

Endocardite Marântica e Adenocarcinoma de Sítio Primário Oculto

Marantic Endocarditis and Adenocarcinoma of Unknown Primary Site

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

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

A endocardite trombótica não bacteriana é caracterizada pela deposição de trombos e fibrina sobre valvas cardíacas normais ou degeneradas na ausência de germes. A patologia está relacionada a estados inflamatórios crônicos, com maior incidência de fenômenos embólicos quando comparada à endocardite infecciosa. Os autores relatam o caso de um paciente masculino, 63 anos, com adenocarcinoma de sítio primário oculto e embolia sistêmica.

Nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) is a disease characterized by deposition of thrombi and fibrin on normal or degenerated cardiac valves in the absence of microorganisms. This condition is more commonly seen in chronic inflammatory states, and is associated with higher incidence of thromboembolic events than infective endocarditis. We report the case of a 63-year old male patient with adenocarcinoma of unknown primary site and systemic embolism.

Introdução

Em 1865, Trousseau expôs a associação entre câncer e tromboembolismo¹. Em 1988, Ziegler descreveu a endocardite trombótica não bacteriana (ETNB) como deposição de trombos e fibrina sobre valvas cardíacas. Estudos posteriores identificaram a relação entre ETNB e estados inflamatórios crônicos, incluindo malignidades, septicemia e queimaduras extensas².

Os níveis elevados do fator de necrose tumoral e interleucina 1, presentes no câncer, podem causar dano ao endotélio valvar e formação de trombos³.

A incidência de fenômenos embólicos é maior que a observada na endocardite infecciosa². Além disso, o quadro clínico é decorrente do sítio de embolia, sendo incomum o achado de um novo sopro cardíaco.

O diagnóstico é constituído pela visibilização de uma vegetação endocárdica associada à ausência de germes viáveis no sangue².

O manejo da ETNB consiste no tratamento da malignidade subjacente associado à anticoagulação sistêmica⁴.

Os autores relatam o caso de um paciente com adenocarcinoma de sítio primário oculto que desenvolveu sintomas neurológicos associados à embolia periférica. Na avaliação da origem dos êmbolos, diagnosticou-se ETNB.

Palavras-chave

Endocardite, embolia e trombose, acidente cerebral vascular, adenocarcinoma, pâncreas.

Relato do caso

Paciente masculino, 63 anos, relatou dor epigástrica em aperto há seis meses, exacerbada há quatro dias, acompanhada de náuseas, vômitos e emagrecimento de dez quilos nos últimos dois meses. O paciente era alcolista e realizou cirurgia para implantação de prótese total de quadril há três meses sem intercorrências.

Ao exame, apresentava-se em bom estado geral, lúcido, afebril, icterico +/4+, extremidades bem perfundidas. Exame abdominal: espaço de traube ocupado, borda hepática palpável na região epigástrica, cinco centímetros abaixo do rebordo costal direito, com consistência endurecida e dolorosa, baço não palpável. Ao exame cardíaco: Ictus palpável no 5º espaço intercostal, linha hemiclavicular, 1,5 cm, bulhas normofonéticas, ritmo regular em dois tempos, sem sopros. Demais sistemas sem alterações.

Laboratório - Hemoglobina 11,9 g/dl; hematócrito 37,1%; VCM 84,13fL; CHCM 32,08; plaquetas 500.000/mm³; leucócitos totais 15200/mm³ com 35% de neutrófilos 1% de bastões; Proteína C reativa < 7; sedimento urinário: bilirrubina (+); gama glutamil transferase 128U/l; fosfatase alcalina 145 U/l; bilirrubina total 0,91 mg%; bilirrubina direta 0,58 mg%; desidrogenase láctica 719 U/l; demais exames laboratoriais sem alterações.

Ultrassonografia de abdome - lesão expansiva no lobo hepático esquerdo, hipoeicoide, heterogênea, com 12,3 cm no seu maior diâmetro. Demais órgãos com aspecto normal.

Tomografia computadorizada (TC) de abdome total - Ascite de pequeno volume, formação expansiva macrolobulada, de limites imprecisos no lobo hepático esquerdo, envolvendo os segmentos II, III e IV, a qual apresenta-se hipodensa, impregnando-se heterogeneamente pelo contraste. Lobo hepático direito com volume diminuído, contornos bocelados e densidade parenquimatosa heterogênea, além de múltiplas pequenas áreas hipodensas, esparsas no parênquima. Trombo

Correspondência: Viviane Weiller Dallagasperina •

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

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

Artigo recebido em 18/07/09; revisado recebido em 09/12/09;

aceito em 24/02/10.

intraluminal estendendo-se da veia femoral direita até a veia cava inferior. Demais estruturas sem alterações.

Foi instituída anticoagulação plena com heparina não fracionada associada à varfarina.

Biópsia hepática - parênquima hepático infiltrado por tecido neoplásico, constituído por ácinos glandulares, revestidos por células cúbicas e cilíndricas, com células em anel de sinete. Na análise imuno-histoquímica apresentou reatividade para anti-CK7 e anti-CEA. Não houve positividade para anti-CK20, anti-CDX2, anti-TTF1, anti-CA19.9 e anti-Heppar. Conclui-se tratar de adenocarcinoma de sítio primário oculto.

No terceiro dia de internação o paciente passou a apresentar desorientação e agressividade alternados com períodos de lucidez.

TC de crânio - lesões hipodensas difusas, sem realce pelo contraste, localizadas na substância branca, adjacentes aos cornos dos ventrículos laterais, redução volumétrica encefálica global.

No quadragésimo dia de internação o paciente desenvolveu cianose tanto na porção distal do membro inferior direito, quanto nos dedos da mão direita, com diminuição da temperatura local (Figura 1). Devido à ocorrência deste quadro na vigência de anticoagulação plena, o tratamento foi mantido.

Foi realizado Doppler-ecocardiograma transtorácico uni e bidimensional, que evidenciou valva aórtica espessada com estrutura ecogênica móvel, de 11 mm, compatível com vegetação, importante fluxo regurgitante nesta valva, regurgitação mitral leve, disfunção ventricular esquerda segmentar de grau moderado; o paciente apresentou também disfunção diastólica ventricular esquerda padrão restritivo e dilatação de câmaras cardíacas (Figura 2).

Após o ecocardiograma, instituiu-se tratamento com gentamicina e ampicilina. Foram realizadas seis coletas de sangue para hemocultura automatizada com o aparelho Bactec, em sítios diferentes. Não houve desenvolvimento de germes em cinco dias de cultura.

O paciente não apresentou melhora com a antibioticoterapia, tendo apresentado necrose das extremidades, concomitante

ao desenvolvimento de falência ventilatória, e evoluindo, assim, para óbito.

Discussão

A endocardite trombótica não bacteriana, anteriormente nomeada endocardite marântica, é caracterizada pela deposição de trombos em valvas cardíacas e ausência de bactérias viáveis na corrente sanguínea².

A incidência é desconhecida. Uma série de autópsias revelou 10 casos em 1.640 adultos, prevalência de 1,25% nos pacientes com câncer e 0,2% na população geral. Pacientes com adenocarcinoma, principalmente adenocarcinoma de pâncreas, tiveram uma prevalência maior⁴. Autores relatam que as malignidades mais associadas com ETNB são os tumores de pulmão, pâncreas, estômago e adenocarcinoma de sítio primário desconhecido².

A ETNB é mais comum entre a quarta e oitava décadas de vida e não há predileção por gênero. A incidência de embolia sistêmica varia de 14% a 91%^{4,5}.

Os sítios mais frequentes de embolia arterial são o baço, o rim e extremidades, porém, embolia cerebral e coronariana alertam para o seu diagnóstico, devido à maior morbidade e mortalidade que causam. Além disso o déficit neurológico súbito e focal é a manifestação clínica mais comum².

Quando presentes, sopros cardíacos são sistólicos e com maior intensidade na borda esternal esquerda².

Há embolia pulmonar em 50% dos casos, porém todos foram observados em pacientes com neoplasias avançadas e trombofilia sistêmica concomitante à ETNB⁶.

Ecocardiografia transesofágica é o método mais sensível para o diagnóstico de vegetações⁶.

As valvas mais afetadas em ordem decrescente são: valva aórtica, valva mitral e o acometimento simultâneo da valva aórtica e mitral. As vegetações localizam-se na superfície de coaptação dos folhetos, na face atrial das valvas mitral e tricúspide e na face ventricular das valvas aórtica e pulmonar, em geral sem prejudicar a função valvar^{2,4}.

Alguns estudos sugerem sinergia entre a lesão valvar, trombotose e atividade dos fatores de coagulação². Análises



Fig. 1 - Necrose na extremidade do membro inferior direito.

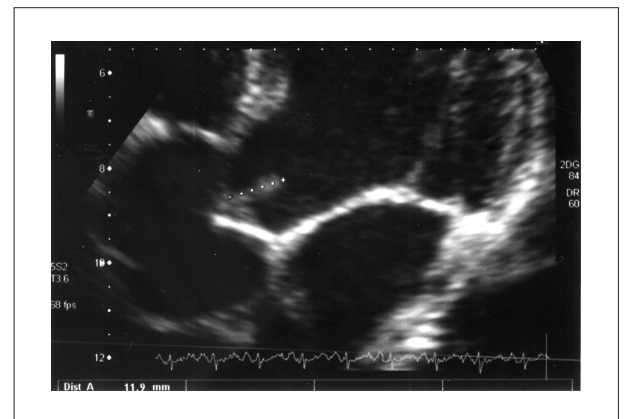


Fig. 2 - Ecocardiografia transtorácica evidência espessamento em valva aórtica com estrutura ecogênica móvel, medindo 11 mm no maior diâmetro.

Relato de Caso

genéticas evidenciaram que o oncogene MET causa aumento da atividade do inibidor do fator ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) e dos genes da cicloxigenase 2 (cox 2), contribuindo para a formação de trombos⁷.

A distinção entre endocardite trombótica e infecciosa pode tornar-se um dilema diagnóstico. Vegetações na superfície de coaptação sem destruição do tecido valvar e o acometimento de valvas em sentido bilateral ou apenas do lado direito do coração são altamente sugestivos de ETNB^{3,8}. Na ressonância magnética por difusão é possível demonstrar que pacientes com ETNB tendem a desenvolver múltiplos infartos no sistema nervoso central, amplamente distribuídos, enquanto lesões únicas ou infartos focais são mais característicos da endocardite infecciosa^{2,5,8,9}. No presente caso, embora sem comprovação histopatológica, a ausência de febre, a negatividade persistente das hemoculturas e a ausência de melhora clínica com a antibioticoterapia sugerem evidências fortes de ETNB.

Pacientes com câncer que desenvolvem sintomas neurológicos devem ser avaliados, sendo a ressonância magnética nuclear o exame com maior sensibilidade para o diagnóstico de metástases e acidentes vasculares encefálicos.

Além disso, a ressonância magnética por difusão é capaz de diferenciar se a origem do êmbolo está ligada à endocardite bacteriana ou à ETNB⁹.

O manejo da ETNB consiste no tratamento da malignidade subjacente e anticoagulação sistêmica. O anticoagulante mais efetivo é a heparina não fracionada, com redução da recorrência de tromboembolismo quando usada de forma contínua¹⁰. Fenômenos tromboembólicos recorrentes foram observados com o uso de antagonistas da vitamina K, mas essa associação necessita de maiores estudos para confirmação².

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Trousseau A. Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. 2nd Ed. Paris: Balliere; 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 G, 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.