

Mesotelioma pleural maligno con eventos tromboembólicos y hemorrágicos

Malignant pleural mesothelioma with thrombotic and hemorrhagic phenomena

Dr. Bárbaro Agustín Armas Pérez ^I; Dr. Miguel Emilio García Rodríguez ^{II}; Dra. Karina Armas Moredo ^I; Dra. Sahily Acosta Prieto ^{III}; Dra. Indira Aldana Rodríguez ^I

I Hospital Universitario "Amalia Simoni." Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

II Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

III Hospital Universitario "Madam Curie." Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: se menciona lo frecuente de los fenómenos trombóticos y hemorrágicos en el mesotelioma pleural maligno, siempre relacionados a la hipercoagulabilidad multifactorial de la sangre propia de las neoplasias malignas.

Objetivo: conocer las causas de los eventos tromboembólicos y hemorrágicos en mesotelioma pleural maligno y su relación con el asbesto.

Desarrollo: se hace un breve recuento de los últimos cuatro casos tratados con este diagnóstico que tuvieron estas complicaciones. Se mencionan la hipercoagulabilidad de la sangre, la tríada de Virchow y los fenómenos paraneoplásicos en los tumores malignos o síndrome de Trousseau. Se señala que no siempre el asbesto está ligado al mesotelioma pleural maligno y que las tres causas principales son:

la trombocitosis, la coagulación intravascular diseminada con el consumo de los factores de la coagulación y las plaquetas y la liberación por las células endoteliales del vasoconstrictor endotelina-1.

Conclusiones: se insiste en las causas para comprender el origen de estas complicaciones donde se involucran la trombocitosis, la CID y el vasoconstrictor endotelina-1 del endotelio vascular. Se considera que este tema ha sido poco abordado en la literatura médica nacional.

DeCS: MESOTELIOMA; TROMBOEMBOLIA; SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS; TROMBOFILIA; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Background: the frequency of thrombotic and hemorrhagic phenomena in malignant pleural mesothelioma. The presentation's purpose is to deepen the causes and its relation to asbestos.

Objective: to know the causes of these phenomena in this malignant disease.

Development: a brief analysis of the last four treated and diagnosed cases which had the same complications is performed. Hypercoagulability of blood, Virchow's triad and paraneoplastic manifestations in malignant tumors or Trousseau's syndrome are mentioned. It is pointed out that the three main causes established are thrombocytosis, disseminated intravascular coagulation with the consumption of coagulation factors and platelets, and the endothelial cells of the vasoconstrictor endothelin-1 release. In addition, asbestos is not always related to malignant pleural mesothelioma.

Conclusions: it is insisted on the causes for understanding the origin of these complications like thrombocytosis, DIC, and vasoconstrictor endothelin-1. It is considered that this subject has not been tackled enough in national medical literature.

DeCS: MESOTHELIOMA; THROMBOEMBOLISM; PARANEOPLASTIC SYNDROMES; THROMBOPHILIA; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

INTRODUCCIÓN

Se hace alusión con frecuencia a la tendencia real de los fenómenos tromboembólicos (FTE) y hemorrágicos (FH) en pacientes con mesotelioma pleural maligno (MPM) siempre relacionados a la hipercoagulabilidad multifactorial de la sangre propia de las neoplasias malignas, descritas en el clásico síndrome de Trousseau en 1825 citado por Ochoa Carrillo FJ, et al, ¹ caracterizado por tromboflebitis migratoria superficial a partir de una coagulopatía adquirida que forma parte del síndrome paraneoplásico (SPN) en el cual se producen múltiples trombosis, tanto en venas superficiales, como

profundas de miembros superiores e inferiores. ^{1,2} El propósito de este reporte es referirse a cuatro enfermos portadores de MPM que tuvieron o hicieron complicaciones de tipo FTE y FH; además actualizar los conocimientos en cuanto a las causas etiológicas de estos eventos.

En los últimos tres años se atendieron a cuatro enfermos que fueron portadores de MPM con estas complicaciones y que a continuación se mencionan: 1) un enfermo masculino de 59 años de edad y operado, que a los dos meses fallece bruscamente por un trombo embolismo

pulmonar (TEP); 2) una enferma de 50 años no operada que fallece a los 12 meses con trombosis venosa recurrente en venas superficiales y profundas de las extremidades superiores e inferiores y FH; 3) un paciente operado de 63 años, que a los siete días cae al suelo y fallece por TEP y la última; 4) una paciente, la más reciente de 48 años de edad, diagnosticada como MPM por citología y operada con una lesión bien localizada y libre en pleura basal derecha, con eco doppler preoperatorio, que dejó visualizar en ambas venas femorales, trombosis asintomáticas. Fue intervenida quirúrgicamente de su enfermedad de base con muy buena evolución actual, a los tres meses ambas trombosis venosas han desaparecido.

Con todos estos enfermos, se tuvo en cuenta los fenómenos tromboembólicos (FTE) y hemorrágicos y el peligro de TEP, desde el preoperatorio se trataron de forma profiláctica con heparina subcutánea de bajo peso, entre otras medidas como se recomienda y utiliza.^{3,4} Se aclara que la literatura médica nacional es escasa en el tema, excepto este y otros reportes como el de Mederos Curbelo ON.⁵

DESARROLLO

Según señalan Pendleton RC y Rodgers GM,² en 1854 Rudolf Virchow en Alemania, describe la obstrucción vascular que precipitaba a la formación de trombos y que atribuía a tres mecanismos causales que se denominarían Tríada de Virchow; a saber: a) estasis del fluido sanguíneo o venoso, b) inflamación del endotelio o cercana al endotelio vascular (lesión endotelial o vasculitis) y por último c) hipercoagulabilidad de la sangre. Desde entonces esta tríada conserva su vigencia, máximo en pacientes con neoplasias donde se han expuesto además de las células tumorales y las sustancias tisulares producidas y liberadas, la quimioterapia y las radiaciones

ionizantes. Se conoce la relación causal entre asbestosis y mesotelioma, sin embargo, hay referencias que vinculan directamente estos FTE y FH en MPM con el asbesto o amianto, aunque no siempre se demuestra relación de la enfermedad con la asbestosis y por tanto, se considera que forman parte del SPN en el cáncer pulmonar y otros tumores malignos.^{2,6}

Dentro del SPN relacionado al MPM, Wong SF, et al,⁷ en 2012 describen por vez primera la vasculitis leucocitoclástica, sin embargo, el fenómeno más citado y expuesto es la trombocitosis reactiva; en ocasiones con cifras de más de 750 000 plaquetas o como se expresa actualmente $750 \times 10^9/L$,⁸ descrito desde la década del 60 del pasado siglo y que además es el de peor pronóstico, pues desencadena a su vez otras complicaciones y es considerado de causa autoinmune desde 1965 según un reporte ya citado.²

Actualmente a la trombocitosis se le considera un factor de riesgo predictivo.^{6,9,10} Posteriormente y asociado a la trombocitosis, aparecerá la coagulación intravascular diseminada (CID) con la presencia de múltiples y pequeños coágulos intravasculares, donde también se incluyen la disfunción endotelial causante de émbolos en vasos pequeños y consumo de factores de la cascada de la coagulación y de las plaquetas que al agotarse ambos, dan lugar al sangrado traducido en extravasación hemática a varios niveles, equimosis, petequias y otros. Por lo tanto, en una complicación de tipo trombo hemorrágico, tal como se aprecia, ocurren los dos episodios en un mismo enfermo y conduce al fallo múltiple de órganos (FMO).

Marfil Rivera LJ,¹¹ lo describe así: la CID o coagulopatía por consumo, es secundaria siempre a causas agudas o crónicas, como puede ser el cáncer y más en etapa avanzada. En tal caso se produce una anormal activación del mecanismo de la coagulación, se genera

trombina en la microcirculación, con consumo de plaquetas y factores de la coagulación, finalmente activación de la fibrinólisis que provoca trombosis y sangrado.

Por otro lado, hay también aumento del vaso constrictor endotelina-1 liberado de las células del endotelio lesionadas, que produce vasoespasmo y que a su vez agrava la CID, facilita la formación y liberación de microtrombos y por último desencadena la coadyuva al FMO. ^{2, 6, 12, 13}

El TEP se asocia al MPM en 2/3 de los casos según Nguyen, et al, en el 2008, citado por Báez Baquet F. ⁶ Otro fenómeno del SPN en esta enfermedad es la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos que aglutinan y lisan los eritrocitos, además se ha descrito la pancitopenia asociada al asbesto. La terapéutica multimodal en estos pacientes puede originar severas complicaciones entre las cuales mencionamos el TEP venoso. ^{1, 2}

En el tratamiento de los derrames pleurales malignos donde se incluye el MPM se realiza con frecuencia la pleurodesis con talco, por tanto no se debe confundir los FTE y FH que aparecen en el MPM, con los que puede provocar el talcaje en cavidad pleural; esto provoca, de inicio, un engrosamiento pleural, con aumento de la interleucina-8 y del factor de necrosis tumoral, así como del factor alfa vascular endotelial y del factor básico del fibroblasto, además se activa el complejo trombina antitrombina. Estudios preliminares sugieren que el talco induce a la apoptosis en las células tumorales e inhibe la angiogénesis, como describen Arellano Orden E, et al, ¹⁴ en Sevilla, España, y otros reportes foráneos. ¹⁵⁻¹⁷

Como en toda enfermedad maligna es imprescindible decidir la conducta terapéutica adecuada y la correcta estadificación del paciente por el método TNM que indicará la etapa clínica de la enfermedad neoplásica. ^{9, 18-20}

CONCLUSIONES

Se presentó de forma breve cuatro pacientes, específicamente los tratados con el diagnóstico de MPM que tuvieron complicaciones de tipo FTE y FH a pesar del tratamiento médico preventivo y profiláctico que incluyó la heparina de bajo peso molecular. Se insistió en las causas etiológicas invocadas para comprender el origen de estas complicaciones donde se involucran la trombocitosis, la CID y el vasoconstrictor endotelina-1 del endotelio vascular. Se consigna que este tema ha sido poco abordado en la literatura médica nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ochoa Carrillo FJ, Chávez Mac-Gregor M. Green Renner D, Green Schneeweiss L. Síndrome paraneoplásico. Su asociación con el carcinoma pulmonar. *Cir Ciruj.* 2003;71 (2):150-61.
2. Pendleton RC, Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. En: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means Jr. RT, Paraskevas F, et al, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 13 ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2014. p. 1218-56.
3. Burt BM, Cameron RB, Mollberg NM, Kosinski AS, Schipper PH, Shrager JB, et al. Malignant pleural mesothelioma and the Society of Thoracic Surgeons Database: an analysis of surgical morbidity and mortality. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(1):30-5.
4. Nojiri S, Gemba K, Aoe K, Kato K, Yamaguchi T, Sato T, et al. Survival and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: A retrospective study of 314 patients in the West part of Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41:32-9.

5. Mederos Curbelo ON. Mesotelioma pleural maligno mixto localizado y neuralgia intercostal. En: Mederos Curbelo ON, Adefna Pérez RL, Armas Pérez BA, Barrera Ortega JC, Canal Rabbasa PP, Cantero Ronquillo AH, et al, editores. Cirugía torácica. Comentarios de casos clínico-quirúrgicos. 1 ed. La Habana: Ecimed; 2012. p. 200-1.
6. Kotova S, Wong RM, Camerun RB. New and emerging therapeutic options for malignant pleural mesothelioma: review for early clinical trials. *Cancer Manag Res.* 2015;7:51-63.
7. Wong SF, Newland L, John T, White SC. Paraneoplastic leukocytoclastic vasculitis as an initial presentation of malignant pleural mesothelioma: a case report. *J Med Case Rep.* 2012;6:261-6.
8. Cruz Rodríguez CL. Sistema Internacional de Unidades. En: Suardiaz Parera JH, Cruz Rodríguez CL, Colina Rodríguez A de J. editores. Laboratorio Clínico. 1 ed. La Habana: editorial Ciencias Médicas; 2004. p. 67-75.
9. Muñoz Molina GM. Estado actual del tratamiento quirúrgico del mesotelioma pleural. *Rev Patol Resp.* 2015;28(supl.1):203-9.
10. Rodgers GW, Means Jr RT. Trombocytosis and essential thrombocythemia. En: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means Jr. RT, Paraskevas F, et al, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 13 ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2014. p. 1122-7.
11. Marfil Rivera LJ. Enfermedades hemorrágicas por defectos de la fase plasmática y de la fibrinolisis. En: Jaime Pérez JC, Gómez Almaguer D, editores. *Hematología. La sangre y sus enfermedades.* 2 ed. México: Mc Graw Hill Educación; 2009. p. 169-77.
12. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol.* 2012;7:1631-7.
13. Zahid I, Sharif S, Routledge T, Alavi A. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12:254-9.
14. Arellano Orden E, Romero Falcón A, Martín Juan J, Ocaña Jurado M, Rodríguez Panadero F, Montes Worboys A. Small-particle size talc is associated with poor outcome and increased inflammation thoracoscopic pleurodesis. *Respiration.* 2013;86:201-9.
15. Lucchi M, Picchi A, Ali G, Chella A, Guglielmi G, Cristaudo A, et al. Multimodality treatment of malignant pleural mesothelioma with or without immunotherapy: does it change anything. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10(4):572-6.
16. Gayosso Gómez LV, Salinas Silva LC, Zárraga Granados G, Ramírez Salazar EG, Ortiz Quintero B. MicroRNAs como herramienta potencial para el diagnóstico del mesotelioma pleural maligno. *Neumol Cir Torax.* 2013;72(2):175-81.
17. Rodríguez Panadero F. Diagnosis and Treatment of Malignant Pleural Mesotheliom. *Arch Bronconeumol [Internet].* Apr 2015 [cited 2015 Abr 12];51(4):[about 15 p.]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1579212915000415>
18. IASLC y IMIG. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1304-12.
19. Díaz García B, de Pablo Gafas A, Laporta Hernández R, López García-Gallo C. Enfermedades pleurales malignas. *Medicine.* 2006;4309-14.

20. Datta A, Smith R, Fiorentino F, Treasure T.
Surgery in the treatment of malignant pleural mesothelioma: recruitment into trials should be the default position. *Thorax*. 2014;69:194-7.

Recibido: 21 de diciembre de 2015

Aprobado: 22 de febrero de 2016

Dr. Bárbaro Agustín Armas Pérez. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Consultante. Hospital Universitario "Amalia Simoni." Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba. Email: baap@finlay.cmw.sld.cu