

Taponamiento cardiaco secundario a metástasis de adenocarcinoma gástrico en pericardio. Informe de un caso de autopsia

Alejandro Cisneros,* Janeth García,* Guillermo Castellanos,* Rocío Ramírez Aceves*

RESUMEN

Se reporta un caso de autopsia de una paciente de 57 años de edad, sin antecedentes de importancia, con manifestaciones clínicas y muerte asociada con taponamiento cardiaco. El padecimiento se interpretó clínicamente como de origen autoinmunitario porque la paciente no tuvo dolor articular, fiebre, derrame pericárdico o ANA. En individuos sanos puede haber elevación de títulos de ANA debido a neoplasias sólidas y procesos infecciosos. La paciente tuvo derrame pericárdico recidivante por carcinomatosis pericárdica que condicionó el deterioro súbito de la función hemodinámica y la muerte: una situación clínica excepcional. Los autores proponen el término CPC en lugar de "pericarditis carcinomatosa" en virtud de que define mejor la patogenia de las alteraciones observadas. La inflamación implícita en el término "pericarditis" es un epifenómeno resultado de la reacción inmunológica que despiertan en el hospedero los antígenos asociados con las células neoplásicas y no el proceso mórbido fundamental.

Palabras clave: tamponade, taponamiento cardiaco, metástasis, adenocarcinoma gástrico, pericardio.

ABSTRACT

We report an autopsy case of a 57-year-old, without previous medical history, clinical manifestations and death associated with cardiac tamponade. The condition was interpreted clinically as autoimmune origin because the patient had no joint pain, fever, pericardial effusion or ANA. In healthy individuals may have elevated ANA titles due to solid neoplasms and infectious processes. The patient had recurrent pericardial effusion pericardial carcinomatosis conditioned by the sudden deterioration of hemodynamic function and death: a unique clinical situation. The authors propose the term CPC instead of "pericarditis carcinomatous" under which sharpens the pathogenesis of these alterations. Inflammation implicit in the term "pericarditis" is an epiphenomenon of the immune response result aroused in the host antigens associated with neoplastic cells and not the fundamental disease process.

Keywords: tamponade, cardiac tamponade, metastasis, gastric adenocarcinoma, pericardium.

Las metástasis en el miocardio de neoplasias epiteliales malignas tienen una frecuencia de entre 4.2 y 30%; los carcinomas primarios de mama y pulmón son la causa más común.¹⁻³ Los tumores gastrointestinales y en especial el adenocarcinoma gástrico, metastatizan con poca frecuencia en esta localización.^{2,3}

El taponamiento cardiaco asociado a metástasis en epicardio/pericardio (MC) por anticuerpos G es una manifestación muy poco usual que se ha observado únicamente en enfermedad con curso clínico agresivo, y excepcionalmente se informa en la literatura.^{2,3}

Presentamos el caso de una paciente con manifestaciones clínicas y muerte asociada a TC, cuya etiología neoplásica fue establecida en el estudio *post mortem*.

* Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI, IMSS. México, DF.

Recibido: 9 de mayo, 2010. Aceptado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: Cisneros A, García J, Castellanos G, Ramírez Aceves R. Taponamiento cardiaco secundario a metástasis de adenocarcinoma gástrico en pericardio. Informe de un caso de autopsia. Med Int Mex 2010;26(6):629-633.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 57 años de edad sin antecedentes de importancia. Inició su padecimiento en mayo de 2007 con pérdida paulatina de peso y disnea de grandes esfuerzos sin otra sintomatología. Cuatro meses después había perdido ya 10 kg e inició con insomnio, disnea de medianos esfuerzos que evolucionó a disnea en reposo, ortopnea, dolor pre-

cordial, tos, fiebre intermitente de predominio vespertino, diaforesis e hiporexia. Fue hospitalizada en 3 ocasiones (fuera de nuestra institución) con diagnóstico de “derrame pericárdico”, sin especificarse su etiología. En cada uno de dichos internamientos se le practicó pericardiocentesis y drenaje de 500 mL, en promedio, de líquido hemático. El análisis citoquímico de la última muestra obtenida demostró que el material correspondía a trasudado, negativo a células neoplásicas; no se aislaron microorganismos en el cultivo. En enero de 2008 ingresó a nuestro hospital con exacerbación de la sintomatología descrita, además de artralgias en manos, edema de miembros inferiores, palpitaciones y ansiedad. Exploración física (EF): TA 110/70 mmHg, taquicardia (110x’), ruidos cardíacos con intensidad disminuida, 32 respiraciones por minuto, 36.5°C e ictericia generalizada. Laboratorios en Cuadro 1. Examen general de orina sin alteraciones. Anticuerpos anti-DNA (doble cadena) 2 (negativo menor de 19.9 UI/mL), anticuerpos antinucleares con patrón mitocondrial positivo 1:160 y moteado grueso 1:160. anticuerpos contra virus de hepatitis C, B y de inmunodeficiencia humana negativos. PPD negativo. Coombs directo positivo en gel (anticuerpos fríos, C3b) y anticuerpos despegados de eritrocitos positivos con especificidad autoanti Ii. En la radiografía simple del tórax se observó borramiento bilateral de ángulos costodiafragmáticos y cardiofrénicos compatible con derrame pleural de 30% en hemitórax derecho y 40% en hemitórax izquierdo, aumento de red venocapilar y cardiomegalia grado II. Mediante un ecocardiograma se identificó engrosamiento difuso del epipericardio de 9.8 mm y derrame pericárdico (Figura 1a); la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fue 84%. Se realizó pericardiocentesis y se obtuvieron 50 mL de líquido hemorrágico de la cavidad pericárdica, que al examen microscópico mostró citólisis acentuada, escasas células mesoteliales y aislados linfocitos. No se realizó análisis citoquímico del material. Mediante centellografía con tecnecio ($^{99m}\text{TcO}_4$) se identificó hipercaptación generalizada y concentración irregular del radionúclido en la glándula tiroidea, con predominio en el lóbulo izquierdo. No se realizó la búsqueda de anticuerpos específicos para tiroiditis autoinmune (AI).

Se establecieron los diagnósticos de bocio tóxico difuso, coagulación intravascular diseminada (CID) crónica, sin sangrado; anemia hemolítica AI y derrame pericárdico de probable etiología AI. Se administró tiamazol vía oral 10 mg cada 12 h y metilprednisolona 1g cada 24 h sin

Cuadro 1.

Parámetro	Resultado	Referencia
Glucosa	118	<110mg/dL
Urea	48	45 mg/dL
Creatinina	0.5	0.40-1.2 mg/dL
Bilirrubinas totales	3.1	0-1.1 mg/dL
Bilirrubina indirecta	2.26	0-0.80mg/dL
Bilirrubina directa	0.84	0-0.30mg/dL
AST	31	2-38U/L
ALT	13	2-41U/L
GGT	20	7-49U/L
DHL	1010	240-480U/L
FA	240	40-130 U/L
Hb	8.2	13-18 g/dL
Hematocrito	26.3	42-53.6%
VSG	23	<10 mm
Leucocitos	14.5	5-10x10 ³ /μL
Neutrófilos	69%	50-70%
Plaquetas	110	150-450 x10 ³ /μL
C3	55	90-180 mg/dL
C4	11	10-40 mg/dL
Productos de degradación de fibrinógeno	128	200-400 mg/dL
TP	15.9	13 seg
Fibrina	>20	<5 mg/mL
Dímero D	3	<5 mg/mL
TSH	0.006	0.4-4.0 UI/mL
T4 libre	1.17	0.8-1.9 ng/dL
Antígeno carcinoembrionario	1.3	0-3 U/mL
CA15-3	7.0	<30 U/mL
CA125	82.41	<35 UmL

mejoría clínica. En su 4o. día de estancia intrahospitalaria presentó de forma súbita desorientación, somnolencia y dificultad respiratoria. A la EF se observó pálida, con petequias en tórax y abdomen, ingurgitación yugular, pulsos débiles, taquicardia (120x’), taquipnea (50x’) e hipotensión arterial (80/50 mmHg), por lo que se realizó intubación orotraqueal. Los laboratorios mostraron Hb 5.9 g/dL, hematócrito 15%, leucocitos 34.8 x10³/μL (20% de bandas), plaquetas 52x10³/μL, SpO₂ 70% (arterial), glucosa 195 mg/dL, urea 130 mg/dL, bilirrubinas totales 11 mg/dL (indirecta 9 mg/dL), K 5.35 meq/L (3.5-5.0), DHL 1779 U/l y TP 20/13 s. Una hora después presentó sangrado de tubo digestivo alto (STDA) de aproximadamente 500 mL y paro cardiorrespiratorio que no respondió a maniobras de reanimación. Los diagnósticos finales fueron bocio tóxico difuso, anemia hemolítica autoinmune,

derrame pericárdico de probable etiología AI complicado por uremia, TC, CID y STDA. Se practicó autopsia toracoabdominal.

Hallazgos de autopsia

a) Examen macroscópico: mujer de 1.50 m de talla y 45 kg de peso. A la apertura del tórax se observó engrosamiento difuso del pericardio de 1 cm de espesor promedio, con adherencias al epicardio por tejido blanco amarillento membranoso friable y áreas mixoides que se extendían hacia el miocardio (Figura 1b). Los ganglios linfáticos intraparenquimatosos y parahiliares pulmonares formaban conglomerados firmes, blancos de 1.5 cm de diámetro. Ambos pulmones tenían engrosamiento de la pleura visceral y puntillado blanco difuso subpleural. La superficie de corte del parénquima pulmonar presentaba engrosamiento peribronquial blanquecino con aumento de la consistencia. En la curvatura mayor y menor del estómago se identificaron varios nódulos blancos de 1.5 cm de diámetro promedio, firmemente adheridos a la serosa. La totalidad de la pared gástrica mostraba aumento de su espesor (1.7 cm promedio) y tenía consistencia firme; la mucosa era café y granular con pliegues notablemente engrosados (Figuras 1c-1d). Se identificaron ganglios linfáticos color blanco con aumento de tamaño y consistencia en regiones supraclavicular, peripancreática (que ocluían parcialmente la vía biliar extrahepática), periaórtica, raíz de mesenterio e implantes blanquecinos en peritoneo visceral/parietal, ovarios y vértebras lumbares. La tiroides tuvo tamaño y peso normales con pequeños nódulos de aspecto coloidal. El hígado mostró colestasis acentuada.

b) Examen histológico. Se demostró infiltración transmural de la pared del estómago, con extensión al epiplón mayor y menor por un anticuerpo difuso de Lauren tipo *linitis plástica* con células en “anillo de sello”, positivas para las tinciones de ácido periódico de Schiff y azul alciano a pH de 2.5 (Figura 2a-2b). El tejido membranoso fibromixóide que envolvía el miocardio, el puntillado subpleural y los anillos peribronquiales correspondieron a infiltración masiva del peri/epi/miocardio (Figura 2c), parénquima pulmonar, vasos linfáticos peribronquiales y subpleurales por células en anillo de sello. Ambos ovarios tenían infiltración linfática y parenquimatosa por anticuerpos. Los nódulos blancos descritos en vértebras, el resto de los órganos y superficies serosas correspondieron a metástasis óseas, en ganglios linfáticos e implantes de anticuerpo difuso.

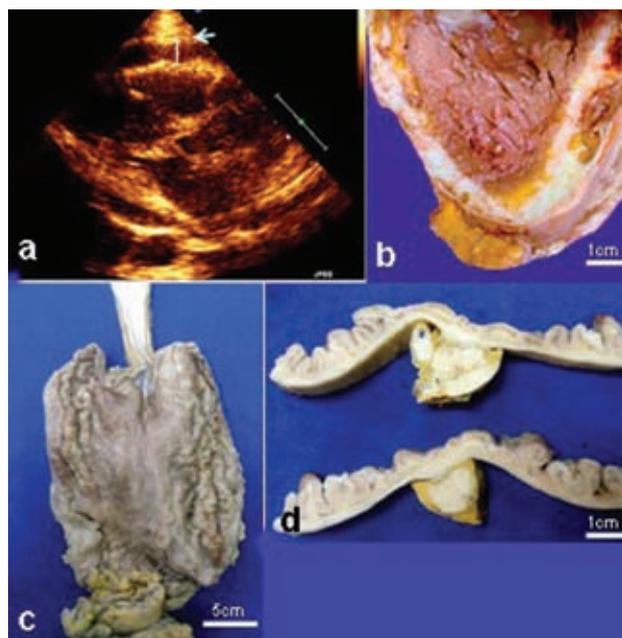


Figura 1. a) Ecocardiograma que muestra engrosamiento difuso del pericardio (flecha). b) El corazón presenta engrosamiento del pericardio secundario a infiltración por adenocarcinoma. c) y d) Estómago con adenocarcinoma difuso de tipo linitis plástica y metástasis en los ganglios perigástricos.

Las reacciones de inmunohistoquímica demostraron positividad para citoqueratinas de amplio espectro (AE1/AE3) y antígeno carcinoembrionario en las células neoplásicas (Figuras 2d y 2e). En la tiroides se observó hiperplasia nodular que alternaba con zonas de atrofia folicular, sin evidencia de neoplasia.

DISCUSIÓN

El caso descrito correspondió a una mujer con derrame pericárdico recidivante por carcinomatosis pericárdica (CPC) que condicionó deterioro súbito de la función hemodinámica y muerte, una situación clínica muy poco frecuente. En la serie de 60 pacientes con neoplasias malignas y MC que informaron Adenle y Edwards¹² se identificó un solo caso (7%) de adenocarcinoma de estómago. Kobayashi y col.³ informan una frecuencia similar y señalan atinadamente que esta observación es excepcional en la práctica clínica pero no es infrecuente en casos de autopsia. La manifestación clínica peculiar en estos pacientes es la disnea de esfuerzos secundaria a derrame pericárdico y derrame pleural.¹² Esto generalmente resulta ser la indica-

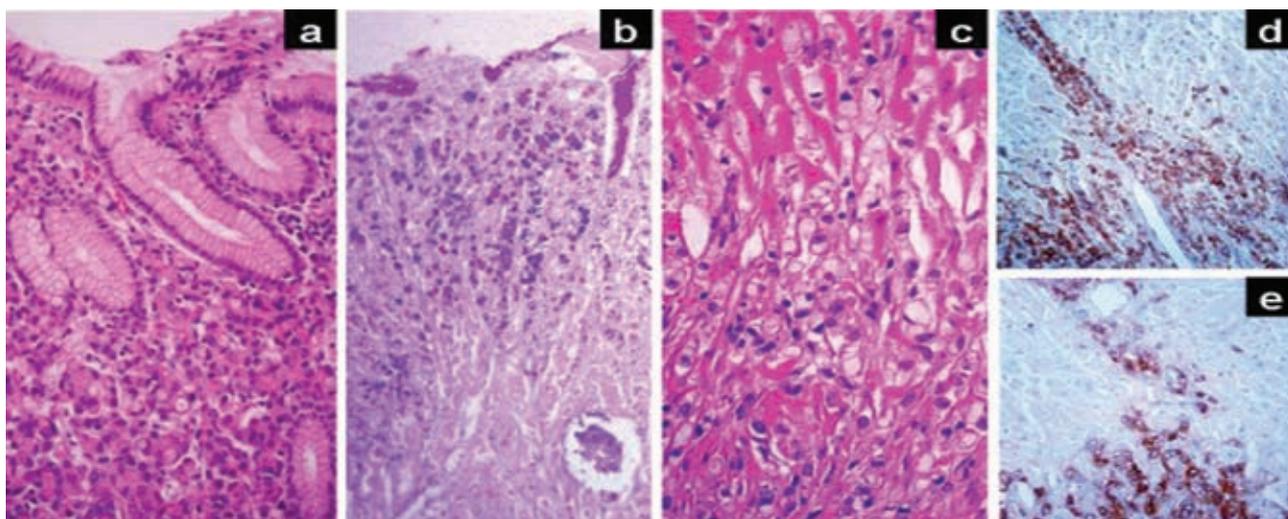


Figura 2. a) Infiltración difusa de la mucosa del estómago por adenocarcinoma difuso con células en anillo de sello. b) Mucosa de estómago con tinción de PAS-Azul Alciano positiva en las células neoplásicas en anillo de sello. c) Infiltración en el miocardio por células neoplásicas. d) y e) Positividad para citoqueratinas y antígeno carcinoembrionario respectivamente en las células en anillo de sello.

ción para una telerradiografía de tórax y ecocardiograma, que la mayoría de las veces demuestra un engrosamiento difuso del pericardio.¹⁻⁶ La pericardiocentesis con drenaje de líquido para análisis citológico define casi siempre el diagnóstico etiológico.^{11,13}

En nuestro caso destacan: a) la ausencia de manifestaciones gastrointestinales de un adenocarcinoma de estómago de variedad linitis plástica, b) ausencia de diagnóstico histológico de neoplasia maligna en repetidos análisis citológicos de líquido de pericardiocentesis, c) la presencia de un cuadro clínico y bioquímico que simuló una enfermedad AI y d) la causa de la muerte directamente relacionada con TC de etiología neoplásica sin diagnóstico *pre mortem*.

De acuerdo con el estudio mencionado¹² únicamente en 30% de los casos se estableció el diagnóstico antes de la muerte del paciente. Así mismo, en la serie de 127 casos con MC y derrame pericárdico de Wilkes y col., aproximadamente en 45% de ellos no se identificó inicialmente la etiología neoplásica, y hasta en el 74% no fue posible establecer la etiología.¹³ En nuestra paciente no se realizó el diagnóstico de MC debido a que el material drenado de la cavidad pericárdica mostraba citólisis, abundantes eritrocitos y escasas células que fueron interpretadas como de hiperplasia mesotelial reactiva. La revisión de las preparaciones citológicas de nuestro archivo confirmó la observación inicial de ausencia de células neoplásicas. Se ha informado que la sensibilidad de la citología y

la biopsia de pericardio en estos casos es de 90 y 56% respectivamente.^{7,13} Aunque generalmente las células neoplásicas suelen identificarse en los derrames serosos, éstas pueden confundirse con linfocitos o con células mesoteliales reactivas, puede haber poca cantidad de las mismas y/o estar oscurecidas por la hemorragia, dando resultados falsos negativos.^{1,11}

También en nuestra paciente se evaluaron algunos marcadores tumorales de los que únicamente el CA125 mostró elevación significativa. Esto seguramente debido a las metástasis de adenocarcinoma de estómago en ambos ovarios (tumor de Krukemberg bilateral), sin embargo, existen enfermedades no neoplásicas que pueden elevar el CA125.¹⁴ La ausencia de manifestaciones GI no favorecieron la identificación de la enfermedad, además de lo poco útiles que resultan otros marcadores tumorales para el diagnóstico de adenocarcinoma de estómago.¹⁵ La ictericia y elevación de las bilirrubinas, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica se explican con el hallazgo *post mortem* de ganglios linfáticos con metástasis de adenocarcinoma de estómago que obstruían la vía biliar extrahepática. Así, el padecimiento fue clínicamente interpretado como de origen AI, pues la paciente presentó además dolor articular, fiebre, derrame pericárdico y ANA.

Es bien conocido que la elevación de títulos de ANA puede presentarse en individuos sanos, secundario a neoplasias sólidas y procesos infecciosos, entre otros.¹⁰ La taquicardia asociada a ansiedad y pérdida importante de

peso en nuestra paciente fueron confundidas con manifestaciones de BT, cuando en realidad se explican por la restricción progresiva de la función cardíaca. A pesar de que el perfil tiroideo de nuestra paciente mostró mínimas alteraciones, la hipercaptación tiroidea del radiomarcador demostrada mediante gammagrafía, la sospecha de enfermedad AI, la ausencia de diagnóstico histológico de neoplasia en el líquido de derrame pericárdico y de sintomatología GI, justificaron el tratamiento con tiamazol.

Existen muy escasos informes de CPC complicada con TC, los cuales se han observado como la primera manifestación de enfermedad de curso clínico muy agresivo, enfermedad terminal o urgencia oncológica, según la serie más extensa que conocemos publicada por Kobayashi y col.³ Los pacientes presentan compromiso hemodinámico súbito, con ruidos cardíacos de baja intensidad y trazo electrocardiográfico de bajo voltaje. En este caso el TC se presentó como un evento terminal que en nuestra opinión fue la causa directa de la muerte.

La CPC puede iniciarse por contigüidad con la neoplasia, por vía hematógena o linfática. Se acepta como mecanismo patogénico fundamental el bloqueo de los ganglios linfáticos del corazón y el PC con diseminación retrógrada a partir de ganglios mediastinales.^{2,3} Los casos publicados,^{5,6} al igual que este, muestran extensa permeación de vasos linfáticos miocárdicos, pleurales y pulmonares, lo que señala que la vía linfática es la principal para su diseminación. Las preparaciones citológicas del material obtenido por pericardiocentesis en la etapa intermedia de evolución de nuestra paciente con resultados de “trasudado, negativo para neoplasia” sugieren que la obstrucción linfática mediastinal por adenocarcinoma de estómago inicialmente condicionó la acumulación de líquido en la cavidad pericárdica que terminó con la diseminación de la neoplasia a este sitio.

El pronóstico de individuos en estas condiciones es muy pobre aún establecido el diagnóstico.^{3,6-9} Se ha utilizado quimioterapia intrapericárdica con resultados variables, pero la sobrevida generalmente no es mayor de 10 meses.^{3,6,8} El tiempo total de evolución en la paciente que describimos fue de 9 meses, y 5 meses a partir de que se identificó el derrame pericárdico, prueba de un curso clínico agresivo.

Finalmente, proponemos el uso del término CPC en lugar de “pericarditis carcinomatosa” utilizado por algunos autores,³ pues define de manera más adecuada la patogenia

de las alteraciones observadas. La inflamación implícita en el término “pericarditis” es un epifenómeno resultado de la reacción inmunológica que despiertan en el hospedero antígenos asociados a las células neoplásicas y no el proceso mórbido fundamental.¹⁶

REFERENCIAS

1. Escobar A, Beltrán R. Taponamiento cardiaco en pacientes con neoplasia primaria conocida. *Revista CES Medicina* 2002;16(1):3.
2. Domínguez AB, Linares P, Vivas S, Castañón C, et al. Cardiac tamponade as the first manifestation of gastric cancer recurrence. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:577.
3. Kobayashi M, Okabayashi T, Okamoto K, Namikawa T, Araki K. Clinicopathological study of cardiac tamponade due to pericardial metastasis originating from gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11(44):6899-6904.
4. Varvarigos N, Kamaradou H, Kourt A, Papavasiliou ED, et al. Cardiac Tamponade as the first manifestation of gastric cancer and remission after chemotherapy. *Digestive Diseases and Sciences* 2001;46(11):2333-2335.
5. Sakai Y, Minouchi K, Ohta H, Annen Y, Sugimoto T. Cardiac tamponade originating from primary gastric signet ring cell carcinoma. *J Gastroenterol* 1999;34(2):250-252.
6. Miyazaki N, Iyama K, Baba H. A patient with 43 synchronous early gastric carcinomas with a Krukenberg tumor and pericardial metastasis. *Gastric Cancer* 2007;10(2):135-139.
7. Kusaba H, Fujihara M. Systemic chemotherapy of TS-1 and cisplatin for gastric signet-ring cell carcinoma presenting as cardiac tamponade. *Med Oncol* 2008;25(2):241-244.
8. Kohnoe S, Maehara Y, Takahashi I, Saito A, et al. Intrapericardial mitomycin C for the management of malignant pericardial effusion secondary to gastric cancer: case report and review. *Chemotherapy* 1994;40(1):57-60.
9. Funk L, Hartmann D. Symptomatic pericardial effusion as initial manifestation of gastric signet ring cell carcinoma. *Dutch Wes Med* 2003;128(16):870-873.
10. Adams BB, Mutasim DF. The diagnostic value of anti-nuclear antibody testing. *Int J Dermatol* 2000;39:887-891.
11. Gray W. *Diagnostic cytopathology*. 2th ed. London: Elsevier, 2003; p:103-244.
12. Adenle AD, Edwards JE. Clinical and pathologic features of metastatic neoplasms of the pericardium. *Chest* 1982;81:166-169.
13. Wilkes JD, Fidias P, Vaickus L, Perez RR. Malignancy-related pericardial effusion. 127 cases from the Roswell Park Cancer Institute. *Cancer* 1995;15(76):1377-1387.
14. Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumors-associated antigen: a review of the literature. *Human Reprod* 1989;4(1):1-12.
15. Tochi A, Costa G, Lepre L. The role of serum and gastric juice levels of carcinoembryonic antigen, CA19-9 and CA72.4 in patients with gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998;124:450-455.
16. Taylor-Papadimitrou J, Finn OJ. Biology, biochemistry and immunology of carcinoma-associated mucins. *Immunol Today* 1997;108:105.