

## Cartas científicas

### Consecuencias cardiopulmonares sincrónicas del estado de hipercoagulabilidad asociado al cáncer



#### *Synchronous Cardiopulmonary Consequences of the Hypercoagulable State Associated With Cancer*

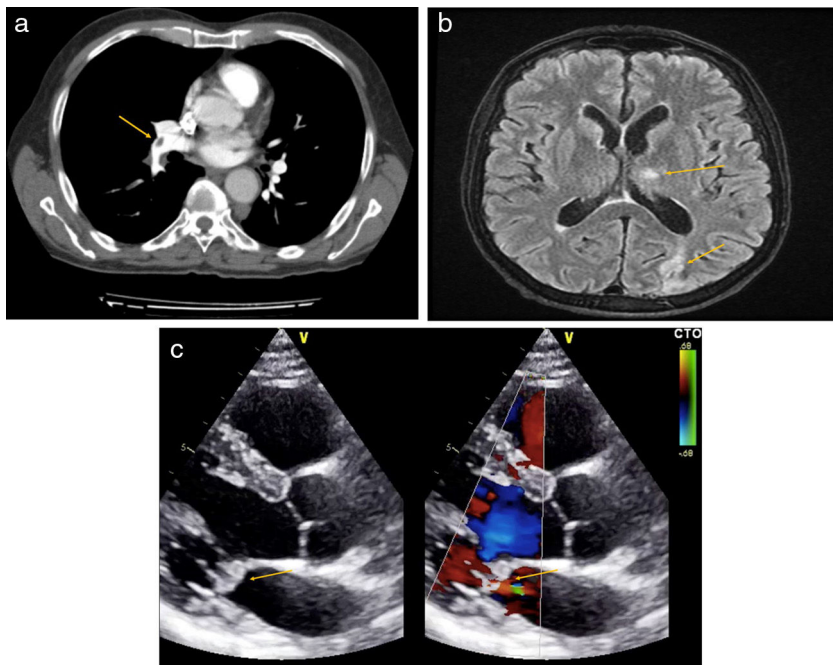
Estimado Director:

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es un problema de salud de primer orden, con una incidencia de 145 por 100.000 habitantes para la trombosis venosa profunda (TVP) y de 65,8 por 100.000 habitantes para el tromboembolia pulmonar (TEP)<sup>1,2</sup>. Existen 3 factores responsables de la trombosis venosa: la estasis sanguínea, el daño vascular y el estado de hipercoagulabilidad, tanto congénito como adquirido<sup>3</sup>. Este último puede deberse tanto a neoplasias como a enfermedades autoinmunes o infecciosas. El empleo de exploraciones complementarias para la detección de cáncer oculto en pacientes con ETEV es controvertido, por lo

que se están desarrollando herramientas que permitan una mejor identificación de estos pacientes<sup>4</sup>. Dentro de las manifestaciones de hipercoagulabilidad asociadas al cáncer se encuentran cuadros clásicos y frecuentes, como la TEP, la TVP o la tromboflebitis migratoria, pasando por entidades menos frecuentes, como la trombosis arterial, o infrecuentes y de difícil diagnóstico, como la endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB)<sup>5</sup>.

Hemos encontrado escasas reseñas bibliográficas sobre el particular (buscadores Medline y Pubmed, palabras clave: «*endocarditis, non-infective*» y «*pulmonary embolism*»). Solo se han reportado 3 casos en que coexistan ambas entidades y en todos ellos hay neoplasias subyacentes: pulmón<sup>6</sup>, ovario<sup>7</sup> y páncreas<sup>8</sup>.

Presentamos el caso de un varón de 64 años de edad, *exfumador* de 20 paquetes-año desde hace 5 años, con antecedentes personales de vértigo, en tratamiento con omeprazol 20 mg. Consultó por disnea de inicio súbito, dolor torácico de características pleuríticas y síncope. En la exploración física se objetiva una saturación de O<sub>2</sub> del 87% y taquicardia de 134 latidos por minuto. Destaca la presencia de un soplo sistólico I/V1 en foco mitral, hepatomegalia



**Figura 1.** a) Angio-TC de arterias pulmonares. Defecto de repleción arterias del lóbulo inferior derecho e inferior izquierdo compatibles con TEP, flecha. b) RM cerebral en fase T2. Impactos isquémicos en hemisferios cerebelosos y en región occipital, flechas. c) Ecocardiograma en eje paraesternal largo. Insuficiencia mitral severa y masas endocárdicas sobre válvula mitral, indicado con flechas.

no dolorosa de 3 cm sobre el reborde costal y empastamiento en la extremidad inferior derecha. El hemograma demostró una anemia microcítica (hemoglobina 9,9 g/dl), con ferritina de 1.728 ng/ml (valores normales [VN] 30-400 ng/ml). En la bioquímica destacaba una lactato deshidrogenasa de 814 U/l (VN: 125-250 U/l), la transaminasa glutámico pirúvica de 71 U/l (VN: 2-33 U/l), una proteína C reactiva 193 mg/l (VN 0-5 mg/l) y un dímero D > 20.000 ng/ml. La angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) demostró defectos de repleción en arterias del lóbulo inferior derecho e inferior izquierdo compatibles con TEP (fig. 1a). El Doppler venoso de miembros inferiores evidenció una TVP femoro-poplíteica en la extremidad inferior derecha. Ante estos hallazgos, se ingresó al paciente y se inició tratamiento con enoxaparina ajustada por peso cada 12 h.

El paciente refería pérdida de 6 kg de peso en 2 meses, astenia e hiporexia. Ante la presencia de síndrome constitucional se realizó TC abdominal, que reveló una masa de 38 × 37 mm en el cuerpo del páncreas y múltiples masas hepáticas compatibles con neoplasia pancreática con metástasis hepáticas. La punción aspiración con aguja fina mediante ecoendoscopia confirmó la presencia de un adenocarcinoma de páncreas.

Setenta y dos horas más tarde, el paciente presentó pérdida de fuerza en la extremidad superior derecha y disminución del nivel de consciencia. La exploración neurológica puso de manifiesto la presencia de disminución de la fuerza proximal en el brazo derecho, acompañada de aumento de la base de sustentación y test de Romberg positivo. En la TC cerebral se observó la presencia de lesiones hipodensas, sin captación de contraste, en ambos hemisferios cerebelosos y el lóbulo occipital derecho. La resonancia magnética (RM) cerebral confirmó la presencia de lesiones isquémicas (fig. 1b). Ante la sospecha de cuadro embólico, se realizó un ecocardiograma transtorácico que objetivó una insuficiencia mitral severa y masas endocárdicas sobre válvula mitral, descartando la presencia de foramen oval permeable (fig. 1c). Los hemocultivos fueron repetidamente negativos, así como las serologías para *Coxiella* spp., *Brucella* spp., *Bartonella* spp. y *Legionella* spp.

Con el diagnóstico de ETEV, ETNB e ictus de origen embólico secundario a estado de hipercoagulabilidad por adenocarcinoma de páncreas estadio IV (T2N1M1), los médicos responsables decidieron iniciar tratamiento con tinzaparina 14.000 UI cada 24 h y quimioterapia paliativa.

La ETNB, anteriormente conocida como endocarditis marántica, es una entidad clínica infrecuente pero de consecuencias devastadoras<sup>5</sup>. Puede aparecer de manera concomitante a la ETEV como expresión de un estado procoagulante o ser la fuente embolígena primaria de esta.

Desde que Ziegler<sup>9</sup> describiera por primera vez la ENTB en 1888 con el término «tromboendocarditis», no fue hasta 1954 cuando Angrist y Marquiss pusieron de manifiesto la fuerte asociación de émbolos sistémicos con esta entidad<sup>10</sup>. Se caracteriza por la presencia de vegetaciones de fibrina en válvulas cardíacas en ausencia de infección bacteriana<sup>5,11</sup>. Típicamente, las válvulas afectadas son la mitral y la aórtica, aunque de forma menos común, también se ha reportado la participación de las válvulas cardíacas derechas.

La incidencia en autopsias oscila entre el 0,3-9,3%<sup>11</sup>, en contraposición con el infrecuente diagnóstico en la práctica clínica<sup>8,12</sup>, lo que demuestra la necesidad de una alta sospecha clínica para su diagnóstico. Al igual que la ETEV, se relaciona con una gran variedad de estados procoagulantes como enfermedades autoinmunes, infecciones y cáncer, especialmente de páncreas y pulmón<sup>13</sup>.

En su patogénesis se implica la interacción entre macrófagos y células malignas, lo que libera citocinas que dañan el endotelio,

favorecen la agregación y el depósito de plaquetas y la formación de trombos. La sobreactivación de la cascada de la coagulación condiciona un estado de hipercoagulabilidad, que promueve el crecimiento del trombo. Esto condiciona vegetaciones estériles compuestas de fibrina y plaquetas<sup>14</sup>.

Clínicamente, se manifiesta con embolias sistémicas y menos frecuentemente disfunción valvular. Los soplos cardíacos no son frecuentes y, si se presentan, suelen ser sistólicos, lo que dificulta la sospecha diagnóstica. El diagnóstico es clínico junto a la demostración de las vegetaciones por ecocardiografía.

Los principales sitios de embolización son el bazo, el riñón y las extremidades, aunque la mayor morbimortalidad surge de los eventos embólicos coronarios y en el sistema nervioso central<sup>9,10</sup>. A pesar de la propensión por las válvulas izquierdas, la circulación pulmonar se ve frecuentemente involucrada en el fenómeno embólico<sup>15</sup>.

El tratamiento se basa en el control de la enfermedad de base y la anticoagulación con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular, evitando los fármacos antivitaminas K. No hay que olvidar que la cirugía valvular puede ser una opción en pacientes seleccionados<sup>8</sup>.

Creemos que este caso de presentación sincrónica de ETNB y TEP ilustra la necesidad de elevar la sospecha clínica en pacientes con ETEV y clínica de embolia sistémica, descartando previamente otras entidades más frecuentes, como la presencia de foramen oval permeable. La ETNB es una entidad infrecuente y difícil diagnóstico, pero de gran relevancia pronóstica para el paciente.

## Bibliografía

- Kahn SR. The clinical diagnosis of deep venous thrombosis. Integrating incidence, risk factors and symptoms and signs. Arch Intern Med. 1998;158:2315-23.
- Silverstein MD, Heit JA, Moh DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A 25-year population-based study. Arch Intern Med. 1998;158:585-93.
- Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: A question of attribution. Br J Haematol. 2008;143:180-90.
- Jara-Palomares L, Otero R, Jimenez D, Praena-Fernandez JM, Font C, Falga C, et al., RIETE Registry. Validation of a prognostic score for hidden cancer in unprovoked venous thromboembolism. PLoS One. 2018;20, e0194673.
- El-Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: Pathogenesis, diagnosis and treatment. Oncologist. 2007;12:518-23.
- Lobo Ferreira T, Alves R, Judas T, Delerue MF. Marantic endocarditis and paraneoplastic pulmonary embolism. BMJ Case Rep. 2017;14:2017.
- Erturk NK, Erturk A, Basaran D, Ozgul N. Synchronous ovarian and endometrial endometrioid adenocarcinoma presenting with nonbacterial thrombotic endocarditis and pulmonary thromboembolism: Adenocarcinoma with thrombotic events. Case Rep Obstet Gynecol. 2015;2015:825404.
- Elikowski W, Lazowski S, Małek M, Wróblewski D, Kuźniacka-Kaczor E, Skowroński M. Uncommon presentation of venous thromboembolism and fatal systemic emboli in a patient with nonbacterial thrombotic endocarditis due to pancreatic cancer. Kardiologia. 2010;68:678-83.
- Ziegler E. Über den Bau und die Entstehung der endocarditischen Efflorescenzen. Verh. des III Congresses f. inn. Med., Wiesbaden 1888.
- Angrist A, Marquiss J. The changing morphologic picture of endocarditis since the advent of chemotherapy and antibiotic agents. Am J Pathol. 1954;30:39-63.
- Llenas García J, Guerra Vales JM, Montes Moreno S, López Ríos F, Castellón Fernández FJ, Chimeno García J. Endocarditis trombótica no bacteriana: estudio clínico-patológico de una serie necrópsica. Rev Esp Cardiol. 2007;60:493-500.
- De la Iglesia Fanjul I, Fernández González S, Alonso Rodríguez D. Endocarditis trombótica no bacteriana: revisión de una serie de casos. Rev Clin Esp. 2009;209:565-6.
- Shao B, Wahrenbrock MG, Yao L, David T, Coughlin SR, Xia L, et al. Carcinoma mucins trigger reciprocal activation of platelets and neutrophils in a murine model of Trousseau syndrome. Blood. 2011;118:4015-23.
- Wigger O, Windecker S, Bloechlinger S. Nonbacterial thrombotic endocarditis presenting as intracerebral hemorrhage. Wien Klin Wochenschr. 2016;128:922-4.
- Deppisch LM, Fayemi AO. Non-bacterial thrombotic endocarditis: Clinicopathologic correlations. Am Heart J. 1976;92:723-9.

Javier Miguel Martín Guerra\*, Miguel Martín Asenjo,  
Carlos Jesús Dueñas Gutiérrez e Inmaculada Gil González

Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario  
de Valladolid, Valladolid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [javi6vega@hotmail.com](mailto:javi6vega@hotmail.com) (J.M. Martín Guerra).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.08.010>

0300-2896/

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Mieloma múltiple extramedular con afectación pleural: una rara entidad clínica



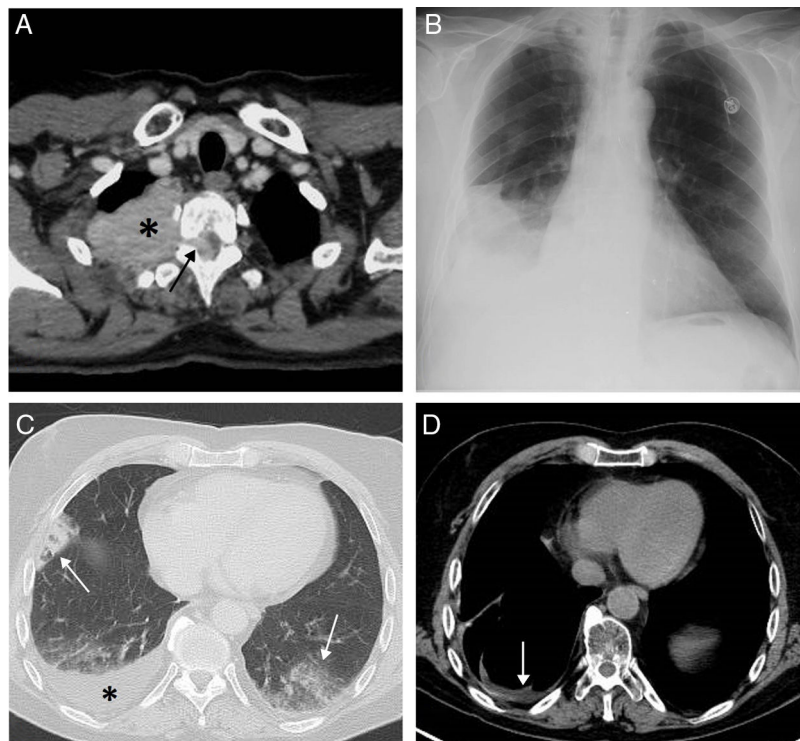
### Extramedullary Multiple Myeloma With Pleural Involvement: A Rare Clinical Entity

Estimado Director:

En el curso del mieloma múltiple (MM) se han descrito afectaciones torácicas en forma de lesiones óseas, plasmocitomas extraóseos, infiltraciones pulmonares y, excepcionalmente, derrame pleural (DP). El derrame pleural mielomatoso (DPM) está presente únicamente en el 1% de los casos de DP en pacientes con MM y se relaciona con un mal pronóstico (una mediana de supervivencia de 1,5-3 meses tras su aparición). A continuación describimos un caso de MM extramedular con afectación torácica que desarrolló un DPM secundario<sup>1,2</sup>.

Se trata de un varón de 67 años con antecedentes de un MM quiescente IgA Kappa diagnosticado en 1998 que acudió a urgencias de nuestro hospital en noviembre de 2017 por presentar fiebre, mal estado general, astenia y tos. El paciente presentó varios plasmocitomas con afectación de la pared torácica derecha (fig. 1A)

y del canal raquídeo en 2012 y 2014, pero sin DP, que fueron tratados con diferentes opciones terapéuticas (quimioterapia, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, radioterapia local), lográndose una respuesta completa de dichas lesiones. En 2015 presentó una nueva recaída extramedular en forma de una masa paravertebral en hemitórax derecho que fue tratada con quimioterapia. Dados la clínica del paciente y el hallazgo radiográfico (no presente en estudios previos) en urgencias de un DP derecho (fig. 1B), se decidió el ingreso del paciente y la realización de una tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC). La PET/TC demostró opacidades pulmonares bilaterales hipermetabólicas de aspecto neumónico y confirmó un DP derecho de moderada cuantía (fig. 1C). Se obtuvo líquido pleural de aspecto serohemático con las siguientes características: pH 7,43, glucosa 104 mg/dl (glucosa sérica 91 mg/dl), lactato 3,2 mmol/l, ratio proteína líquido pleural/proteína sérica: 0,70, ratio LDH líquido pleural/LDH sérico: 2,37, LDH líquido pleural: 524, hematocrito < 15%, linfocitos 28,7%, neutrófilos 0,0% (criterios de exudado linfocítico) y estudio microbiológico negativo, descartándose así una causa infecciosa del DP. En la citometría de flujo del líquido pleural se detectó un 60% de células plasmáticas tumorales de tamaño grande (células plasmablásticas) CD



**Figura 1.** A) Imagen axial de TC de tórax (ventana de mediastino) realizada en 2012 en la que se identifica una masa sólida en hemitórax superior derecho (asterisco) que infiltra la pared torácica y se introduce en el canal raquídeo a través del agujero de conjunción T2-T3 derecho (flecha). B) Radiografía posteroanterior de tórax realizada en noviembre de 2017 en la que se detecta, por primera vez en el paciente, un derrame pleural derecho. C) Imagen axial torácica de un estudio de PET/TC realizado en noviembre de 2017 en el que se identifican opacidades bilaterales de aspecto neumónico (flechas) y un derrame pleural derecho (asterisco). D) Imagen axial torácica de otro estudio de PET/TC realizado en marzo de 2018 en las que observa una desaparición de las opacidades neumónicas y la presencia de mínimo derrame pleural.