

Embolismo pulmonar tumoral: Reporte de dos casos

Felipe J Chertcoff^{1,2}, Nicholas C Emery^{1,4}, Renzo Villagomez¹, Miguel A Veltri², Julio Venditti³, Pablo Young⁴, Jorge Ubaldini².

Pulmonary tumor embolism: Report of two cases

Dyspnea and hypoxemia in a patient with cancer may have several causes, including infections, thromboembolism, metastases, and pulmonary injuries by drugs. We report a 47 year-old female with breast cancer and a 70 year-old male with urinary bladder cancer who were admitted for dyspnea, hypoxemia and pulmonary hypertension. Chest X rays and CT scans were normal. The ventilation-perfusion scintigram was highly suspicious of thromboembolism in the female. The male died 16 hours after admission and the post mortem examination revealed the presence of tumor cells in the pulmonary vasculature (Rev Méd Chile 2009; 137: 1613-16).

(Key words: Breast neoplasms; Intracranial embolism and thrombosis; Urinary bladder neoplasms)

Recibido el 30 de marzo, 2009. Aceptado el 6 de octubre, 2009.

¹Servicios de Neumonología, ²Terapia Intensiva, ³Anatomía Patológica y ⁴Clinica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires. Argentina.

El embolismo tumoral pulmonar se produce cuando células tumorales impactan en el lecho vascular pulmonar. Puede comprometerlo en distintas maneras: émbolos tumorales grandes y proximales, émbolos pequeños en la microvasculatura, diseminación linfática, o una combinación de ambos.

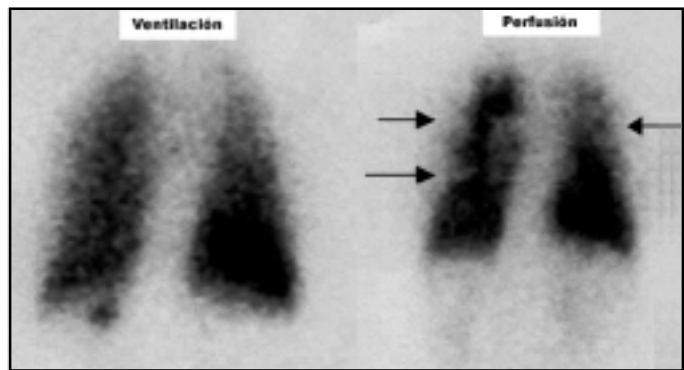
Es un cuadro de difícil diagnóstico, que exige un alto índice de sospecha, las manifestaciones clínicas son pocas e incluyen: disnea progresiva, hipoxemia, hipertensión pulmonar o corazón pulmonar agudo en un paciente con estudios radiográficos normales. En muchas ocasiones el diagnóstico es *postmortem*.

Comunicamos dos casos que exigieron el diagnóstico diferencial con el tromboembolismo trombótico también frecuente en pacientes con cáncer.

Caso 1. Mujer de 47 años, con antecedentes de cáncer de mama tratado con mastectomía total y vaciamiento axilar (adenocarcinoma ductal infiltrante N2M2G2) diagnosticado 10 años antes. Consultó por disnea progresiva hasta hacerse de reposo y astenia de un mes de evolución. Al examen físico presentaba taquipnea como único hallazgo. Su saturación arterial de O₂ (SaO₂) fue de 93% sentada y 88% en decúbito dorsal. El laboratorio evidenció hematocrito de 31% (HTO) (poiquilocitosis, algunos esquizocitos), glóbulos blancos 4.800 x mm³, plaquetas 41.000 x mm³, LDH 1569 U/L, eritrosedimentación 30 mm/1 h, dímero D 1.432 ug/ml (VN: <0,5), gases arteriales pH 7,42, PaCO₂ 32 mmHg, PaO₂ 52 mm Hg, EB +3 (FIO₂: 21%). Una radiografía de tórax fue normal. El eco Doppler de miembros inferiores (MMII) no evidenció trombosis venosa profunda (TVP), el cintigramo V/Q pulmonar mostró alta probabilidad de embolismo pulmonar (TEP) con defecto de perfusión subsegmentario bilateral (Figura 1). La tomografía computada helicoidal (TACH) de tórax con protocolo para TEP fue negativa. Se

Correspondencia a: Dr. Pablo Young. Hospital Británico. Perdriel 74 (1280) Buenos Aires, Argentina. Tel: 5411 43096400. Fax: 5411 43043393. E mail: pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Figura 1. Cintigrama de ventilación/perfusión con el patrón típico de embolismo segmentario marginal. El tamaño de la imagen pulmonar por perfusión es menor que la ventilación por oclusión vascular periférica (flechas).



realizó un ecocardiograma 2D que mostró ventrículo derecho (VD) límite superior normal, función sistólica del ventrículo izquierdo (FSVI) conservada, insuficiencia tricuspídea (IT) moderada con presión sistólica pulmonar (PSAP) de 63 mmHg y la arteriografía pulmonar fue normal. El catéter de Swan Ganz mostró presión arterial pulmonar (PAP) de 59/25 mmHg, presión media pulmonar (PMAP) de 35 mmHg, resistencia vascular pulmonar (RVP): 400 dinas x seg x cm⁻⁵ y el frotis de sangre venosa mixta enclavada fue negativo para células neoplásicas. Ante la persistencia de los síntomas y la tricitemia marcada se realizó punción de médula ósea donde se observa una médula hipocelular y acúmulos celulares atípicos tipo "colgajos" que corresponden a secundarismo tumoral por adenocarcinoma de origen mamario.

Caso 2. Varón de 70 años, con antecedentes de carcinoma indiferenciado de vejiga y adenocarcinoma de próstata tratado con cistoprostatectomía radical 2 años antes.

Cinco meses previos a su última internación por distensión abdominal y ascitis se efectuó una TACH de abdomen y pelvis que mostró extensa alteración de planos grasos mesentéricos con ganglios aumentados de tamaño. Líquido libre perihepático, periesplénico, interasas y en ambos espacios parietocólicos, adenopatías inguinales bilaterales con probable carcinomatosis peritoneal. Inició quimioterapia. Ingresó por disnea clase funcional III y dolor abdominal de 3 días de evolución. El laboratorio mostró glóbulos blancos de 6.300 x mm³, HTO 35%, troponina T 0,011 ng/ml (VN: <0,01), gases en sangre pH 7,50, PaO₂ 52 mmHg, PaCO₂ 26 mmHg, EB -2, SaO₂ 85,9% (FIO₂ 0,35). Eco Doppler de MMII sin TVP. La radiografía de

tórax fue normal. Se efectuó TACH de tórax con protocolo para TEP donde no se observan defectos de relleno hasta vasos de 4^a generación, sin adenopatías, una banda de hipoventilación basal izquierda y opacidades parenquimatosas en lóbulo inferior derecho con líneas subpleurales aisladas sin signos de linfangitis. Evolucionó con disnea clase funcional IV, taquipnea y cianosis. SaO₂: 91% con máscara con reservorio (FIO₂: 100%), mala mecánica respiratoria, por lo que fue intubado y conectado a asistencia respiratoria mecánica. Un ecocardiograma Doppler evidenció leve dilatación del VD, resto de las cavidades normales, insuficiencia tricuspídea moderada, hipertensión pulmonar sistólica de 78 mmHg. Se colocó catéter de Swan-Ganz que mostró PAP 48/20, PMAP 29 mmHg, PW: 8 mmHg, RVP 352 dinas x seg x cm⁻⁵. A las 16 horas de su ingreso el paciente fallece. La biopsia pulmonar *postmortem* mostró colgajos de células atípicas en el lecho vascular pulmonar compatibles con carcinoma (Figura 2).

DISCUSIÓN

La embolia tumoral es considerada una entidad clínica infrecuente, su incidencia en autopsias ha sido descrita entre 3% y 26%¹⁻³ de los pacientes con tumores sólidos, más frecuentemente de mama, estómago y pulmón, pero estudios retrospectivos mostraron que sólo 8% de la morbilidad o mortalidad se relacionó con esta patología³⁻⁶.

Otros tumores que han sido descritos como causantes de embolia tumoral pulmonar son, a saber: hígado, próstata, páncreas, ovario, vejiga, colorrectal, riñón, mesotelioma, tumor de Wilms¹.

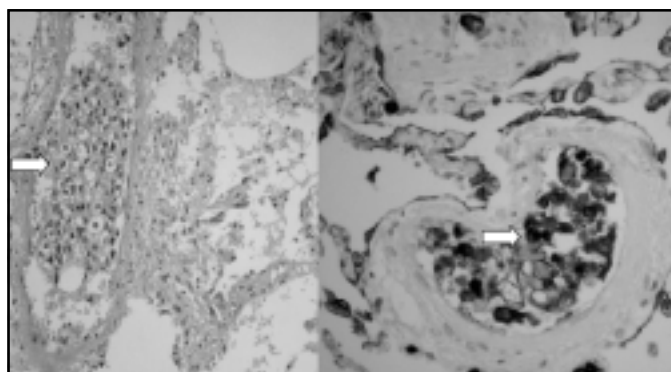


Figura 2. Biopsia pulmonar (*postmortem*). A la izquierda: vaso sanguíneo con grupo de células atípicas de estirpe epitelial junto con glóbulos rojos. Derecha: con mayor aumento (20 x) vaso con células con marcación positiva para citoqueratinas AE1- AE3.

La presentación clínica refleja la progresiva oclusión del lecho vascular pulmonar con disnea de evolución aguda o subaguda descrita entre 57% y 100% de los pacientes. Los mismos pueden presentar además tos, dolor abdominal o torácico como signos inespecíficos de sobrecarga derecha. Los signos físicos de insuficiencia cardiaca derecha sólo han sido reportados en 15% a 20% de los casos¹⁻³. La presencia de disnea en un paciente con cáncer en general orienta hacia existencia de infección, efecto colateral de drogas u otras manifestaciones del tumor primitivo⁷, pero dado el mecanismo fisiopatológico común y la frecuencia del mismo el tromboembolismo trombótico es el principal diagnóstico diferencial a tener en cuenta como ocurrió en nuestros dos enfermos.

La hipoxemia con radiología normal y un ecocardiograma que revela signos de hipertensión pulmonar o sobrecarga ventricular derecha hacen sospechar el tromboembolismo trombótico. Este es dos veces más frecuente en pacientes con cáncer, los cuales son además añosos, con comorbilidades, inmovilización y frecuentes estados de hipercoagulabilidad⁸. La negatividad de los estudios orientados a su búsqueda, como en nuestros casos, permiten dirigir el diagnóstico hacia otro tipo de embolismo.

La radiología permite descartar linfangitis y enfermedad intersticial, aunque pueden coexistir, en muchos casos. En la tomografía computada fue descrito un patrón inespecífico subsegmentario de dilatación arterial pulmonar en estos pacientes, aunque lo más frecuente, como observamos en nuestros pacientes es la ausencia de signos de enfermedad parenquimatosa pulmonar, linfática o vascular.

El cintigrama de ventilación-perfusión tiene una utilidad diagnóstica mayor como se ve en la primer paciente; aparecen defectos subsegmentarios periféricos múltiples de perfusión con ventilación normal con lo que se ha denominado modelo de contorno segmentario (*segmental contour pattern*) que ha sido descrito como específico de los pacientes con enfermedad microvascular aunque otras patologías como las vasculitis, las embolias sépticas y la hipertensión pulmonar primaria pueden darlo^{9,10}.

Sobre los pacientes con embolismo tumoral la arteriografía pulmonar no es sensible ni específica y en sólo 2 de 15 enfermos estudiados se demostró retraso e interrupción del flujo en arterias de tercero a quinto orden¹¹. La arteriografía pulmonar utilizada en el primer caso fue realizada dada la alta probabilidad clínica de embolia de la paciente y el hecho de carecer de tomógrafo *multislice* que incrementa las posibilidades del diagnóstico de embolia de pulmón trombótica en este grupo de pacientes.

El cateterismo derecho con colocación de catéter de Swan-Ganz nos ayudó a confirmar, cuantificar o descartar hipertensión pulmonar como ocurrió en nuestros pacientes, ambos con hipertensión leve (sobreestimada por la ecocardiografía) y permite la obtención de sangre capilar enclavada para su análisis citológico que ha sido descrita como útil para el diagnóstico de microembolismo tumoral y linfangitis carcinomatosa. Sobre este método los autores recomiendan tener en cuenta que en algunos casos la citología vascular puede "contaminarse" con células malignas procedentes del hígado si el catéter no está enclavado y algunos falsos positivos han sido reportados debido a la presencia abundante de megacariocitos que podían confundirse. Su

negatividad por supuesto no excluye la presencia de esta patología^{12,13}.

La biopsia transbronquial puede permitir el diagnóstico, pero la biopsia de pulmón a cielo abierto o por videotoroscopia es el método definitivo aunque la insuficiencia respiratoria y la inestabilidad hemodinámica limitan su utilización¹⁴.

Los patrones anatomopatológicos descritos son varios, a saber: 1) embolia tumoral con tromboendarteritis y anemia hemolítica microangiopática (probable en nuestra primer paciente); 2) embolia tumoral pura con manojos de células tumorales (nuestro segundo caso); 3) embolia tumoral con endarteritis fibroproliferativa; y 4) linfangitis con compresión arterial^{15,16}.

El diagnóstico fue en el primer caso de exclusión en una paciente con antecedentes de

cáncer de mama, hipertensión pulmonar leve, hipoxemia con ausencia de patología pulmonar radiológica, anemia hemolítica microangiopática, invasión de médula ósea por un tumor diseminado, cintigrama de alta probabilidad con patrón característico y arteriografía negativa, y confirmado por la biopsia *postmortem* en el segundo caso.

Como conclusión, el microembolismo tumoral es una complicación muy poco frecuente y diagnosticada *postmortem*. Debe ser sospechada en pacientes con antecedentes de cáncer y disnea aguda o subaguda con o sin hipertensión pulmonar o sospecha de embolia donde no se puede confirmar su origen trombótico. La suma de la sospecha clínica más un cintigrama pulmonar característico pueden orientar y el mismo si bien puede ser confirmado por citología vascular o biopsia de pulmón, su diagnóstico a veces es sólo de exclusión.

REFERENCIAS

1. ROBERTS KE, HAMELE-BENA D, SAQI A, STEIN CA, COLE RP. Pulmonary tumor embolism: A review of the literature. *Am J Med* 2003; 115: 228-32.
2. SEPPALA N, CALA A, KLEBE S. Unusual presentation of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with no detectable primary tumor. *J Postgrad Med* 2009; 55: 38-40.
3. WINTERBAUER RH, ELFENBEIN IB, BALL WC Jr. Incidence and clinical significance of tumor embolization to the lung. *Am J Med* 1968; 45: 271-80.
4. MARINI JJ, BILNOSKI W, HUSEBY JS. Acute cor pulmonale resulting from tumor microembolism. *West J Med* 1980; 132: 77-88.
5. KRIDEL R, MYIT S, PACHE JC, GASPOZ JM. Pulmonary tumor embolism: a rare cause of acute right heart failure with elevated D-dimers. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1482-3.
6. KEENAN NG, NICHOLSON AG, OLDERSHAW PJ. Fatal Acute pulmonary hypertension caused by pulmonary tumour thrombotic microangiopathy. *Int J Cardiol* 2008; 124: 11-3.
7. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 19-1995), *N Engl J Med* 1995; 332: 1700-07.
8. PIAZZA G, GOLDBABER SZ. Acute Pulmonary Embolism Part I: Epidemiology and Diagnosis. *Circulation* 2006; 114: e28-e32.
9. MOORES LK, BURRELL LM, MORSE RW, BELGRAVE CH, BALINGIT AG. Diffuse tumor microembolism a rare cause of a high-probability perfusion scan. *Chest* 1997; 111: 1122-5.
10. CRANE R, RUDD TG, DAIL D. Tumor microembolism: pulmonary perfusion pattern. *J Nucl Med* 1984; 25: 877-80.
11. SCHRINER RW, RYU JH, EDWARDS WD. Microscopic pulmonary tumor embolism causing subacute cor pulmonale: a difficult antemortem diagnosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 143-8.
12. MASON RG, RUGGIERI J. Pulmonary microvascular cytology. A new diagnostic application of the pulmonary artery catheter. *Chest* 1985; 88: 908-14.
13. BABAR SI, SOBONYA RE, SNYDER LS. Pulmonary microvascular cytology for the diagnosis of pulmonary tumor embolism. *West J Med* 1998; 168: 47-50.
14. NAKAMURA H, ADACHI H, SUDOH A, YAGYU H, KISHI K, OH-ISHI S ET AL. Subacute cor pulmonale due to tumor embolism. *Intern Med* 2004; 43: 420-3.
15. VON HERBAY A, ILLES A, WALDHERR R, OTTO HF. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 1990; 66: 587-92.
16. PINCKARD JK, WICK MR. Tumor-related thrombotic pulmonary microangiopathy: Review of pathologic findings and pathophysiologic mechanisms. *Ann Diagn Pathol* 2000; 4: 154-7.