

## Endocarditis Marántica y Adenocarcinoma de Sitio Primario Desconocido

Luis Alberto Schlittler, Viviane Weiller Dallagasperina, Claudia Schavinski, Ana Paula Baggio, Nicolás Silva Lazaretti, Rodrigo Ughini Villaroel

Hospital da Cidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS - Brasil

La endocarditis trombótica no bacteriana se caracteriza por el depósito de trombos de fibrina en las válvulas cardíacas normales o degeneradas en ausencia de gérmenes. La patología se relaciona con estados inflamatorios crónicos, con una mayor incidencia de fenómenos embólicos cuando comparada a endocarditis infecciosa. Los autores refieren el caso de un paciente varón, de 63 años con adenocarcinoma de sitio primario desconocido y la embolia sistémica.

### Introducción

En 1865, Trousseau ha expuesto la asociación entre cáncer y tromboembolismo<sup>1</sup>. En 1988, Ziegler ha descrito la endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) como deposición de trombos y fibrina sobre valvas cardíacas. Estudios posteriores identificaron la relación entre ETNB y los estados inflamatorios crónicos, incluyendo malignidades, septicemia y quemaduras extensas<sup>2</sup>.

Los altos niveles de factor de necrosis tumoral y la interleuquina-1, presente en el cáncer, puede causar daño en el endotelio de la válvula y la formación de trombos<sup>3</sup>.

La incidencia de eventos embólicos es mayor que la observada en endocarditis infecciosa<sup>2</sup>. Además de esto, el cuadro clínico es resultante del sitio de embolia, y es inhabitual el hallazgo de un nuevo soplo cardíaco.

El diagnóstico se realiza por la visualización de una vegetación endocárdica asociada con la ausencia de gérmenes en la sangre<sup>2</sup>.

El manejo de la ETNB consiste en el tratamiento de la malignidad subyacente asociado con la anticoagulación sistémica<sup>4</sup>.

Los autores relatan el caso de un paciente con adenocarcinoma de sitio primario desconocido que desarrolló

### Palabras clave

Endocarditis, embolia y trombosis, accidente cerebrovascular, adenocarcinoma, páncreas.

síntomas neurológicos asociados a la embolia periférica. En la evaluación del origen de los émbolos, se diagnosticó ETNB.

### Caso clínico

Paciente varón de 63 años, refirió dolor epigástrico en aprieto desde hace seis meses, agravada hacia cuatro días, acompañada de náuseas, vómitos y pérdida de peso de diez kilos en los últimos dos meses. El paciente era alcohólico y realizó una cirugía para la implantación de prótesis total de cadera hacía tres meses, sin interurrencias.

Al examen, se presentaba en buen estado general, lúcido, afebril, ictérico +/4+, extremidades bien perfundidas. Examen abdominal: Espacio de traube ocupado, borde hepático palpable en la región epigástrica, cinco centímetros por debajo del reborde costal derecho, con consistencia endurecida y dolorosa, el bazo no era palpable. En el examen cardíaco: Ictus palpable en 5º espacio intercostal, línea hemiclavicular, 1,5 cm, ruidos fonéticamente normales, ritmo regular en dos tiempos, sin soplos. Demás sistemas sin cambios.

**Laboratorio** - Hemoglobina 11,9 g/dl, hematocrito 37,1%, VCM 84,13fL; CHCM 32.08; plaquetas 500.000/mm<sup>3</sup>; leucocitos totales 15200/mm<sup>3</sup> con 35% de neutrófilos 1% de bastones; Proteína C reactiva < 7; sedimento urinario: bilirrubina (+); gamma glutamil transferase 128U/l, fosfatase alcalina 145 U/l, bilirrubina total 0,91mg%; bilirrubina directa 0,58 mg%, deshidrogenasa láctica 719 U/l; demás exámenes laboratoriales sin cambios.

**Ultrasonido de abdomen** - lesión expansiva en el lóbulo hepático izquierdo, hipoeoicoide, heterogénea, con 12,3 cm de su mayor diámetro. Demás órganos con apariencia normal.

**Tomografía computarizada (TC) de abdomen total** - Ascitis de pequeño volumen, formación expansiva macrolobulada, de límites imprecisos en el lóbulo hepático izquierdo, implicando los segmentos II, III y IV, que se halla hipodensa, siendo impregnada de modo heterogéneo por el contraste. Lóbulo derecho con disminución del volumen, contornos dentados y densidad parenquimatosa heterogénea, además de múltiples pequeñas áreas hipodensas, esparcidas en el parénquima. Trombo intraluminal que se extiende desde la vena femoral derecha de la vena cava inferior. Demás estructuras sin cambios.

Se instituyó anticoagulación completa con heparina no fraccionada asociados con warfarina.

**Biopsia hepática** - Parénquima hepático infiltrado por tejido neoplásico, constituido por acinos glandulares, revestidos por células cúbicas y cilíndricas, con células en anillo de sello. En

Correspondencia: Viviane Weiller Dallagasperina •

Av. Aspirante Jenner 987 - Lucas Araújo - 99074-360 - Passo Fundo, RS - Brasil

E-mail: vividallagasperina@hotmail.com, vividallagasperina@bol.com.br

Artículo recibido el 18/07/09; revisado recibido el 09/12/09;

aceptado el 24/02/10.

el análisis inmunohistoquímico mostró reactividad para el anti-CK7 y anti-CEA. No hubo positividad para anti-CK20, anti-CDX2, anti-TTF1, anti-CA19.9 y anti-Heppar. Se concluye de tratar de adenocarcinoma de sitio primario desconocido.

En el tercer día de internación el paciente pasó a presentar desorientación y agresividad alternadas con períodos de lucidez.

**TC de cráneo** - lesiones hipodensas difusas, sin realce por el contraste, ubicadas en la sustancia blanca adyacentes a los cuernos de los ventrículos laterales, la reducción del volumen encefálico global.

En el cuadragésimo día de internación el paciente desarrolló cianosis tanto en la porción distal del miembro inferior derecho, como en los dedos de su mano derecha, con un descenso de la temperatura local. (Figura 1) Debido a la ocurrencia de este cuadro en presencia de la anticoagulación completa, el tratamiento se mantuvo.

Se realizó un Ecocardiograma Doppler transtorácico uni y bidimensional, que evidenció válvula aórtica engrosada con estructura ecogénica móvil, de 11 mm, compatible con vegetación, importante flujo regurgitante en esta válvula, regurgitación mitral leve, disfunción diastólica ventricular izquierda patrón restrictiva y dilatación de cámaras cardíacas. (Figura 2).

Después del ecocardiograma, se estableció el tratamiento con gentamicina y ampicilina. Se llevó a cabo seis muestras de sangre para hemocultivos automatizados con el aparato de Bactec, en diferentes sitios. No hubo desarrollo de los gérmenes en cinco días de cultivo.

El paciente no presentó mejora con la antibioticoterapia, y habiendo presentado necrosis de las extremidades, concomitante al desarrollo de falla ventilatoria, que evolucionó de ese modo a la muerte.

## Discusión

La endocarditis trombótica no bacteriana, anteriormente nombrada endocarditis marántica, es caracterizada por la deposición de trombos en válvulas cardíacas y ausencia de bacterias viables en la corriente sanguínea<sup>2</sup>.



Fig. 1 - Necrosis en el extremo del Miembro Inferior Derecho.

La incidencia es desconocida. Una serie de autopsias revelaron 10 casos en 1.640 adultos, prevalencia de 1,25% en los pacientes con cáncer y un 0,2% en la población general. En los pacientes con adenocarcinoma, principalmente adenocarcinoma de páncreas, se observó una prevalencia mayor<sup>4</sup>. Autores refieren que las malignidades más asociadas con ETNB son los tumores de pulmón, páncreas, estómago y adenocarcinoma de sitio primario desconocido<sup>2</sup>.

La ETNB es más común entre la cuarta y octava década de vida y no hay predilección por género. La incidencia de embolia sistémica varía del 14% al 91%<sup>4,5</sup>.

Los sitios más frecuentes de embolia arterial son el bazo, el riñón y la extremidad, pero los tipos de embolia cerebral y coronaria alerta para su diagnóstico, debido a una mayor morbilidad y mortalidad que causan. Por otra parte, el déficit neurológicos súbito focal es la manifestación clínica más común<sup>2</sup>.

Cuando está presente, los soplos cardíacos son sistólicos y con mayor intensidad en el borde esternal izquierdo<sup>2</sup>.

Hay embolia pulmonar en el 50% de los casos, pero todos se observaron en pacientes con neoplasias avanzadas y trombofilia concomitante a la ETNB<sup>6</sup>.

La ecocardiografía transesofágica es el método más sensible para el diagnóstico de vegetaciones<sup>6</sup>.

Las válvulas más afectadas en orden descendente son: válvula aórtica, válvula mitral y afectación simultánea de la válvula aórtica y mitral. Las vegetaciones están ubicadas en la superficie de coaptación de las hojas, en la porción atrial de las válvulas mitral y tricúspide y en la porción ventricular de las válvulas aórtica y pulmonar, por lo general sin perjudicar la función valvular<sup>2,4</sup>.

Algunos estudios sugieren la sinergia entre la lesión de la válvula, y la trombocitosis y la actividad de los factores de coagulación. Análisis genéticas evidenciaron que el oncogén MET ocasiona aumento de la actividad del inhibidor del factor activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y de los genes de la ciclooxigenasa 2 (cox 2), contribuyendo a la formación de trombos<sup>7</sup>.

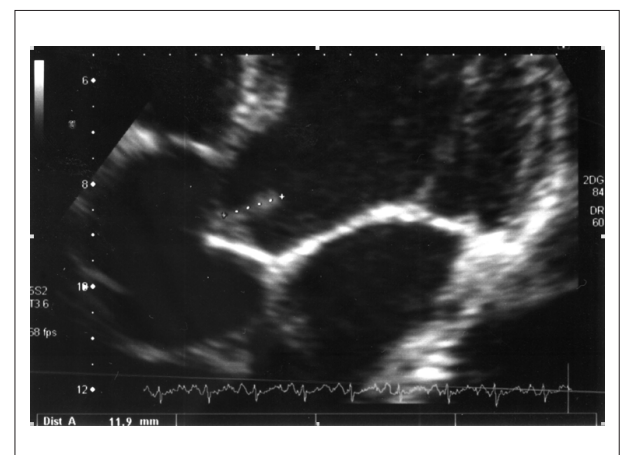


Fig. 2 - Ecocardiografía transtorácica muestra engrosamiento de la válvula aórtica con estructura ecogénica móvil, que mide 11 mm en el mayor de diámetro.

## Caso Clínico

La distinción entre endocarditis trombótica y infecciosa puede convertirse en un dilema diagnóstico. Las vegetaciones en la superficie de coaptación sin destrucción del tejido valvular y la afectación de la válvula en el sentido bilateral o solamente del lado derecho del corazón son muy altamente sugestivas de ETNB<sup>5,8</sup>. En la resonancia magnética por difusión es posible demostrar que pacientes con ETNB tienden a desarrollar múltiples infartos en el sistema nervioso central, ampliamente distribuidos, mientras que lesiones únicas o infartos focales son más característicos de la endocarditis infecciosa<sup>2,5,8,9</sup>. En el presente caso, aunque sin comprobación histopatológica, la ausencia de fiebre, la negatividad persistente de las hemocultivos y la ausencia de mejora clínica con la antibioticoterapia sugieren evidencias fuertes de ETNB.

Los pacientes de cáncer que desarrollan síntomas neurológicos deben ser evaluados, y el examen de resonancia magnética nuclear es el examen con la mayor sensibilidad para el diagnóstico de metástasis y accidentes vasculares encefálicos. Además de ello, la resonancia magnética por difusión es capaz de diferenciar si el origen del émbolo está ligado a la endocarditis bacteriana o a la ETNB<sup>9</sup>.

El manejo de la ETNB consiste en el tratamiento de la malignidad subyacente y la anticoagulación sistémica<sup>4</sup>. El anticoagulante más eficaz es la heparina no fraccionada, con la reducción de la recurrencia de tromboembolismo cuando se utiliza en un continuo<sup>10</sup>. Fenómeno tromboembólicos recurrentes se observaron con el uso de antagonistas de la vitamina K, sin embargo esta asociación necesita de mayores estudios para la confirmación<sup>2</sup>.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

### Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

## Referencias

1. Trousseau A. Clinique medicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. 2nd Ed. Paris: Ballière; 1865. p. 654-712.
2. Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *The Oncologist*. 2007; 12: 518-23.
3. Nakanishi K, Tajima F, Nakata Y, Osada H, Ogata K, Kawai T, et al. Tissue factor is associated with the nonbacterial thrombotic endocarditis induced by a hypobaric hypoxic environment in rats. *Virchows Arch*. 1998; 433: 375-9.
4. Gonzalez Quintela A, Candela MJ, Vidal C, Román J, Aramburo P. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients. *Acta Cardiol*. 1991; 46: 1-9.
5. Amaral C, Santos EH, Azevedo LCP, Azevedo LAP, Pimenta J. Endocardite trombótica não-bacteriana. *Arq Bras Cardiol*. 1997; 68 (5): 373-5.
6. Joffe II, Jacobs LE, Owen AN, Ioli A, Kotler MN. Noninfective valvular masses: review of the literature with emphasis on imaging techniques and management. *Am Heart J*. 1996; 131: 1175-83.
7. Boccaccio C, Sabatino G, Medico E, Girolami F, Follenzi A, Reato G, et al. The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis. *Nature*. 2005; 434: 396-400.
8. Borowski A, Ghodsizad A, Cohnen M, Gams E. Recurrent embolism in the course of marantic endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79: 2145-7.
9. Singhal AB, Topcuoglu MA, Buonanno FS. Acute ischemic stroke patterns in infective and nonbacterial thrombotic endocarditis: a diffusionweighted magnetic resonance imaging study. *Stroke*. 2002; 33: 1267-73.
10. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease—native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126: 457S-482S.