

Hipercoagulabilidade paraneoplásica – caso clínico de evolução rapidamente fatal

Paraneoplastic Hypercoagulability – a clinical case with a rapid fatal evolution

Emília Leite*, Ana Mendes**, Emília Oliveira***, Carlos Ferreira[§], J Meneses Santos^{§§}

Resumo

Os A.A. apresentam um caso de hipercoagulabilidade paraneoplásica, com comportamento clínico diverso, de evolução rapidamente fatal e só claramente identificado em autópsia. Fazem algumas considerações teóricas gerais sobre os mecanismos fisiopatológicos eventualmente implicados na gênese deste tipo de distúrbio paraneoplásico, sobre as suas possíveis expressões clínicas e sobre algumas propostas terapêuticas.

Palavras chave: Hipercoagulabilidade paraneoplásica, coagulação intravascular disseminada, endocardite trombótica não bacteriana, trombose, embolia

Abstract

The authors present a case of paraneoplastic hypercoagulability that occurred as the first manifestation of neoplasia. A variable and rapidly fatal clinical course occurred and the neoplasia was only clearly identified at autopsy. The article includes some general theoretical considerations on the physiopathological mechanisms possibly involved in the origin of this type of paraneoplastic disorder, its possible clinical manifestations and on some therapeutic proposals..

Key words: Paraneoplastic hypercoagulability, disseminated intravascular coagulation,

non-bacterial thrombotic endocarditis, thrombosis, embolism.

Introdução

A hipercoagulabilidade paraneoplásica causa diversas manifestações clínicas com importante morbidade e mortalidade. Múltiplos mecanismos fisiopatológicos são actualmente reconhecidos como podendo estar implicados na sua gênese.

Caso clínico

Uma doente de 53 anos de idade é internada no Hospital de Santa Maria por diminuição súbita da força dos membros esquerdos, ocorrida poucas horas antes da sua admissão hospitalar. Não refere factores de risco cardiovascular. Está vigil e colaborante, sendo bom o estado geral e de nutrição. Está corada, anictérica e hidratada. A tensão arterial é de 145/75mmHg, o pulso radial de 106 pulsações/minuto, regular e rítmico, a frequência respiratória de 16 ciclos/minuto e a temperatura axilar de 36,8 °C. Observa-se paresia facial inferior esquerda, sendo normal o restante exame objectivo da cabeça. O pescoço não tem alterações, sendo de referir que os pulsos carotídeos são amplos e sem frêmitos e, ao nível deles, não se auscultam sopros. A observação do tórax é também normal, sendo de mencionar um choque da ponta no 5º espaço intercostal esquerdo, na linha médio-clavicular, ausência de frêmitos e auscultação cardíaca sem extra-sons, atritos pericárdicos ou sopros. A observação do abdómen também não revela alterações, não se palpando massas ou organomegalias e não se identificando sinais de ascite. Tem paresia dos membros esquerdos de grau 3, diminuição dos reflexos osteotendinosos nesses membros e reflexo cutâneo plantar indiferente, à esquerda. Não tem outras alterações no exame objectivo dos membros. A hemoglobina é de 12,3g/dl, os glóbulos brancos(GB) de 13.8x10⁹/l com 78% de neutrófilos(N), as plaquetas de 235x10⁹/l, o tempo de protrombina(TP) de 13,3/12segundos e o tempo de tromboplastina parcial activado(TTPa) de 26/27segundos (*Quadro I*). A AST é de 64U/L [valor de referência(VR)<21], a ALT de 87U/L (VR<22) e a LDH de 471U/L (VR<280). A radiografia do tórax em PA, o ECG convencional e a tomografia axial computadorizada crânio-encefálica(TAC-CE) não revelam alterações. No entanto, passadas 24 horas, este último exame revela lesão hipodensa fronto-opercular direita. Inicia, então, terapêutica anti-agregante plaquetária com 250mg por dia de ácido acetilsalicílico. Ao quarto dia de internamento, o quadro neurológico modifica-se. Observa-se agitação psicomotora alternando com sonolência, ausência de discurso espontâneo, incumprimento de ordens simples, não havendo, no entanto, agravamento do défice motor ou presença de sinais meníngeos ou de hipertensão intracraniana. A AST sobe para 112U/l, a ALT para 88U/l e a LDH

*Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna

**Médica do Internato Complementar de Imuno-Alergologia

***Consultor de Anatomia Patológica

[§]Chefe de Serviço de Medicina Interna

^{§§}Consultor de Medicina Interna

Serviço de Medicina 3 e Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 20/02/03

Quadro I – Hipercoagulabilidade paraneoplásica (um caso): Evolução dos parâmetros da coagulação

Internamento	Plaquetas	TTPa	TTPa	Fibrinogênio	PDFs
1º dia	235 x 109/l	26/27 s	26/27 s	—	—
5º dia	121 x 109/l	40.4/27 s	40.4/27 s	142 mg/dL (VR 200-400)	Positivos
6º dia	88 x 109/l	39.6/27 s	39.6/27 s	—	—

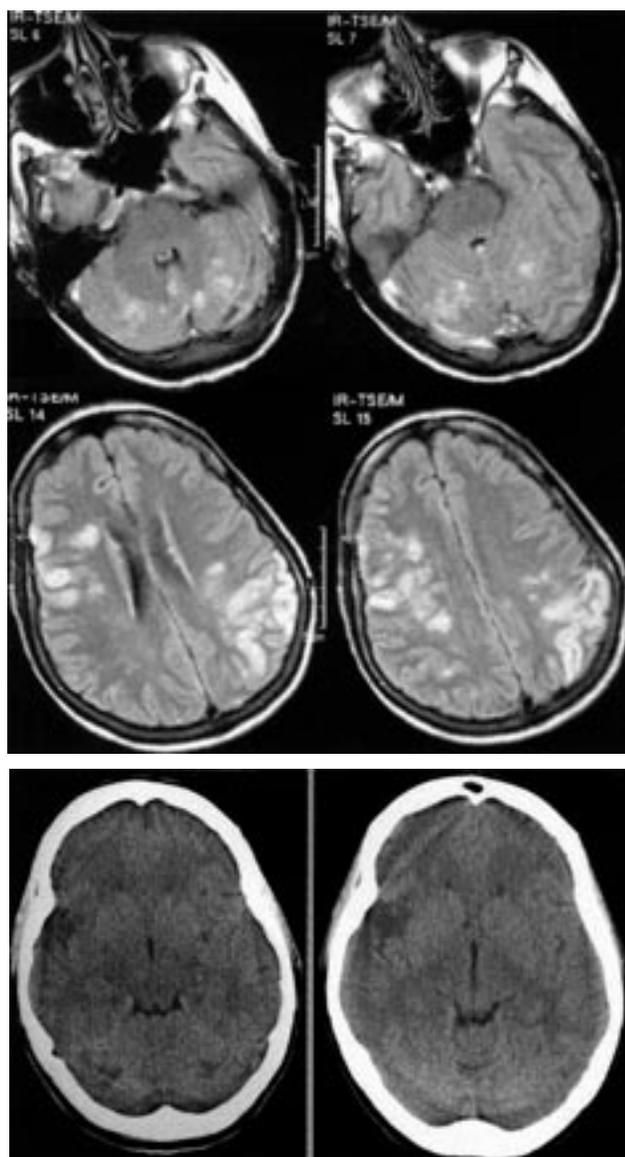


Fig. 1 – Ressonância Magnética Nuclear Crânio-Encefálica: hipodensidades giriformes cerebelosas e nas regiões cortico-subcorticais cerebrais.

para 953U/l. A fosfatase alcalina é de 703U/l (VR<90), a γ GT de 106U/l (VR<24) e a bilirrubina total de 1,52mg/dl. A repetição da TAC-CE, para além da imagem atrás referida, mostra hipodensidades cerebelosas bilaterais. Passadas

Quadro II – Hipercoagulabilidade paraneoplásica (um caso): Investigação laboratorial no contexto da trombofilia

Colesterol Total	4 mmol/l
HDL	1.2 mmol/l
Triglicerídeos	2.0 mmol/l
Homocisteína	7 μ mol/l (VR 5-15)
Anticoagulante lúpico	Fracamente positivo
Anticorpos anticardiolipina	Negativos
Proteína S	60% (VR 50-120)
Proteína C	40% (VR 70-130)
Anti-trombina III	90 % (VR 80-120)
Resistência Proteína C activada	2.61 (índice APCR-V dentro da normalidade)

24 horas, surgem sinais de descorticação cerebral e a temperatura axilar é de 38°C. Os GB são agora de $22,3 \times 10^9/l$ com 90,5% de N, as plaquetas de $121 \times 10^9/l$, o TP de 17,1/12 segundos e o TTPa de 40,4/27 segundos. O fibrinogênio é de 142mg/dl e os produtos de degradação do fibrinogênio e da fibrina(PDFs) são positivos (*Quadro I*). Os lípidos, a homocisteína, o anticoagulante lúpico, os anticorpos anticardiolipina, a proteína S, a antitrombina III e a resistência à proteína C activada estão em valores dentro da normalidade. A actividade da proteína C é, no entanto, inferior ao normal (*Quadro II*). A realização de uma ressonância magnética nuclear crânio-encefálica revela múltiplas hipodensidades giriformes bilaterais, quer nas regiões córtico-subcorticais cerebrais, quer no cerebelo (*Fig.1*). São consideradas de natureza isquémica ou compatíveis com encefalite viral. Perante a possibilidade de lesões isquémicas, admite-se que possam corresponder a múltiplos fenómenos embolígenos ou a um processo de vasculite. Considerada a hipótese de embolismo sistémico, a endocardite infecciosa ou a endocardite trombótica não bacteriana(ETNB) são as entidades inicialmente admitidas, sabendo-se que a ETNB é, frequentemente, um distúrbio paraneoplásico. Reconhece-se, por outro lado, que a elevação da LDH e dos valo-

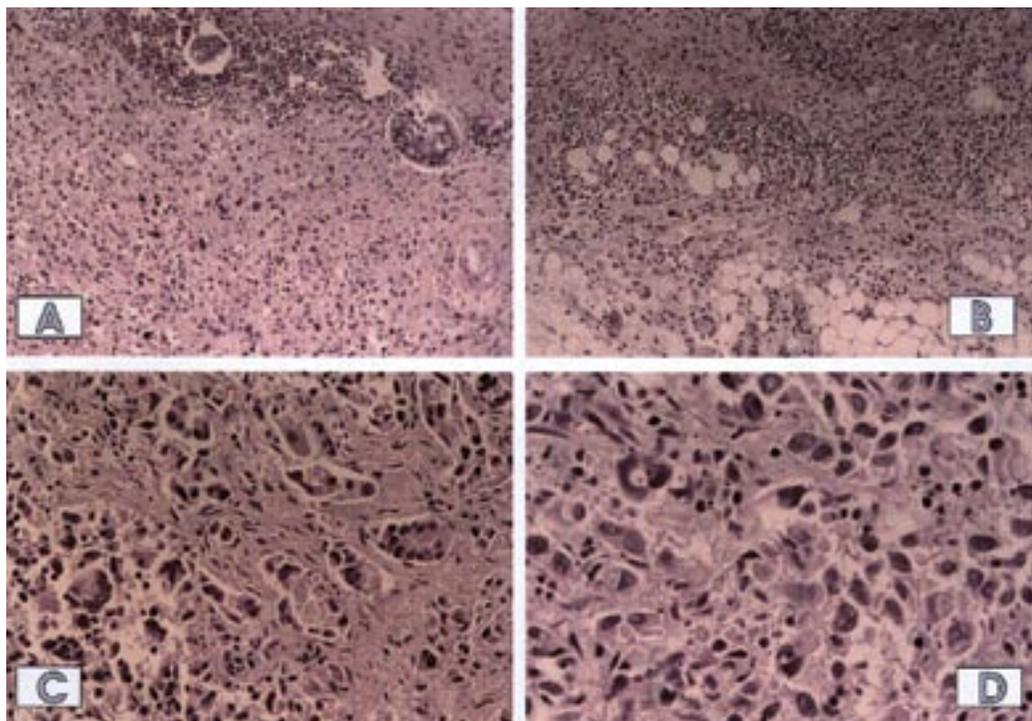


Fig. 2 – Adenocarcinoma pouco diferenciado do pâncreas:
 A – Hematoxilina-Eosina, x100; B – Hematoxilina-Eosina, x100;
 C – Hematoxilina-Eosina, x250; D – Hematoxilina-Eosina, x400

res das análises de função hepática, o prolongamento do TP e do TTPa, a descida do fibrinogénio e a elevação dos PDFs não são alterações laboratoriais habitualmente descritas nos quadros de encefalite viral. Efectuam-se, então, quatro hemoculturas em meio aeróbico, que são negativas, ecocardiograma transtorácico, que não revela alterações, nomeadamente vegetações ou trombos, e um triplex carotídeo e um Doppler transcraniano, que não mostram patologia relevante. Realiza-se punção lombar cujo líquido obtido tem os exames citológico e químico normais e os exames bacteriológicos, directo e cultural, negativos. Efectua-se também um electroencefalograma, que mostra lentificação difusa e generalizada da electrogénese e um foco lento fronto-central à direita. Não se consegue realizar imagiologia abdominal, ecocardiograma transesofágico, estudo imunológico e serologia para vírus com tropismo para o sistema nervoso central. Reconhece-se, ainda, que a normalidade citoquímica do líquido céfalo-raquidiano depõe contra o diagnóstico de encefalite viral. Inicia terapêutica empírica com ampicilina, (2g de 4/4h, e. v.), gentamicina (80mg de 8/8h, e. v.), vancomicina (1g de 12/12h, e. v.) e aciclovir (500mg de 8/8h, e. v.). Ao sexto dia de internamento entra em coma e a temperatura axilar atinge os 40°C. Observa-se taquipneia, diminuição do murmúrio vesicular na base do hemitórax direito e sinais compatíveis com isquemia aguda do pé direito. Os GB elevam-se para $26,4 \times 10^9/l$ com 89,1% de N, as plaquetas descem para $88,1 \times 10^9/l$, o TP prolonga-se para 20,1/12 segundos e o TTPa para 39,6/27 segundos (*Quadro I*). A AST é agora de 302U/l, a ALT de 274U/l e a LDH de 1974U/l. O PaO₂ é de 68 mmHg, o

PaCO₂ de 32,4 mmHg, a Sat. de O₂ de 94,7%, a HCO₃ de 22,6mmol/l e o pH de 7,46. A radiografia do tórax em PA mostra hipotransparência do ângulo costofrénico direito. Falece ao sétimo dia de internamento, tendo a autópsia revelado infiltração difusa do fígado, adenomegalias do hilo hepático, dois nódulos subpleurais, um nódulo pancreático na transição corpo-cauda, vegetações da válvula aórtica, focos de hemorragia e amolecimento nos lobos frontal e temporal direitos, enfartes renais e esplênicos e embolias e enfartes pulmonares. O estudo histopatológico das lesões hepáticas, ganglionares e nodulares atrás referidas revela adenocarcinoma do pâncreas pouco diferenciado (*Fig. 2 - A, B, C e D*).

Discussão

Os adenocarcinomas do pâncreas, ovário, pulmão e tubo digestivo, o melanoma e as neoplasias hematológicas são frequentemente responsáveis por fenómenos de hipercoagulabilidade. Estes resultam, provavelmente, da acção conjunta de diversos mecanismos, sendo de referir efeitos directos do tumor na coagulação, efeitos sobre esta provocados pelo estado inflamatório causado pelo tumor e efeitos sobre a coagulação causados por fenómenos de natureza auto-imune.

I-Dentro dos efeitos causados directamente pelo tumor poder-se-á referir¹

- a expressão de factor tecidular na superfície de células tumorais,
- a expressão de factor V na superfície destas células,
- a expressão por células tumorais de antigénios da classe

II do sistema HLA-DR,

- a produção tumoral do procoagulante A que activa directamente o factor X,
- a produção tumoral de mucinas que activam directamente este factor,
- a clivagem e a inactivação por células tumorais de anti-trombina III, conduzindo a um défice deste factor e
- o fornecimento por células tumorais de uma superfície fosfolipídica funcionando como co-factor da activação enzimática dos factores X e II.

II-Dentro dos efeitos provocados pelo estado inflamatório causado pelo tumor há a referir¹ as actividades endotelial e plaquetária desencadeadas pela resposta à interleucina-1 e ao factor de necrose tumoral produzidos por monocitos activados. Nessas actividades reconhece-se

1-a nível endotelial

- expressão aumentada das moléculas de adesão, do factor activador das plaquetas (FAP) e do factor tecidual,
- expressão diminuída da trombomodulina, com redução da activação da proteína C e aumento subsequente da produção de trombina e produção aumentada de factor de von Willebrand (FVW).

2- a nível das plaquetas

- hiperfunção destas causada pelo aumento do FAP e do FVW.

III-Dentro dos fenómenos auto-imunes há a referir² a presença de anticorpos anti-fosfolipídicos, particularmente de anticorpos anticardiolipina. Estes dirigem-se contra fosfolípidos plaquetários e endoteliais e inibem a activação da proteína C e a formação de prostaciclina a nível endotelial.

Os quadros clínicos, ocorrendo isolados ou em associação, podem ser descritos do seguinte modo:^{1,2}

a-tromboflebite superficial migratória, designada por síndrome de Trousseau.

b-trombose venosa profunda/embolia pulmonar

c-trombose arterial

d-endocardite trombótica não bacteriana

e-embolia arterial

f-hemorragia

g-microangiopatia trombótica

Os cinco primeiros quadros atrás referidos (a,b,c,d,e) podem ser identificados como correspondendo a expressões clínicas diferentes de coagulação intravascular disseminada (CID) crónica e compensada. Nesses quadros, as provas da coagulação têm padrões muito variáveis. O aumento dos PDFs e o prolongamento do TP são mais frequentemente observados do que alterações no TTPa e na contagem de plaquetas.³ A ETNB, com uma incidência média de 1,2% nas séries de autópsias que identificaram patologia neoplásica, é constituída por vegetações fibrino-plaquetárias sem qualquer componente infeccioso ou inflamatório, as quais se observam, sobretudo, nas válvulas mitral e aórtica. Não provocam lesões destrutivas, pelo que

raramente interferem com as funções dos aparelhos valvulares. Como consequência, não existem sinais estetoacústicos. Têm, contudo, grande capacidade embolígena. As embolias cerebrais são as mais frequentes, podendo também ocorrer embolias renais, mesentéricas, coronárias, arteriais periféricas e outras. A ETNB é, no entanto, frequentemente assintomática, não sendo, deste modo diagnosticada em vida⁴. O ecocardiograma é, actualmente, o exame complementar de maior utilidade diagnóstica, embora não existam dados sobre a sua sensibilidade nesse domínio. O método transesofágico será, possivelmente, mais sensível que o transtorácico, reconhecendo-se, no entanto, que poderá ter resultados que são falsos negativos.⁵ Os fenómenos clínicos da CID compensada podem eventualmente ser controlados com a excisão do tumor. A varfarina e a heparina *standard* intravenosa têm tido sucesso limitado, sendo grande o risco de acidente hemorrágico. Para alguns autores, a heparina de baixo peso molecular por via subcutânea é a escolha mais eficaz,⁶ havendo ainda a referência a um possível efeito inibidor desse tipo de heparina no crescimento tumoral.⁷

A hemorragia é a manifestação clínica mais comum de CID aguda não compensada, em que o consumo e a inibição das funções dos factores da coagulação causam prolongamento do TP, do TTPa e do tempo de trombina, o consumo de plaquetas uma trombocitopenia e a hiperfibrinólise secundária um aumento dos PDFs. Pode ser limitada a locais de intervenção ou de anomalia anatómica, mas tende a ser generalizada nos casos de perturbação mais severa da coagulação.³

O caso que descrevemos parece-nos amplamente ilustrativo dos fenómenos de hipercoagulabilidade paraneoplásica com a ocorrência de ETNB, embolia e ou trombose arterial, trombose venosa profunda e embolia pulmonar e a instalação de um quadro laboratorial sugestivo de CID não compensada. São fenómenos referidos como tendo maior incidência em doentes neoplásicos idosos ou do sexo masculino, em doentes com cancro da mama ou formas necróticas ou avançadas da doença neoplásica,⁸ verificando-se esta última característica no caso apresentado. Este tem, no entanto, como um dos seus aspectos clínicos mais relevantes, e raramente descrito, a sua forma de apresentação, a qual é constituída pelas manifestações de múltiplos enfartes isquémicos do sistema nervoso central (SNC), directamente decorrentes da hipercoagulabilidade paraneoplásica. Aliás, todo o caso é constituído por manifestações decorrentes dessa hipercoagulabilidade, sem a ocorrência de qualquer expressão clínica resultante de uma acção tumoral directa, local ou metastática. Os enfartes isquémicos neurológicos terão sido, provavelmente, consequência de fenómenos embólicos causados pela ETNB demonstrada na autópsia, manifestação cardíaca da activação hemostática sistémica. Está, contudo, descrita a oclusão arterial a nível da circulação do SNC no contexto de hipercoagulabi-

lidade paraneoplásica, na ausência daquela forma de endocardite.⁹ O caso descrito é ainda claramente demonstrativo da importância prognóstica dos fenômenos de hipercoagulabilidade paraneoplásica, os quais se acompanham de acentuada redução da sobrevida.^{8,10}

Bibliografia

1. Zidar DA. Angiogenesis and the crosstalk between coagulation factors and cancer. *Osler Med J* [serial online] 2000 Feb; 6. Available from: URL: <http://omj.med.jhu.edu>.
2. Muh-Hwa Yang, Frank S. Fan, Po-min Chen et al. Venous gangrene in a patient with adenocarcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 276-278.
3. Andrew I Schafer. Hemorrhagic disorders: mixed abnormalities. In: Lee Goldman, J.Claude Bennet, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: W B Saunders, 2000; 1013-1016.
4. Habib G, Cohen P, Milandre L et al. Endocardite thrombotique abactérienne (endocardite marastique) - à propos d'un cas et de l'intérêt de l'échographie transcephagienne. *Arch Mal Coeur* 1996; 89: 261-264.
5. Vassallo R, Remstein ED, Parisi JE, Huston J, Brown RD. Multiple cerebral infarctions from nonbacterial thrombotic endocarditis mimicking cerebral vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:798-802.
6. Walsh-McMonagle D, Green D. Low-molecular-weight heparin in the management of Trousseau's syndrome. *Cancer* 1997;80:649-655.
7. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334:682-687.
8. Sabah Sallah, Jim Y Wan, Nam P Nguyen, L R Hanrahan, George Sigounas. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. *Thromb Haemost* 2001; 86: 828-833.
9. Woimant F, Moulinier L, Lecoz P, soria C, Mikol J, Cochran Priollet B, Haguenu M, pepin B. cerebral ischemic accidents and chronic disseminated intravascular coagulation of cancerous origin. *Rev Neurol (Paris)*. 1988; 144: 120-124.
10. Douglas E Sutherland, hene C Weitz, Howard A Liebman. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *American Journal of Hematology* 2003; 72: 43-52.