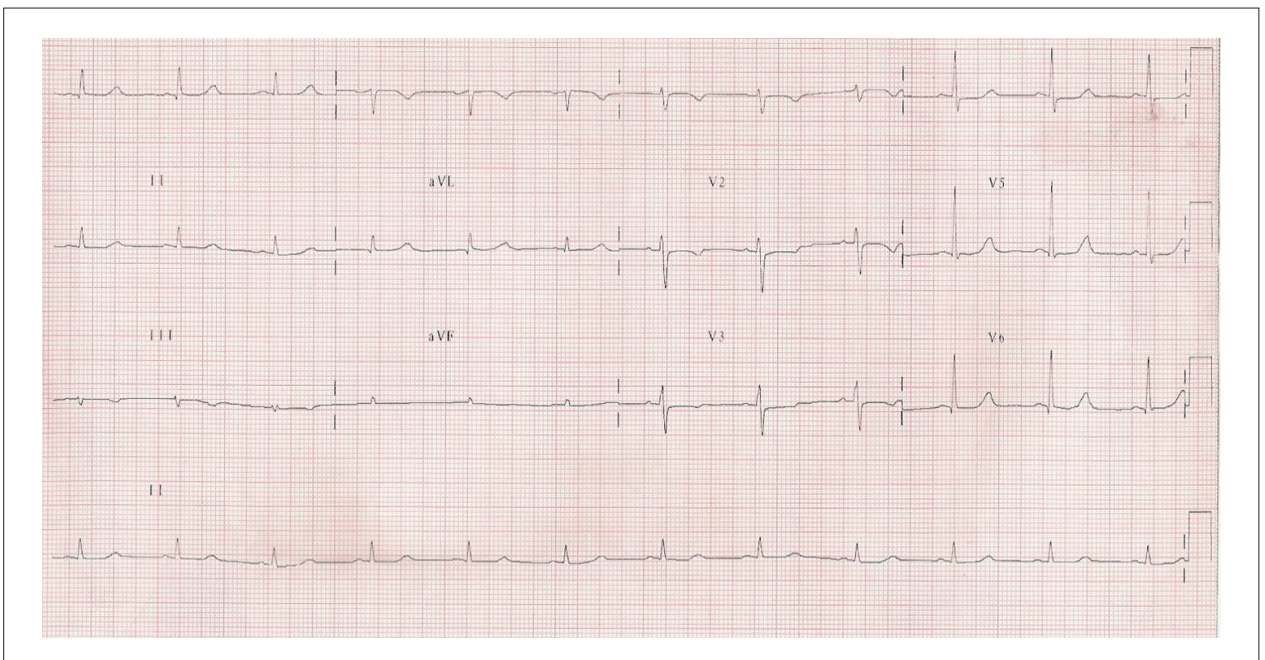


Figura 2 – ECG - taquicardia sinusal y discretas alteraciones de la repolarización ventricular.

Correlación Anatomoclínica

La ultrasonografía de abdomen (26 set. 2006) reveló hepatomegalia, sin otras alteraciones.

La tomografía de tórax (26 set. 2005) reveló voluminoso derrame pleural a la derecha, con atelectasia subtotal del pulmón. El hígado reveló dimensiones aumentadas y con densidad del parénquima heterogénea.

El hemitórax derecho fue puncionado (27 set. 2005) con salida de 1.700 mL de líquido amarillo citrino. Los exámenes bioquímicos en el líquido pleural revelaron: glucosa 51 mg/dL, deshidrogenasa láctica 508 UI/L, albúmina 1,3 g/dL.

Hubo aparición de ictericia, y dos días más tarde la paciente despertó postrada, con presión arterial inaudible y cianosis de las extremidades. Fue introducido catéter intravenoso central por la vena subclavia derecha.

Algunas horas después, presentó hipoxia seguida de paro cardiorrespiratorio en actividad eléctrica sin pulso durante la intubación orotraqueal. Había neumotórax a la derecha, que ya había sido diagnosticado en la radiografía control de la instalación del catéter venoso central. Cuando el neumotórax fue aliviado por punción en el segundo espacio intercostal,

hubo reversión del paro. Posteriormente, el neumotórax fue tratado con drenaje en el cuarto espacio intercostal derecho.

La evolución de laboratorio es presentada en la tabla 1.

La paciente evolucionó con shock y fue iniciada antibioticoterapia de amplio espectro inclusive para anaeróbicos (ampicilina, metronidazol y ceftriaxona). Hubo necesidad de dosis crecientes de noradrenalina para manutención de la presión arterial. La paciente evolucionó con anuria y acidosis metabólica intensa (lactato 100 mg/dL, pH 7,08, paCO_2 19 mmHg, saturación de O_2 95,5%, paO_2 135 mmHg, bicarbonato 5,3 mEq/L y exceso de bases -23 mEq/L). Fue iniciada hemodiálisis lenta, con todo hubo agravamiento de la hipotensión arterial y la hemodiálisis fue interrumpida.

Por causa de la anemia (tab. 1), la paciente recibió varias unidades de concentrado de hemáties. En la mañana siguiente (1º oct. 2005), presentó paro cardíaco irreversible en asistolia.

Aspectos clínicos

Mujer de 58 años, hipertensa y dislipidémica, con hallazgo de hemangioma hepático en examen de imagen, procuró servicio de emergencia por dolor abdominal y vómitos.

El hemangioma hepático es el tumor hepático benigno más común, con incidencia que varía de 0,4% a 20% en series de necropsia¹. Es identificado generalmente como hallazgo incidental de exámenes de imagen o laparoscopias en mujeres (60% a 80% de los casos) entre la tercera y la quinta décadas de vida – una franja etárea poco más joven que la paciente en cuestión. La gran mayoría de los hemangiomas es pequeña, solitaria y no causa síntomas. Lesiones mayores de 4 cm y 10 cm son sintomáticas, respectivamente, en 40% y 90% de los casos. El dolor en parte superior del abdomen es el síntoma más frecuente, sendo resultado de infartos y necrosis, presión sobre estructuras adyacentes, distensión de la cápsula hepática, o alto flujo sanguíneo. Síntomas compresivos puede ocurrir en hemangiomas gigantes¹.

La Resonancia Magnética (RNM) de esa paciente reveló nódulos en ambos lóbulos hepáticos, presentando uno de ellos realce centrípeta tardío y homogeneización tardía, que es característico del hemangioma hepático a los exámenes de imagen (resonancia magnética, tomografía computadorizada de abdomen y ultrasonografía abdominal con Doppler color), que muestran captación centrípeta precoz, periférica y progresiva con fase venosa retardada al examen contrastado. En la mayoría de los pacientes con hemangioma, los síntomas gastrointestinales son debidos a otras causas, como síndromes dispépticos y gastroenteritis.

Los hemangiomas son generalmente solitarios, aunque tumores múltiples pueden ocurrir en hasta 10% de los pacientes¹. Normalmente se ubican en el lóbulo hepático derecho y los tumores mayores pueden ser pedunculados. En esa paciente hay nódulos en ambos lóbulos hepáticos, sin embargo solamente uno de ellos presentó estándar clásico de hemangioma a los exámenes de imagen. Mientras tanto, como ya fue expuesto, no se puede descartar la posibilidad de que los demás nódulos correspondan a hemangiomas múltiples de diferentes tamaños.

Tabla 1 - Exámenes de laboratorio

| | 23 set. | 27 set. | 1º out. |
|--------------------------------|---------|---------|---------|
| Hemoglobina (g/dL) | 11,5 | 11,5 | 4,1 |
| Hematocrito (%) | 36 | 37 | 15 |
| Leucocitos (/mm ³) | 19.700 | 18.500 | 15.900 |
| Bastones (%) | | 8 | 37 |
| Segmentados (%) | | 70 | 31 |
| Neutrófilos (%) | 74 | 78 | 69 |
| Eosinófilos (%) | 1 | 0 | 0 |
| Linfocitos (%) | 11 | 12 | 20 |
| Monocitos (%) | 14 | 9 | 11 |
| Plaquetas (/mm ³) | 296.000 | 264.000 | 64.000 |
| Creatinina (mg/dL) | 0,5 | 0,6 | 1,4 |
| Urea (mg/dL) | 21 | | 20 |
| TP (INR) | 3,7 | 1,5 | 1,93 |
| TTPA(rel) | | 0,99 | |
| Sodio (mEq/L) | 131 | 130 | |
| Potasio (mEq/L) | 4,1 | 4,5 | |
| Glucosa (mg/dL) | | 65 | |
| Bilirrubinas (mg/dL) | | 8,34 | 7,33 |
| Directa (mg/dL) | | 5,66 | 5,81 |
| Indirecta (mg/dL) | | 2,68 | 1,52 |
| AST (UI/L) | | 89 | 394 |
| ALT (UI/L) | | 38 | 81 |
| Fosfatase Alcalina (UI/L) | | 1112 | 875 |
| Amilasa (UI/L) | | 51 | |
| LDH (UI/L) | | | 1642 |

Como diagnóstico diferencial se imponen los demás tumores benignos del hígado, destacándose: 1) Adenoma hepatocelular: poco probable para esa paciente, visto que está claramente asociado al uso de anticonceptivos y mujeres en edad fértil, y la RNM muestra estándar de captación arterial, diferente del hemangioma; 2) Hiperplasia nodular focal: también son lesiones únicas, aunque en 7% a 20% de los casos son múltiples². En 5% a 10% de los casos se asocia al hemangioma hepático, ocurriendo generalmente en mujeres en la misma franja etárea, y su relación con el uso de anticonceptivos orales aun no está bien establecida. Los exámenes de imagen muestran señales arteriales en el interior del tumor, diferente de la captación periférica y centrípeta que ocurre en el hemangioma y que fue el estándar presentado en la RNM de la paciente.

Otros diagnósticos diferenciales son los tumores malignos primarios del hígado (poco probable, por lo menos en esa fase de la evolución, pues la paciente no presenta síntomas consumptivos y en más de 80% de los casos están asociados a cirrosis hepática) y metástasis hepáticas de neoplasias de otros sitios³⁻⁷. Pensando en la posibilidad de que los nódulos en el hígado pudiesen corresponder a metástasis hepáticas y asociando los síntomas gastrointestinales de la paciente, la misma fue sometida a una colonoscopia procurando neoplasia de colon, que reveló solamente enfermedad hemorroidal.

En la evolución la paciente recibió alta hospitalaria con seguimiento clínico del hemangioma. Esa conducta es ampliamente respaldada por la literatura, visto que la mayoría de los pacientes no se vuelve sintomática y no presenta crecimiento o complicaciones del tumor en el seguimiento a largo plazo. La terapéutica quirúrgica es indicada solamente en los pacientes muy sintomáticos o en la vigencia de complicaciones (2% de los casos)¹.

Después de dos meses, la paciente procuró nuevamente la atención de emergencia por causa de edema y aumento de volumen del miembro inferior izquierdo. Presentaba presión arterial elevada (160 x 100 mmHg) y taquicardia (FC 116 lpm), que se mostró sinusal al electrocardiograma (ECG). No presentaba otras alteraciones significativas al examen físico.

En ese caso, se impone el diagnóstico de trombosis venosa profunda del miembro inferior izquierdo, que fue confirmado por la ultrasonografía con Doppler venoso, siendo prontamente iniciada terapia anticoagulante con heparina. El ECG mostraba taquicardia sinusal (FC 116 lpm) con discreta alteración de repolarización ventricular en pared inferior.

Los exámenes complementarios mostraban leucocitosis con desvío a la izquierda, hasta metamielocitos al hemograma y radiografía de tórax con elevación de la cúpula diafragmática derecha. Por la suma de los datos anteriores fue realizada investigación para Tromboembolismo Pulmonar (TEP) con angiotomografía computadorizada que reveló TEP bilateral. El ecocardiograma no mostraba señales de sobrecarga de cámaras derechas o hipertensión pulmonar^{8,9}.

En casos de TEP, el ECG no suele confirmar el diagnóstico, sendo el hallazgo más común la taquicardia sinusal (hallazgo poco específico). Aun en casos de TEP masivo el ECG puede ser completamente normal. La leucocitosis es un hallazgo inespecífico que puede ocurrir en el TEP. No existen datos en

la literatura sobre cual es el nivel de aumento de los leucocitos aceptable en el TEP. Se sabe que en casos de estrés o reacción inflamatoria aguda pueden tener recuentos tan elevados como 25.000 leuc/mm³. La leucocitosis secundaria a la reacción de estrés ocurre por movilización de los leucocitos de la periferia y mayor liberación de los leucocitos de la médula ósea, por efecto de catecolaminas o glicocorticoides. El dato más importante en ese caso es la evolución, con caída rápida del recuento de los leucocitos – dato que no está disponible en este caso. Mientras tanto, un aumento de 20.700 leucocitos/mm³ con aparición de formas jóvenes en la periferia siempre debe despertar la sospecha de proceso infeccioso agudo. La ausencia de otros datos para corroborar la hipótesis de infección, como fiebre y caída del estado general, además de la buena evolución hasta el alta hospitalaria prácticamente descartan el diagnóstico de infección¹⁰.

La radiografía de tórax es un examen inicial muy utilizado para descartar diagnósticos diferenciales de TEP. En el caso, la elevación de la cúpula diafragmática derecha, correlacionada con los datos previos de la paciente, podría ser resultante de infarto pulmonar secundario al TEP (señal de Hampton); o despertar la sospecha de proceso expansivo o inflamatorio en hipocondrio derecho. Sin embargo, sin otras alteraciones de examen físico o cuadro clínico no podemos establecer definitivamente ese diagnóstico. El pequeño derrame pleural a la derecha visto a la tomografía es perfectamente compatible con el diagnóstico ya establecido de TEP, siendo un hallazgo inespecífico¹⁰.

El tratamiento del TEP fue realizado con terapia anticoagulante, inicialmente con heparina de bajo peso molecular y, después, con varfarina. En el caso de esa paciente, no había indicación de fibrinolítico, pues estaba hemodinámicamente estable, oligosintomática, y al ecocardiograma no presentaba disfunción de cámaras cardíacas derechas. Es importante destacar que la presencia de hemangioma hepático no es contraindicación para realización del trombolítico en el caso de que hubiese necesidad; sólo malformaciones vasculares de ubicación cerebral constituyen contraindicación absoluta⁹⁻¹⁵.

Es también interesante notar que esa paciente no presenta, hasta el momento, factores de riesgo clásicos para TVP y TEP, excepto por la edad mayor que 40 años. No hay descripción de uso de anticonceptivos o uso de terapia de reposición hormonal, comunes en esa edad. No hay relación descripta en la literatura entre hemangiomas hepáticos y trombosis; por lo tanto, estos no constituyen un factor de riesgo. En ese momento, se debe pensar en dos hipótesis: 1) Los nódulos hepáticos de la paciente corresponden a la neoplasia maligna; o 2) Esa paciente presenta alguna trombofilia. Como la historia clínica y los exámenes evidencian tumores de ubicación hepática, se debe iniciar investigación de neoplasia maligna de ubicación hepática.

En forma ambulatoria, la paciente realizó un examen ultrasonográfico del abdomen, que reveló hígado con dimensiones aumentadas, aspecto heterogéneo y con múltiples nódulos. Se acrecienta que había también extensa área hipocogénica en el lóbulo hepático derecho que podría corresponder a trastorno perfusional.

Correlación Anatomoclínica

De las neoplasias malignas hepáticas, tenemos que considerar algunos diagnósticos diferenciales: 1) Angiosarcoma hepático: es un tumor muy raro y que presenta gran heterogeneidad a la tomografía y a la RNM; su curso es rápido y está asociado a la exposición a arsénicos. Por lo tanto, de baja probabilidad en este caso; 2) Linfoma primario del hígado: rarísimo y no presenta realce vascular a la RNM, diferente del estándar presentado por la paciente; 3) Colangiocarcinoma con invasión hepática: rarísimo en esa ubicación y cuando invade el hígado tiene ubicación más central en el parénquima; 4) Carcinoma hepatocelular: es el tumor primario de hígado más común y está asociado a cirrosis hepática en 80% de los casos. Presenta rápida evolución, con sobrevida media de 6 a 20 meses después del diagnóstico. La paciente no presenta condiciones clásicamente asociadas al desarrollo de carcinoma hepatocelular (infecciones por virus B y C de la hepatitis, etilismo, hemocromatosis, exposición a toxinas exógenas o uso de anticonceptivos)⁵. En áreas no endémicas, la franja etárea más común de aparición es de 70 a 80 años de edad, y la proporción hombre/mujer es de 2:1. Por lo tanto, a pesar de poder presentarse como múltiples nódulos hepáticos y con realce vascular, la epidemiología no fortalece esa hipótesis. En esa situación, la colecta de alfafetoproteína podría ayudar en la investigación – valores mayores que 500 son altamente sugestivos de carcinoma hepatocelular; 5) Carcinoma fibrolamelar: es una variante del carcinoma hepatocelular que puede ser encontrada en personas más jóvenes con media de edad de 29 años; no se relaciona al uso de anticonceptivos orales o infecciones por virus B o C y casi siempre surge en un hígado no cirrótico. Generalmente se presenta como masa solitaria lobulada y calcificada. La ultrasonografía muestra lesiones hiperecoicas homogéneas y la RNM revela captación vascular según es demostrado en ese caso. En 55% de los casos presenta cicatriz central. Esos datos no son compatibles con los exámenes de esa paciente; 6) Lesiones metastásicas: son la principal causa de tumor hepático maligno. El hallazgo a la ultrasonografía es variable, y generalmente las lesiones son múltiples (98% de los casos), pequeñas y afectan los dos lóbulos en 77% de las veces. Las principales neoplasias que llevan a metástasis hepáticas, en orden decreciente de prevalencia, son: colon, estómago, páncreas, mama y pulmón. Algunos tipos de tumores pueden llevar a metástasis hepáticas precozmente, aun sin síntomas relacionados al tumor primario.

Nueve días después de la ultrasonografía, la paciente retornó a la emergencia con cuadro de disnea intensa y dolor abdominal. Presentaba derrame pleural importante y leucocitosis. Delante de ese cuadro, fue realizada punción del derrame pleural, con la finalidad de investigar las características del líquido pleural y proporcionar un alivio respiratorio a la paciente.

Los derrames pleurales pueden surgir secundariamente a enfermedades de la propia pleura, enfermedades pulmonares adyacentes o enfermedades sistémicas. Los transudados comúnmente surgen secundariamente a enfermedades sistémicas, como insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, enfermedades que cursan con hipoalbuminemia, entre otros. Los exudados pueden surgir asociados a neoplasias, infecciones, enfermedades autoinmunes, enfermedades del sistema linfático, movimiento de líquido del abdomen al espacio

pleural, entre otros. Algunos parámetros son utilizados para la diferenciación entre transudado y exudado, como relación entre proteínas del líquido y proteínas séricas (si mayor que 0,5 sugiere exudado), relación entre DHL del líquido y DHL sérico (si mayor que 0,6 sugiere exudado) y valor aislado de DHL (si mayor que 2/3 del límite superior de la normalidad para DHL sérico sugiere exudado). El análisis de la glucosa en el líquido también es importante en el diagnóstico: si la glucosa en el líquido < 60 o relación entre glucosa en el líquido y glicemia < 0,5, las hipótesis diagnósticas se reducen a pleuritis reumática; pleuritis lúpica; derrame neoplásico; empiema o derrame parapneumónico complicado; tuberculosis pleural y ruptura esofágica¹⁶⁻²⁰.

El derrame pleural de la paciente se caracteriza como un exudado con glucosa baja. No presentó fiebre y no tenía historia de enfermedades reumatológicas previamente, volviendo las hipótesis de pleuritis lúpica o reumática y derrame parapneumónico menos probables. En ese caso, el pH, la amilasa y la ADA (Adenosina Deaminasa) en el líquido y el análisis celular contribuyeron a estrechar aun más las hipótesis diagnósticas. Nos quedamos, entonces, con el diagnóstico probable de derrame pleural neoplásico²⁰.

El derrame pleural neoplásico, la mayoría de las veces, es causado por metástasis. Los tumores primarios asociados son, en orden decreciente de prevalencia, pulmón, mama, linfoma, cáncer de ovario y mesotelioma maligno.

El hecho de que la paciente presente abdomen distendido y doloroso con dolor a la palpación de hipocondrio derecho lleva, obligatoriamente, a pensar en proceso agudo de origen abdominal, con aumento del tamaño del hígado y distensión de la cápsula de Glisson. Como la paciente estaba en uso de anticoagulante oral y presentaba tiempo de protrombina prolongado (INR 3,7), debemos pensar en sangrado de origen hepático; sin embargo, la tomografía computada del mismo día no reveló presencia de sangre en la topografía del hígado. Como otras hipótesis, tenemos: 1) Congestión hepática, sin embargo, la paciente no presentaba cirrosis u otras señales de hipertensión portal; 2) Infarto hepático llevando a aumento, inflamación y edema del parénquima, compatible con la imagen tomográfica, sin embargo no tenemos disponibles datos de transaminasas de la entrada, que suelen estar bastante elevadas. En la evolución, mientras tanto, la paciente presenta niveles poco elevados de AST y ALT, lo que vuelve la hipótesis poco probable; 3) Aumento de la masa tumoral con compresión vascular y de las vías biliares.

La paciente evolucionó con cuadro de shock, presentó paro cardiorrespiratorio secundario a neumotórax, con reversión después de maniobras de resucitación. Presentó shock refractario a agentes vasoactivos y caída de la hemoglobina sérica sin exteriorización de sangrado. Presentó leucocitosis con desvío a la izquierda y plaquetopenia. Hubo elevación de enzimas hepáticas y canaliculares, además de aumento de bilirrubinas.

Hubo surgimiento de cuadro de shock en la paciente dos días después de pleurocentesis con retirada de 1.700 mL de líquido pleural. En esa situación, una de las causas que debe ser descartadas es la posibilidad de complicación de la punción torácica. Hubo pasaje de catéter venoso central, seguido por

Paro Cardiorrespiratorio (PCR) y, nuevamente, la hipótesis de neumotórax iatrogénico debe ser descartada. Después de punción pleural, paciente retorna a la circulación espontánea. Evolucionó con cuadro de shock que, en ese momento, podría ser causado por respuesta inflamatoria sistémica post-PCR, además de las otras causas ya conocidas de shock (séptico, cardiogénico etc.). La presencia de anemia y plaquetopenia asociada a aumento del tiempo de protrombina hace surgir la hipótesis de Coagulación Intravascular Diseminada (CIVD), sangrado o insuficiencia hepática.

El sitio más probable de sangrado es el tumor hepático resultante de necrosis intratumoral secundaria a la hipoperfusión tisular por el shock. La hipótesis de sangrado por el tracto gastrointestinal o para la cavidad abdominal se ve debilitada, pues difícilmente un sangrado con tamaño caída de Hb no presenta exteriorización o señales de irritación peritoneal.

Como causa de la CIVD, surgen tres hipótesis más importantes: 1) Síndrome de Kasabach-Merrit, que es una coagulopatía por consumo, intratumoral, presentada en algunos casos de hemangiomas hepáticos gigantes, que no es el caso de esta paciente; 2) CIVD secundaria a infección/sepsis. Hay que pensar en colangitis para esta paciente en razón del aumento de las enzimas canaliculares y bilirrubinas, asociado a dolor abdominal, toxemia y leucocitosis, aun sin fiebre; 3) Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica post-PCR, que lleva a shock circulatorio de estándar hemodinámico distributivo y puede justificar todas las alteraciones presentadas por la paciente, incluyendo la insuficiencia hepática²¹.

(Dra. Tânia Marie Ogawa; Dr. Ricardo Mauro Ghetti Cabral)

Hipótesis diagnóstica

La hipótesis diagnóstica más probable es de metástasis hepáticas secundarias a la neoplasia primaria de foco indefinido.

Asociándose al hecho de que la paciente presentó derrame pleural, se sugiere que el sitio primario sea pulmón o mama.

(Dra. Tânia Marie Ogawa; Dr. Ricardo Mauro Ghetti Cabral)

Necropsia

El principal hallazgo de la necropsia fue una neoplasia que afectaba hígado, páncreas y pulmones. La mayor masa neoplásica se situaba en el hígado, que presentaba gran nódulo necrótico en el lóbulo derecho y múltiples nódulos periféricos midiendo hasta 2 cm de diámetro (Figura 3). Tales masas resultaron en acentuado aumento de volumen hepático (peso = 4.028 g) y firmes adherencias con el diafragma, además de atrofia por compresión de la suprarrenal derecha. En la cola del páncreas existía área irregular del parénquima con aspecto homogéneo (Figura 4) y blaucuzco, y en los pulmones encontramos múltiples pequeños nódulos subpleurales de 0,5 cm de diámetro en media (Figura 5).

El estándar histológico era de adenocarcinoma, con aspecto tubular moderadamente diferenciado en el hígado (Figura 6) y pulmones (Figura 7) y estándar de células en "anillo de sello" en el páncreas (Figura 8).

Había metástasis de adenocarcinoma para linfonódulos mesentéricos e implante tumoral en pared muscular gástrica en la región correspondiente al píloro.

En particular, la mucosa gástrica, la vesícula biliar, la papila de Vater y los ductos biliares extra-hepáticos no presentaban compromiso neoplásico.

Encontramos también trombosis de la arteria esplénica (Fig. 4) y trombosis de venas de los miembros inferiores, de acuerdo con los datos clínicos

No fueron identificados infartos pulmonares recientes o en organización ni señales de tromboembolismo pulmonar previo.

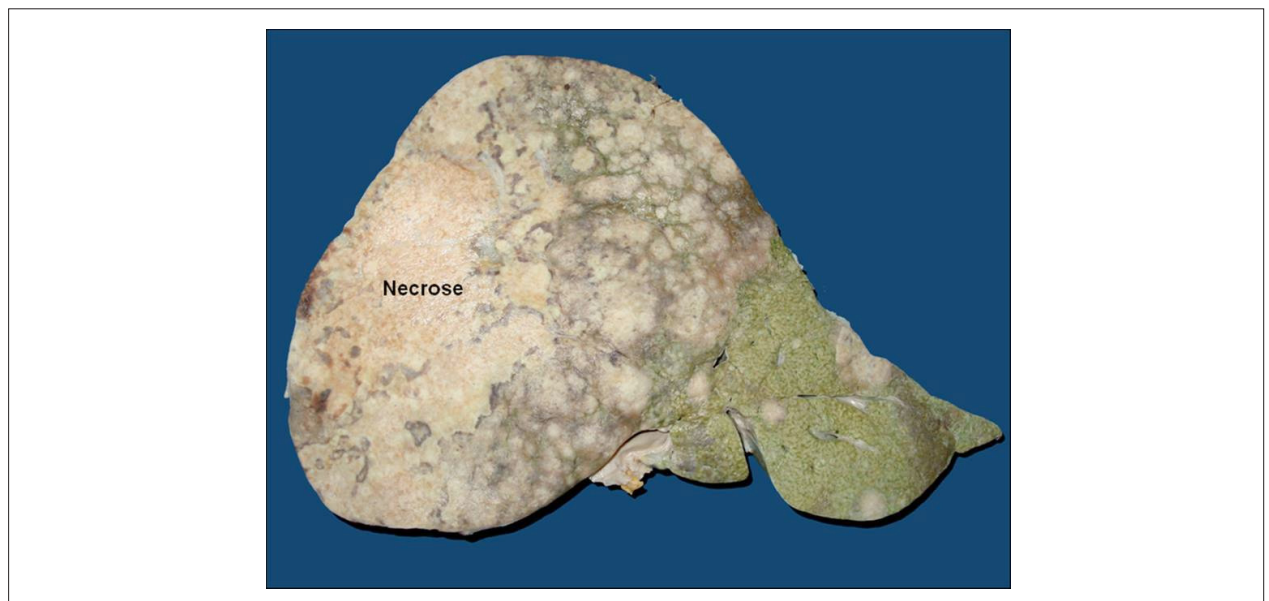


Figura 3 – Sección macroscópica del hígado mostrando gran masa neoplásica necrótica en el lóbulo derecho y múltiples nódulos neoplásicos menores.

Correlación Anatomoclínica

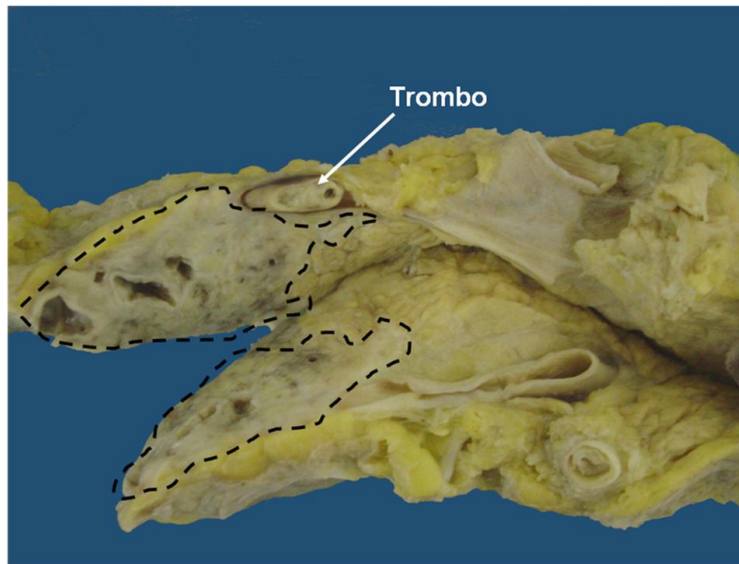


Figura 4 – Sección macroscópica de la cola del páncreas con área del parénquima sustituida por neoplasia. Se nota también trombosis de la arteria esplénica.



Figura 5 – Superficie pleural con múltiples metástasis nodulares (flechas).

Segmentos de intestino delgado (Fig. 9) presentaban señales de isquemia reciente y los riñones mostraban necrosis cortical bilateral.

El corazón pesó 320 g y no mostraba alteraciones macro o microscópicas significativas.

(Dra. Vera Demarchi Aiello)

Diagnósticos anatomopatológicos

Adenocarcinoma de sitio primario indefinido (probable colangiocarcinoma – ver comentarios a seguir). Probable afectación metastásica del páncreas. Metástasis neoplásicas subpleurales, para linfonódulos mesentéricos y pared muscular gástrica. Trombosis venosa profunda en miembros inferiores. Necrosis cortical renal bilateral y necrosis isquémica de segmentos

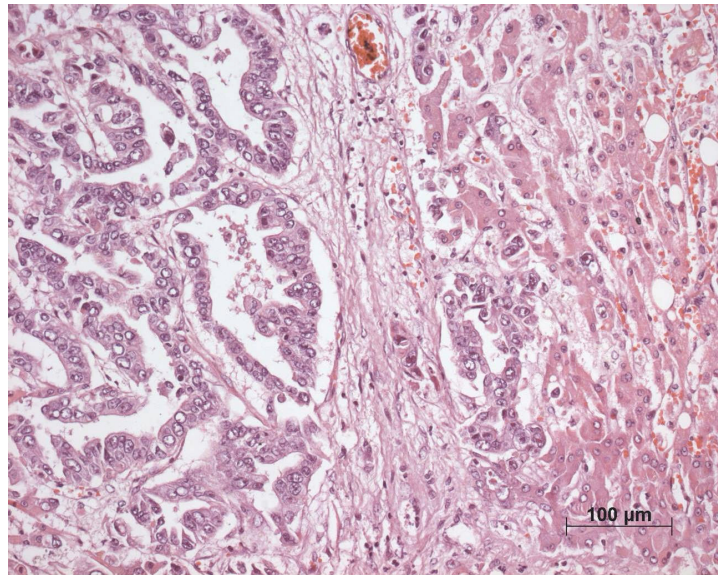


Figura 6 – Fotomicrografía del hígado mostrando a la izquierda neoplasia epitelial (adenocarcinoma). Coloración por hematoxilina-eosina, aumento del objetivo= 20X.

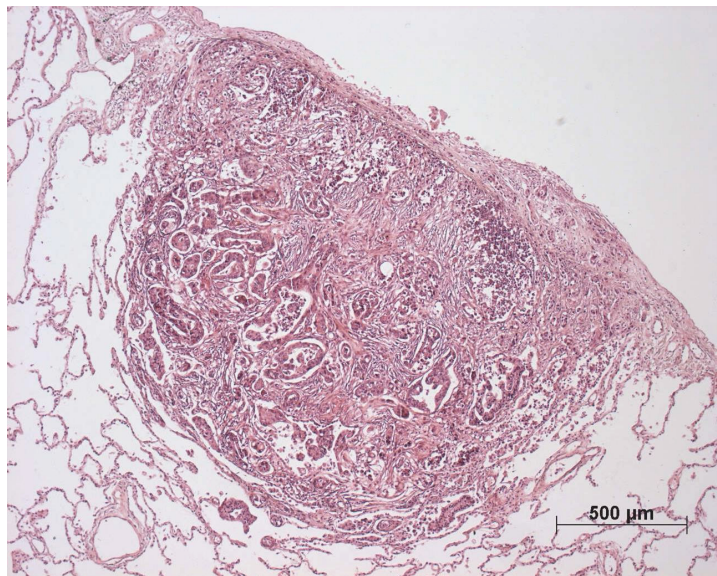


Figura 7 – Fotomicrografía del pulmón con adenocarcinoma metastásico subpleural. Coloración por hematoxilina-eosina, aumento del objetivo= 5X.

del intestino delgado, sin identificación de trombosis y/o embolia para las arterias respectivas.

(Dra. Vera Demarchi Aiello)

Comentarios

El sitio primario de la neoplasia no pudo ser aclarado con seguridad, pero a juzgar por las grandes dimensiones de la masa

hepática es más probable que se trate de un colangiocarcinoma. No se puede descartar completamente la posibilidad de carcinoma pancreático primario y múltiples metástasis hepáticas. Los marcadores inmuno-histoquímicos disponibles actualmente no logran distinguir entre esos dos tipos de neoplasia epitelial.

La trombosis en arteria esplénica, en venas de miembros inferiores y el hallazgo de isquemia mesentérica y renal son probablemente la manifestación de síndrome paraneoplásico.

Correlación Anatomoclínica

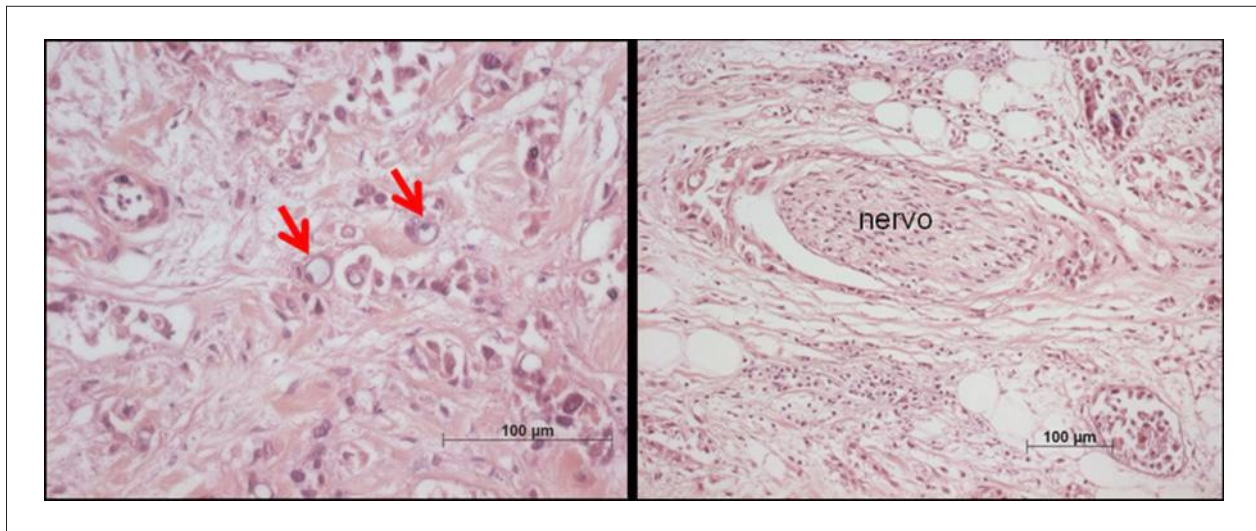


Figura 8 – Fotomicrografía del páncreas donde se observa neoplasia con estándar de células en anillo de sello (flechas en el panel "a"). En el panel b), se nota invasión neoplásica perineural. Coloración por hematoxilina-eosina, aumentos de los objetivos respectivamente= 40X y 20X.

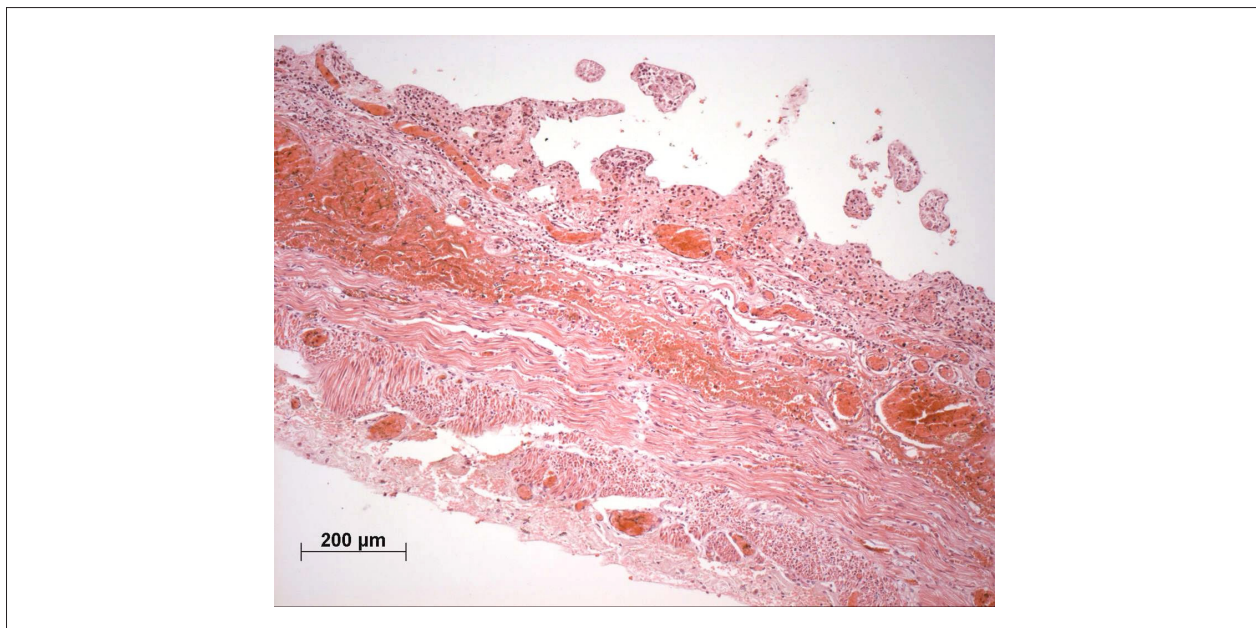


Figura 9 – Fotomicrografía de intestino delgado con congestión y necrosis reciente de la pared. Coloración por hematoxilina-eosina, aumento del objetivo= 10X.

Aunque no hayamos documentado del punto de vista anatomopatológico el episodio de tromboembolismo pulmonar clínicamente diagnosticado, este también es parte de este mismo síndrome.

En un estudio de más de 500 mil casos de cáncer, investigadores del Registro de Cáncer de California identificaron y cuantificaron eventos de tromboembolismo venoso antes y después del diagnóstico de la neoplasia²². Verificaron que 0,11% de los casos de cáncer estaban asociados con ese tipo

de evento dentro del período de un año del diagnóstico de la neoplasia. Entre los casos con cáncer metastático, la razón de incidencia estandarizada era de 2,3, mientras que para los otros niveles de la neoplasia esa razón era de 1,07. Verificaron también que había siete tipos de neoplasia maligna asociadas de forma significativa a una elevada razón de incidencia estandarizada de tromboembolismo venoso, a saber: leucemia mieloide aguda, linfoma no-Hodgkin, carcinomas renales, ováricos, pancreáticos, gástricos y pulmonares.

(Dra. Vera Demarchi Aiello)

Referencias

1. Tait N, Richardson AJ, Muguti G, Little JM. Hepatic cavernous haemangioma: a 10 year review. *Aust N Z J Surg.* 1992;62(7):521-4.
2. Terminology of nodular hepatocellular lesions. International Working Party. *Hepatology.* 1995;22(3):983-93.
3. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2002;122(6):1609-19.
4. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35(3):421-30.
5. Chang MH. Decreasing incidence of hepatocellular carcinoma among children following universal hepatitis B immunization. *Liver Int.* 2003;23(5):309-14.
6. Hassoun Z, Gores GJ. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1(1):10-8.
7. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362(9399):1907-17.
8. Goldhaber SZ, Elliot CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Circulation.* 2003;108(22):2776-9.
9. Konstantinidis S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002;347(15):1143-50.
10. Torbicki A, Perrier A, Konstantinidis S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276-315.
11. Konstantinidis S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a Multicenter Registry. *Circulation.* 1997;96(3):882-92.
12. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353(9162):1386-9.
13. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest.* 2001;120(3):791-5.
14. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83(3):416-20.
15. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;108(18):2191-4.
16. Light RW. Clinical practice: pleural effusion. *N Engl J Med.* 2002;346(25):1971-7.
17. Sahn SA. State of the art: the pleura. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(1):184-234.
18. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972;77(4):507-13.
19. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Primary Study Investigators. *Chest.* 1997;111(4):970-80.
20. Good JT Jr, Taryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusions. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(5):737-41.
21. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009;145(1):24-33.
22. White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med.* 2005;165(15):1782-7.