

ASSOCIACIÓ CATALANA DE MEDICINA INTERNA

ALGUNES CONSIDERACIONS SOBRE L'ASSOCIACIÓ NEOPLÀSIA-COAGULOPATIA. A PROPÒSIT DE DOS CASOS *

A. SANCHIS CLOSA, E. CABALLERIA ROVIRA,
J. V. ARAGÓ LÓPEZ **

INTRODUCCIÓ. — El motiu d'aquesta comunicació és la presentació de dos casos clínics que, deixant de banda algunes peculiaritats, són un exponent de l'associació cada vegada més freqüent entre neoplàsies i coagulopaties. Darrerament diverses publicacions s'han referit a aquest fet, i s'ha pogut comprovar, tal com ha passat en un dels nostres casos, que la causa era la presència de factors anticoagulants circulants en el sèrum.

CASOS CLÍNICS. — *Cas núm. 1.* Pacient mascle de 56 anys; entre els antecedents familiars destacava la presència d'un goll en la mare i una germana i, en els personals, una intervenció de Billroth I per ulcus i etilisme moderat (inferior a 120 grs per dia).

La història actual s'inicià dos mesos abans del seu ingrés. En el moment d'ingressar presentava, al costat d'astènia i anorèxia, un quadre d'àlgies a les dues fosses lumbars sense irradiacions i que s'exacerbaven amb els moviments, arribant a provocar impotència funcional. Simultàniament i de forma aïllada tenia dolor escàpulo-humeral sense irradiacions ni variacions amb la mobilitat (gràfica I)

Feia un mes que el pacient notava una secreció purulenta causada per una càries dentària i vuit dies abans d'ingressar, després de l'extracció d'una peça dentària, va presentar gingivorràgies intenses (segons el mateix pacient arribà a omplir dos bols) que van durar dos dies i calgué que l'estomatòleg les taponés, amb la qual cosa el quadre hemorràgic cedí.

* Sessió del dia 2 de juny de 1978.

** Agraïm la col·laboració dels doctors J. Barceló i X. Vila en la valoració de les troballes radiològiques i hematològiques.

<i>Data</i>	<i>Previ ingrés</i>	<i>Clínica</i>
20- 8-76	— 70	Astènia, anorèxia, àlgies lumbar y escàpulo-humerals.
21- 9-76	— 59	Secreció purulenta dentària. Extracció dentària.
21-10-76	— 10	Gingivorràgies molt importants que precisen un taponament als dos dies.
27-10-76	— 4	Àlgies lumbar (Hosp. Clínic).
31-10-76		Programació ingrés.

GRÀFICA I

Remès pel metge de capçalera a l'Hospital Clínic de Barcelona perquè estudiés les lumbàlgies que patia, aquest hospital les etiqueta com d'origen mecànic, a la vegada que aconsella que se segueixi un estudi per part del digestòleg per tal de descartar una possible hepatopatia crònica ja que a l'exploració troba una hepatomegàlia dura, de dos cms, i estigmes cutanis, sospitosos de lesió hepàtica.

L'especialista cursa la sollicitud corresponent d'ingrés al nostre Departament, i hi ingressa l'endemà amb caràcter urgent ja que presenta un quadre clínic que li afecta molt l'estat general, amb gingivorràgies abundants i estat vertiginós.

L'exploració d'ingrés mostra el pacient amb pallidesa intensa i ictèria de la pell i les mucoses, sense signes cutàneo-mucosos o dependents de trastorn endocrí d'hepatopatia crònica, discreta hepatomegàlia blana i no dolorosa, no esplenomegàlia; goll nodular de 3-4 cm, de consistència elàstica i desplaçable amb l'engolida (notat des dels 17 anys); hematomes a les extremitats inferiors i a la zona lumbar, sense púrpura, i la palpació de dues adenopaties supraclaviculars, del volum d'una avellana, no doloroses, elàstiques i rodoladisses. Així mateix s'aprecia asterixi bilateral evident.

Les proves biològiques destacaven: anèmia important (hem. = 1.980.000, amb hct. = 19 % i Hb = 71 grs %), leucòcits de 9.500, trombopènia de 30.000, temps de protrombina de 38 %, hiperbilirubinièmia (BiD = 1,92 mg %, BiI = 1,95 %), F. Alcalines de 14 u.B. (LAP = 8 i gamma-GT = 19), GOT de 48 i GPT de 29 u.K., proteinograma normal i mucoproteïnes de 200 (gràfica II).

GRÀFICA II

<i>Data</i>	<i>Clínica</i>	<i>Sang</i>	<i>C. plaq.</i>	<i>Hemograma</i>	<i>Plaquetes</i>	<i>T. prt.</i>	<i>T. san.</i>	<i>Fibrin.</i>	<i>Fe</i>	<i>BiI</i>	<i>BiD</i>	<i>FA</i>	<i>GOT</i>	<i>GPT</i>
1-11-76	Ingrés urgència. Gingivorràgies, verti- gen, mal estat general			1.980.000 19 % 7,1 L=9.500	30.000	38	4' 4''		151	1,9	1,9	14	48	28
3-11-76	No gingivorràgies	1.300			10.000	45		100						
4-11-76				19 %			8'	100						
5-11-76		300	1	18 %	15.000		8'	120	138					
6-11-76		250	1	2.000.000 17 % 7,6 L=5.500										
9-11-76	Visualització i palpa- ció de la melsa	250	1	L=5.500 17 %	5.000					1,1	1,5		30	22
10-11-76			3											
11-11-76	Punció est.		3	21 %	7.000		4'							
12-11-76				21 %										
15-11-76	F. juvenils 30 % F. no clas. 3 %	450		1.940.000 14 % 6,5 L=5.200	2.000									
17-11-76	Icterícia, tremolors, vòmits biliosos	450	3			44			213	0,9	1,1			
18-11-76	Discreta asterixi. No vòmits													
19-11-76	Obnubil., asterix., Mort a les 21,30	350 3.350	12		2.000							44	48	26

Altres: LAP 8, gamma-GT 19, proteïnogr. N. mucoprot. 200, Coombs dir. i ind., PDF 10-20. Ag. Austr., F. Ac. N, Antic. anti-nucl., gluc. urea N.

Davant d'aquest quadre clínic-biològic es va iniciar el tractament amb preparats de vitamina K i transfusions, i les hemorràgies van cedir, millorant discretament l'estat general tot i que les proves biològiques es mantenien alterades. Per això s'intentà de descartar una CID (coagulació intravascular disseminada), mentre que els PDF (productes de degradació de la fibrina) eren repetidament normals i el fibrinogen descendent. També es descartà una hemòlisi (Coombs directe i indirecte negatius, no hi havia hiperbilirubinèmia indirecta i sí en canvi siderèmia elevada), i s'acceptà com a diagnòstic inicial provisional el d'un probable hiperesplenisme, per la qual cosa, en no palpar la melsa, es va demanar una radiografia abdominal directa que va confirmar la presència d'esplenomegàlia, la qual no es pogué confirmar a través de la pal·lació fins el desè dia de l'ingrés.

A causa de l'estat precari del pacient i les pèssimes proves de coagulació, que impedièn la pràctica de qualsevol tipus d'exploració (laparoscòpia i punció hepàtica especialment), s'intentà de millorar-lo a base de noves transfusions de sang total i concentrats de plaquetes, sense que aparentment hi hagués una resposta (es mantenia l'anèmia, la trombopenia s'havia agreujat [2.000] i, conseqüentment, el temps de sagnia s'allargava). Fou aleshores que es pensà en la possibilitat d'una possible metastasi implantada en medulla òssia que justificués la manca de resposta terapèutica. Es demanà la fosfatasa àcida, la qual resultà normal (9,09 u.I.), un trànsit esòfago-gastro-duodenal (normal) i una radiologia òssia (del crani i la pelvis) les imatges de la qual, poc comunes, foren etiquetades pel radiòleg J. Barceló, de malaltia de Paget (figures 1, 2 i 3).

Els dies onzè i dotzè d'ingressar el pacient es va intentar —sense èxit a causa de la gran duresa òssia— de practicar una punció esternal.

Als 17 dies va reaparèixer la icterícia de pell i mucoses al costat de tremolors discrets, i al quadre s'afegí vòmits biliosos sense que variés la biologia, llevat de la siderèmia que augmentà a 213 gammas. Es va iniciar terapèutica amb lactulosa i neomicina com a mesura preventiva del coma hepàtic, i malgrat això, dos dies més tard l'asterixi era important, els vòmits cessaren i es va registrar un augment de les F.A. a 44 u.B. (amb transaminasèmia normal), i morí al final del dia a causa d'un atur cardíac.

Postmortem se li pogué practicar una gran quantitat de puncions biòpsiques de tiroides, fetge, melsa, cresta ilíaca, així com l'extracció de l'adenopatia supraclavicular dreta. L'estudi de les mostres de tiroides, melsa i gangli foren normals, i la biòpsia òssia mostrà «fragments de teixit ossi esponjós amb infiltració adenocarcinomatosa focal, acompanyada d'una fibrosi de medulla òssia interna». El fetge mostrava l'arquitectura lobellar conservada, amb un infiltrat portal de cèl·lules

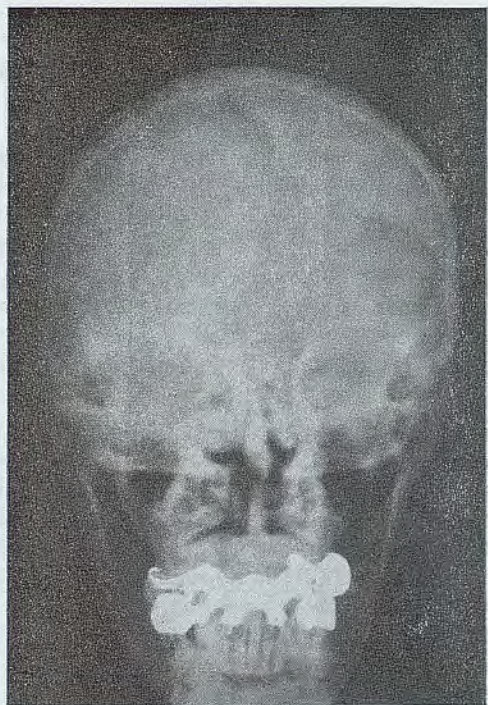


FIG. 1



FIG. 2

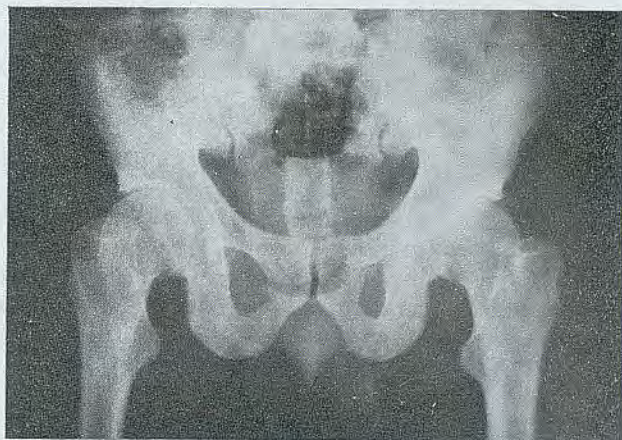


FIG. 3

rodones discret i sinusoides que contenen cèl·lules mieloides joves i megacariòcits, per hematopoesi intrahepàtica.

Cas núm. 2. Pacient mascle de 42 anys, torner de professió i entre els antecedents destacava pleuresia seca als 18 anys i, als 30, tuberculosi pulmonar tractada durant dos anys amb medicació específica.

Dos anys abans d'ingressar al nostre hospital estigué internat en un altre centre hospitalari a conseqüència d'una fractura tibial postraumàtica, i probablement ingerí una medicació antiàlgica i/o antiinflamatòria, cosa que féu que aparegués una epigastràlgia tardana que fou etiquetada d'ulcus duodenal i tractada com a tal, millorant per complet el quadre en vint dies.

El desembre de 1976 presentà una altra vegada epigastràlgies tardanes i típiques, acompanyades de vòmits (líquids o alimentaris) i eructes; en no millorar amb la teràpia habitual, el març de 1977 calgué practicar-li un estudi radiològic i fibroscòpic i es comprovà el diagnòstic «neoplàsia gàstrica». Es procedí a la seva resecció cosa que féu que desapareguessin totes les molèsties.

El pacient va continuar bé fins a mitjan agost de 1978, data en què inicia anorèxia i pèrdua de pes progressius, tos seca i algun vòmit; aquest darrer amb tos o sense. Reconegut per diversos facultatius etiqueten el quadre com a «probable metàstasi generalitzada a causa de la neoplàsia gàstrica anterior».

Darrerament l'estat general del pacient havia empitjorat considerablement; l'orina era hiperpigmentada i, de vegades, l'expectoració

hemàtica, motius pels quals ingressà al nostre Servei. En el moment del pre-ingrés era portador de radiologia pulmonar i digestiva: la primera mostrava «un marcat augment de la trama fibrosa arboritzada difusa, afectada d'esclerosi i amb ombres hilars exagerades», mentre que en el trànsit gastro-duodenal destacava: estómac amb Billroth II que funcionava normalment però marcadament rebutjat cap a l'esquerra per una gran hepatomegàlia, el contorn inferior de la qual ultrapassava la cresta ilíaca, i no s'apreciaven imatges d'aspecte patològic en el monyó gàstric ni a la boca anastomòtica (gràfica III, figura 4).

A l'exploració que se li practicà en ingressar s'aprecià que era un pacient astènic, amb sensació de gravetat i, com a úniques dades a destacar, hepatomegàlia blana i no dolorosa de 2-3 cm, dispnea de repòs acusada i hematúria franca, que manifestà presentar des de dos dies abans de l'ingrés al costat d'epistaxis freqüents.

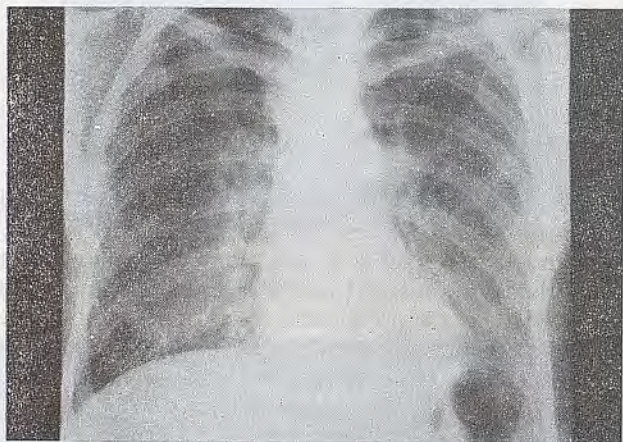


FIG. 4

Es va comprovar biològicament una anèmia discreta (4.050.000 hematies, 32 % hct., 12,4 grs de Hb), leucocitosi amb desviació a l'esquerra (21.000 leucòcits i vuit bandes) i temps de protrombina de 36 %. La resta de proves: proteinograma, transaminases, gamma-GT, glucèmia, urea... eren normals. Hi havia també una LDH de 963, que no s'avaluà perquè l'extracció coincidí amb una transfusió prèvia de sang total (de 5 a 6 hores abans).

La baciloskòpia d'esput i l'aspirat gàstric, que es repetia cada dia va resultar, a l'igual que els hemocultius, negativa.

Tenint en compte la important i franca hematúria es va sol·licitar urografia endovenosa i es trobà, únicament, «afectació de l'arbre calicular inferior esquerre, amb imatge probablement pielonefrítica» (figura 5).

Es va practicar un estudi complet de la coagulació i el recompte de plaquetes i els temps de coagulació i sagnia resultaren normals; com a úniques alteracions aparegué el temps de cefalina-kaolin allargat i el fibrinogen descendent, al costat del ja esmentat temps de protrombina baix.



FIG. 5

Pensant en la possibilitat que es pogués tractar d'una CID secundària a un procés neoplàstic, es van taxar els PDF, els quals van resultar negatius, i es va practicar un tromboelastograma que va mostrar «una hipocoagulabilitat estructural important amb normocoagulabilitat cromètrica».

GRÀFICA III

<i>Data</i>	<i>Clínica</i>	<i>Hematies, Het.</i>	<i>LDH</i>	<i>T. Prot.</i>	<i>Cef.-K.</i>	<i>T. coag.</i>	<i>T. sang.</i>	<i>Plaquetes</i>	<i>Fibrinog.</i>	<i>Tractam.</i>
1965	T. P. (tract. 2 a.)									
1975	Ulcus d. iatrog.									
12-76	Clínica ulcus									
3-77	Neogàstrica									
15- 8-77	Astènia, p. pes, tos seca, vòmits									
26- 9-77	Hematúria i epis- taxi (import.)									
28- 9-77	Ingrés (hematúria) (febre) (dispnea)	4.050.000 32 %	963	36 %		6' 30"	2' 30"	250.000		K (2)
29- 9-77	Taquicàrdia, dispnea, vòmit, equímosi espontània									
30- 9-77	Vòmit, epistaxi, hematúria									K (4)
1-10-77	Epistaxi, hematúria, hemoptisi	31 %		50 %	1'			258.000	130 g/l	K (4) Plas. (2)
3-10-77	Idem. UCI	31 %	1.042	53 %	1' 50"	8'	3'	196.000	131 g/l	Sang
4-10-77	Dispnea intensa F. A. 50 LAP 37	3.730.000 34 %						220.000		
5-10-77	Hemoptisi, hematèmesi, crepitants humits, hepa- tomegàlia dolorosa	34 %								
MORT										

VSG 26, Proteïnograma, transaminases, glucèmia i urea: Normals.

Mentrestant, el pacient, després d'una millora relativa els dos primers dies, el tercer va empitjorar després de l'administració d'un anti-tèrmic, per la qual cosa es pensà en la possibilitat que pogués haver-hi un factor anticoagulant circulant, secundari a un procés infecció o neoplàstic. Al cinquè dia les epistaxis eren incoercibles, i al quadre s'afegí una hematèmesi; el seu estat general, ja prou minvat, empitjorà i calgué ingressar-lo a la UCI, on se li practicaren transfusions de sang total i seroteràpia per tal d'intentar millorar la coagulació i elevar la pressió venosa central negativa. Analíticament persistia el temps de protrombina baix (53 %) malgrat la vitamina K; s'hi afegí anèmia (3.730.000 h., 34 % hcte.), trombopènia (196.000) i temps de coagulació allargat (8 min.).

El seu estat general s'anà deteriorant fins el setè dia, en què morí després d'un atur cardíoc-respiratori. Se li practicà aleshores nombroses punxions biòpsiques, hepàtiques i pulmonars.

Més tard, el laboratori confirmaria les nostres sospites sobre un agent anticoagulant circulant; van trobar una antitrombina-3 de 38 mg % (V.N. = 17-30 mg %) i l'estudi anatomo-patològic de les biòpsies va permetre d'establir el diagnòstic definitiu ja que es comprovà l'existència de metàstasis hepàtiques i pulmonars d'adenocarcinoma gàstric.

DISCUSSIÓ. — Tal com hem pogut veure, el primer cas plantejava diversos problemes, alguns dels quals foren resolts gràcies a l'estudi histològic de les punxions biòpsiques postmortem. Així doncs podem explicar-nos la important trombopènia per la presència de metàstasis òssies, i el descens de fibrinogen a causa del seu hiperconsum, secundari a les hemorràgies. Tanmateix, desconeixem la causa de la hipoprotrombinèmia, tot i que és possible que fas deguda a la presència d'algun factor anticoagulant circulant; queda sense explicació, però, el camí seguit per la sang transfosa (3.350 cc) que no aconseguí de variar l'hemograma, sense que d'altra banda se'n pogués evidenciar la presència en cavitats lliures o hemòlisis.

Es curiós de constatar la presència de megacariòcits en els sinusoides hepàtics, traducció de la greu afectació medullar que obliga els òrgans primitivament hematopoètics a assumir una altra vegada aquestes funcions.

Finalment, cal destacar la imatge radiològica del crani etiquetada de Paget, que significaria l'associació d'aquesta malaltia amb metàstasis d'adenocarcinoma, fet rarament descrit i que no es pogué confirmar perquè no es practicà la necròpsia.

Pel que fa al segon cas, la seva proximitat en el temps amb l'anterior i el clar antecedent d'extirpació de neoplàsia gàstrica i, malgrat la seva ràpida evolució, ens va fer pensar des del començament en la pos-

sibilitat de la presència de metàstasi i d'un factor anticoagulant circulant, tot i que la biologia hepàtica i la radiologia pulmonar esdevingueren negatives.

Finalment, cal esmentar un cop més la importància diagnòstica, si no terapèutica, que suposa tenir present l'associació neoplàsia - factors anticoagulants. La determinació relativament fàcil de l'antitrombina-3 fa que hagi de figurar com a integrant fonamental en l'*screening* de les coagulopaties, tenint present però l'única limitació pràctica, és a dir el temps de lectura mínim de 24 a 48 hores.

*Servei de Patologia Digestiva de l'Hospital del
Sagrat Cor de Barcelona (Dr. L. RECODER CLAVELL)
Departament d'Hepatologia (Dr. A. SANCHIS CLOSA)*