

CONFERENCIA CLINICO - PATOLOGICA



Editora: Mercedes de Gaiter, M.D.

Historia Clínica No. 360763

Autopsia No. A71 - 70

Paciente de 63 años de edad, de sexo masculino, de raza blanca, que fue remitido para estudio del Hospital San Juan de Dios donde había ingresado en Febrero 22 de 1971, con historia de tos de dos años de evolución, que se intensificaba durante la noche y se acompañaba de expectoración mucopurulenta, ocasionalmente hemoptoica. Sin embargo, su estado general no sufrió modificación y pudo trabajar en forma normal en su profesión de vendedor ambulante hasta 15 días antes de su admisión, cuando súbitamente apareció dolor constante en la región posterior del hemitórax derecho que no se modificaba con los cambios de posición ni cedía a los analgésicos. Se quejaba también de dolor abdominal difuso aunque más intenso en el hipocondrio derecho. Había notado cambios en la voz, disfagia, anorexia y pérdida de peso. Además se quejaba de insomnio y cambios depresivos. Aquí, relató que había sido fumador desde los 15 años (aproximadamente 1 cajetilla diaria), admitió ser bebedor crónico aunque no específico ni el tipo de bebida ni la cantidad diaria ingerida y anotó dos hospitalizaciones previas en el ICSS: una por herida cortante de cuello hace 15 años y otra por fractura del maxilar hace 10 años. Como antecedentes patológicos, una venérea hace 40 años.

El examen físico reveló un paciente enflaquecido que aparentaba enfermedad crónica. La tensión arterial era normal y el pulso regular, de 100/minuto. Presentaba equimosis en antebrazo derecho y región glútea izquierda. Los dedos eran hipocráticos. Se palparon adenopatías yugulares pequeñas, móviles, no dolorosas. La percusión del tórax reveló matidez en base derecha donde se auscultaron estertores crepitantes y se apreció disminución del murmullo vesicular y de la transmisión de las vibraciones vocales. El hígado estaba aumentado de tamaño y su borde liso, duro y doloroso era palpable a 8 cms. por debajo del reborde costal. No había esplenomegalia. El

examen de los genitales y el tacto rectal no revelaron anomalidades.

Los estudios iniciales mostraron una Hb de 9.4 y un Hto de 28. Leucocitos 4.850 con 71% de neutrófilos, 22% de linfocitos, 3% de eosinófilos, 4% de monocitos y 2% de normoblastos. Se observó anisocitosis, poiquilocitosis, macrocitos, microcitos, policromasia e hipocromia. Las plaquetas estaban marcadamente disminuidas y el plasma era icterico. El tiempo de protrombina fue de 15" (control 11"). El parcial de orina mostró: densidad 1.025. Color: rojo. pH: 5, escasos leucocitos, no había albuminuria ni glucosuria. La glicemia fue de 162 mgr% y el nitrógeno uréico de 25 mgr%. La bilirrubina total fue 2.7 mg% y la directa de 0.3mgr%. Proteínas totales de 5.85 gr con albumina de 2.9gr y globulinas de 2.95 gr. Transaminasas piruvicas de 50 U. Fosfatasas alcalinas de 3 UB y fosfatasas ácidas de 12 UI. El colesterol fue de 138mgr%. Un croplógico fue negativo. Las pruebas cutáneas y de inmunodifusión para histoplasmosis y blastomicosis suramericana fueron negativas.

Las equimosis observadas al ingreso aumentaron y en vista de la marcada disminución de plaquetas observada en sangre periférica se hizo una interconsulta a Hematología quienes le practicaron los siguientes exámenes: Hb. 10 gr% Hto. 30%, Leucocitos 3.350 con 68% de Neutrófilos, 9% de eosinófilos, 3% de basófilos, 18% de linfocitos y 1% de monocitos; reticulocitos 4%, plaquetas 17.500 mm³. En el extendido periférico se observaron escasas células con aspecto "blastico". El estudio de médula ósea reveló una celularidad normal con presencia de megacariocitos y de sincitios de células malignas que mostraban cohesión epitelial.

En los días siguientes se apreció mayor decaimiento y pérdida de peso continua. La hepatomegalia aumentó haciéndose nodular. Hacia el 50. día presentó epistaxis frecuentes por lo cual fue necesario hacerle taponamiento de la fosa nasal derecha y más tarde darle una transfusión de 500 cc. de sangre completa. Once días después de hospitalizado el paciente murió en shock durante una epistaxis severa.

DISCUSION CLINICA

Dr. Aurelio Chauz
Jefe Departamento de Cirugía

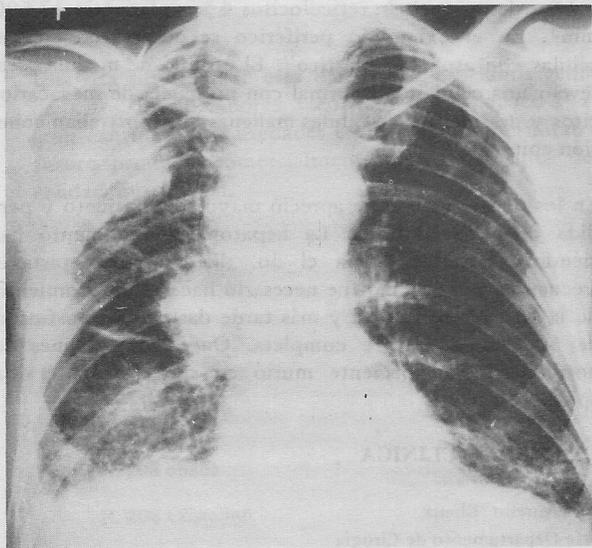
Analizando la historia clínica encontramos que los principales síntomas de este paciente son la tos crónica con expectoración mucopurulenta, ocasionalmente hemoptoica,

el dolor continuo en hemitórax derecho y los cambios en el tono de voz acompañados de disfagia.

Entre los signos positivos tenemos el mal estado general con enflaquecimiento, la tendencia hemorrágica, la gran hepatomegalia que aumentó durante la hospitalización haciéndose nodular, las adenopatías yugulares, el derrame pleural y el hipocratismo. Los signos negativos importantes son la ausencia de fiebre y esplenomegalia y un tacto rectal negativo.

Entre los exámenes paraclínicos los más importantes son la radiografía de tórax, que analizaremos más adelante, y el cuadro hemático. Este último nos muestra una anemia moderada con anisocitosis, poiquilocitosis, macrocitos, microcitos, policromasia e hipocromia, compatibles con hemólisis; un recuento leucocitario inicial que tiende a la leucopenia con desviación a la izquierda y se observa aparición en el segundo recuento de un 3% de basófilos. Hay un aumento en los reticulocitos lo cual también indica hemólisis. La plaquetopenia es evidente en ambos exámenes. Hay células blásticas en el extendido periférico y sincitios de células malignas en la médula ósea con celularidad normal y presencia de megacariocitos. Otros datos de laboratorio importantes son una bilirrubina aumentada a expensas de la indirecta, unas proteínas totales bajas y la protrombina moderadamente baja. Las fosfatasa ácidas son normales. El nitrógeno uréico está ligeramente aumentado por la hemólisis. La glicemia está aumentada pero es un dato aislado y no tiene importancia.

Las principales pruebas paraclínicas negativas son las pruebas cutáneas y de inmunodifusión para histoplasma y blastomycosis y el coprograma y el parcial de orina normales.



GRAFICA 1.

Radiografía AP de Tórax - Observense las masas parahiliares y periférica en el pulmón derecho y el aspecto reticulado de las bases pulmonares.

Este análisis de los datos clínicos y paraclínicos indica con bastante claridad que este paciente tiene una enfermedad neoplásica en estado avanzado cuyo foco primario trataremos de establecer.

Veamos las radiografías de tórax.

Dr. Antonio Arguello
Jefe Departamento de Radiología

Las radiografías fueron tomadas al ingreso del paciente, unos diez días antes de la muerte. Hay una masa hilar derecha con los contornos inferior y externo bien definidos y el superior difuso. Vemos otra masa por encima de la anterior, sobre el borde derecho del mediastino cuyo contorno superior esta a nivel del cayado aórtico. Hacia la periferia del pulmón derecho observamos una masa multinodular con engrosamiento pleural, lo cual nos hace pensar que posiblemente está localizada en la pleura. Hay otra masa muy pequeña por debajo de la anterior. También hay derrame pleural derecho. En el pulmón derecho y en la base del izquierdo se observa un punteado difuso y un aspecto reticular que da la apariencia de una neumonitis granular. El cuarto arco costal anterior derecho esta completamente destruido (Gráficas 1 y 2).

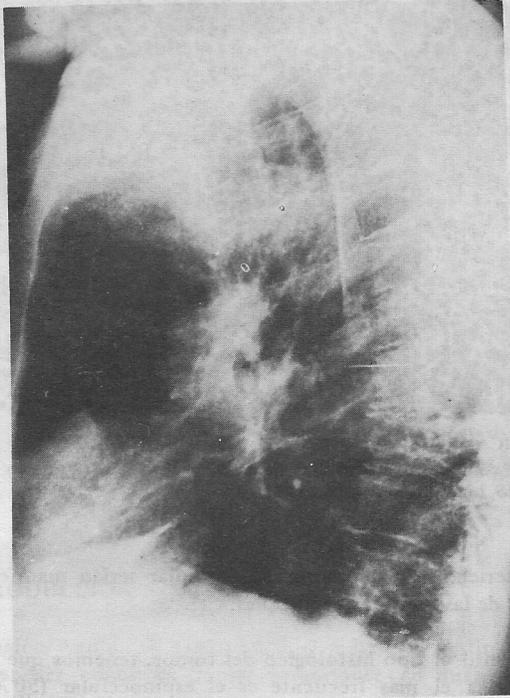
Con estos hallazgos radiológicos tenemos varias posibilidades diagnósticas. La primera es el linfoma. Sabemos que la leucemia, el linfosarcoma y la enfermedad Hodgkin producen cambios radiológicos intratorácicos similares a los encontrados en este paciente. El sarcoma de células reticulares en particular, puede dar masas mediastinales, invadir la pleura, destruir costillas e invadir el pulmón dando un aspecto de infiltrado amorfo parenquimatoso. Esta posibilidad nos atrae bastante.

Como se trata de un paciente mayor de 35 años con destrucción de una costilla, una segunda posibilidad sería el mieloma múltiple que invade el tejido linfóide y la pleura; los cambios pulmonares se explicarían por amiloidosis secundaria.

En presencia de un hemitórax blanco, denso, sin desviación del mediastino, se puede pensar en un mesotelioma difuso o también en atelectasia con derrame. En este caso en particular el mesotelioma es una posibilidad que gusta poco, más cuando este cuadro radiológico sugiere malignidad.

El carcinoma broncogénico es una posibilidad que no se puede descartar con esta imagen radiológica de masa de localización hilar. Este tumor puede dar metástasis al pulmón del mismo lado, al del lado opuesto, a la pleura y a los huesos. La variedad indiferenciada produce adenopatías con masas mediastinales. El diagnóstico diferencial radiológico entre linfoma y carcinoma broncogénico indiferenciado es muy difícil.

Por último, debemos mencionar los tumores metastásicos



GRAFICA 2
Proyección lateral de tórax que muestra las lesiones descritas en la Gráfica 1.

(páncreas, estómago, colon, etc) por el aspecto reticulado del pulmón que sugiere una diseminación linfática de un primario extratorácico. Sin embargo, no me agrada esta posibilidad.

Dr. Aurelio Chauz

Tenemos entonces varias masas redondeadas parahiliares, hiliares y periféricas con compromiso de la pleura. Hay derrame pleural e infiltración intersticial difusa y fina del pulmón derecho y parte del izquierdo. Además tenemos destrucción del cuarto arco costal anterior derecho.

Busquemos entonces el primario. Es poco probable que esté en Tracto Gastro Intestinal por la ausencia total de síntomas a este nivel: fatiga, dolor, náusea o vómito, hematemesis, melenas, cambios en el hábito intestinal etc. Además el tacto rectal es negativo lo cual ayuda bastante si tenemos en cuenta que los carcinomas intestinales son de origen bajo en el 70% de los casos.

La hepatomegalia nodular y la ictericia podrían orientar hacia una localización hepática. Sin embargo, a pesar de la hepatomegalia, las transaminasas y las fosfatasas alcalinas son normales.

Es muy poco probable que el riñón sea el foco primario por ausencia de la triada característica de estos tumores: masa en flanco, dolor lumbar y hematuria.

Las fosfatasas ácidas normales y el tacto rectal negativo descartan un primario en próstata ya que deben estar alterados en presencia de un cuadro metastásico de esta magnitud. La excepción sería el carcinoma que se localiza en la parte anterior de la glándula pero en este caso los síntomas de prostatismo serían prominentes y este paciente no los tiene.

La posibilidad de un linfoma tiene en contra el hecho de la ausencia de esplenomegalia y de fiebre y el no presentar adenopatías generalizadas sino localizadas a una sola cadena ganglionar. Además, generalmente se encuentran las células características en el extendido periférico y en la médula ósea.

La anemia, la presencia de basófilos y la leucopenia favorecen el diagnóstico de leucemia mieloide crónica, pero esta es improbable ante el dato de celularidad normal de la médula ósea. Es factible que células malignas de otra naturaleza se confundan con "blastos"¹.

El diagnóstico de mieloma múltiple aunque favorecido por la destrucción de la costilla, la anemia y la plaquetopenia, tiene en contra la ausencia de plasmocitos anormales en la médula, de dolor óseo y de lesiones en otros huesos. Además, la radiografía de tórax nos muestra una destrucción completa de la costilla y no la imagen lítica, en "sacabocado", característica de este tumor. Tampoco hay alteración de las proteínas ni de las fosfatasas alcalinas, ni hay hipercalcemia.

Descartados estos focos primarios consideremos la posibilidad de un carcinoma de pulmón. Este paciente está en la década de la vida en la cual es más frecuente este tumor, es fumador de larga data y tiene una evolución larga de tos con expectoración hemoptoica, además de exhibir dedos hipocráticos, derrame pleural y cambios radiológicos pulmonares.

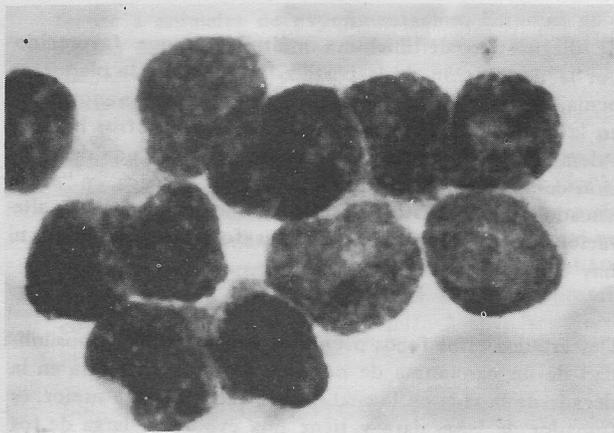


GRAFICA 3.
Célula encontrada en la sangre periférica. Obsérvese el escaso citoplasma, el gran núcleo lobulado y los nucleolos (x500).

La anemia y la plaquetopenia forman parte de la gama de manifestaciones extrapulmonares de los carcinomas de pulmón que incluyen síndrome de Cushing, trastornos en el metabolismo del calcio, trastornos hemáticos y otros trastornos hormonales de características variadas²⁻³⁻⁴.

La hemólisis, cuadro muy claro en este paciente, se ha visto asociada a enfermedades malignas, entre ellas el carcinoma del pulmón. Su mecanismo exacto no se conoce pero se ha demostrado acortamiento de la vida del glóbulo rojo marcándolo con Cr⁵¹

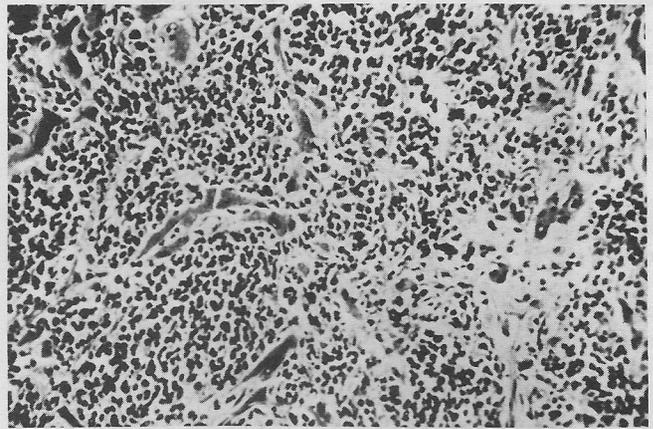
Los cambios en el tono de voz se deben a compromiso del recurrente por la masa para-aórtica derecha. Esto es más frecuente en tumores del lado izquierdo ya que el recurrente de este lado pasa por debajo del arco aórtico. La masa parahiliar derecha produjo la disfagia por compresión del esófago.



GRAFICA 4.
Extendido de médula ósea que muestra nido de células de núcleo grande, a veces lobulado y citoplasma escaso (x500)

La tendencia hemorrágica progresiva en forma de equimosis y epistaxis que finalmente lo llevan al shock y la muerte se explicaría por los siguientes mecanismos:

- mecánico por mieloptisis (invasión de células tumorales a la médula). Poco probable porque se encontraron sincitios pero no invasión masiva.
- las células malignas, con un metabolismo aumentado, pueden lisarse; los metabolitos liberados son tóxicos y pueden producir hemólisis y plaquetopenia.
- un tercer mecanismo sería el de coagulación intravascular con tendencia hemorrágica por consumo de algunos factores. Las células malignas taponan los capilares y consumen el fibrinógeno por trombosis⁵. Además producen fragmentación física de los glóbulos rojos. Algunos metabolitos también pueden producir fibrinolisis.



GRAFICA 5.
Tumor compuesto por células pequeñas uniformes de núcleo redondo, hiper cromático. (x150)

La ictericia y la hepatomegalia nodular serían manifestaciones de las metástasis múltiples.

En cuanto al tipo histológico del tumor, tenemos que por estadística el más frecuente es el espinocelular (50%), de crecimiento lento, con compromiso de grandes bronquios y atelectasia, ausente en este caso.

El carcinoma indiferenciado es de evolución corta y compromete los bronquios principales.

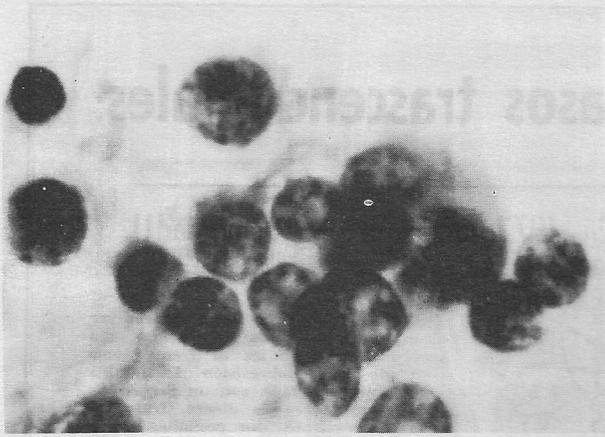
El adenocarcinoma encuadraría bastante: crece a una velocidad intermedia entre los dos anteriores y produce lesiones redondeadas y posteriormente infiltración difusa. Puede comprometer el hilio y ser multicéntrico. El carcinoma bronquiolar es periférico y muy raro.

Dr. Jaime Quintero Cruz
Auxiliar de Cátedra
Departamento de Medicina Interna

Este paciente tiene un síndrome mediastinal con disfonía y disfagia y una imagen radiológica con compromiso intersticial que puede ser debida a infiltración linfática o intersticial. Creo que se trata de un problema metastásico y prefiero el diagnóstico de linfoma por el cuadro hematológico y la hepatomegalia. La ausencia de esplenomegalia no descarta el linfoma ya que puede haber solo compromiso focal del bazo sin aumento de su tamaño. Algunos linfomas se asocian a mucromicosis y ésta puede ser la causa del infiltrado pulmonar.

PRESENTACION PATOLOGICA.

Dr. Miguel A. Pedraza
Profesor Asociado
Departamento de Patología



GRAFICA 6.

Impresión del tumor teñida con la técnica de Papanicolaou. Las células malignas muestran una membrana nuclear bien definida y una cromatina granular.

Este caso es realmente fascinante y aunque el diagnóstico esta consignado en la historia clínica, creímos que fuera de interés presentarlo por las manifestaciones hematológicas de anemia y trombocitopenia. El diagnóstico se hizo en vida por el hallazgo en sangre periférica y en médula ósea de numerosas células tumorales de núcleo muy grande, hipercromático y nucleolo prominente (Gráfica 3). El bloque celular de la médula ósea mostró sincitios de células malignas con cohesión de células epiteliales en medio de grupos pequeños de células propias de la médula ósea (Gráfica 4).

La autopsia mostró que el tumor primario se originaba en el bronquio superior izquierdo. Medía 1.5 x cms. de diametro y aunque se extendía por debajo del cartilago y de la mucosa no mostraba mayor crecimiento dentro de la luz bronquial. El tumor estaba compuesto por las llamadas "células en avena", pequeñas, uniformes, de escaso citoplasma y núcleo hipercromático oval o redondeado (Gráfica 5 y 6). Había producido metástasis a los ganglios hiliares, peripancreáticos y paraaórticos, al parenquima pulmonar, la pleura, el diafragma, la dura, el hígado y alrededor del coledoco causando la ictericia obstructiva. El tumor reemplazaba extensamente la médula ósea vertebral, esternal y de algunas costillas lo cual explica claramente la anemia mieloptísica y la trombocitopenia marcada manifestada por la tendencia hemorrágica. Es necesario anotar que en casos en los cuales hay una infiltración difusa de la médula ósea por células malignas, los estudios radiológicos pueden interpretarse como negativos, ya que no hay mayor destrucción de hueso ni tampoco formación de él.

Hay un caso similar a este publicado en el New England J. of Medicine⁶. En ambos casos fue la trombocitopenia marcada el primer indicio de una anemia mieloptísica. Esta entidad debe sospecharse cuando exista pancitopenia progresiva con normoblastos y células de la serie mieloide o en casos de trombocitopenia sin causa aparente⁷.

Como hallazgos accesorios se encontró una bronconeumonía abscedada y una aterosclerosis que afectaba principalmente la aorta abdominal y las coronarias.

DIAGNOSTICO ANATOMICO FINAL

1. Carcinoma broncogénico indiferenciado (de células en avena) con metástasis a:
 - a) Ganglios parahiliares, peripancreáticos y paraaórticos.
 - b) Pleura parietal
 - c) Pulmón
 - d) Diafragma
 - e) Hígado
 - f) Dura (epidural)
 - g) Médula Osea.
2. Anemia mieloptísica secundaria a No.1
3. Ictericia obstructiva.
4. Derrame pleural bilateral
5. Bronconeumonía abscedada

Accesorios

Aterosclerosis principalmente de aorta abdominal y arterias coronarias.

REFERENCIAS

1. Alexander et al.: Differential diagnosis of tumor cells in circulating blood. Am J Clin Path 13: 414, 1960.
2. Knowles, J.H. and Smith, L. H., Jr.: Extrapulmonary manifestations of bronchogenic carcinoma. New Eng J Med 262:
3. Hatch, H.B. Jr. and Knudson, R.J.: Extrathoracic manifestations of bronchogenic carcinoma. Med Clin N Amer 51: 1041, 1967.
4. Rose, Mario : Lung cancer: review of some of its systemic effects. 23rd annual symposium on pulmonary diseases. Sept 1970.
5. Fountain, J.R. and Holman, R.L.: Acquired fibrinogen deficiency associated with carcinoma of the bronchus. New England Journal of Medicine 283: 34, 1970.
7. Mattier, S.R.: Hematologic aspects of space occupying lesions of the bone marrow (myelophthitic anemia). Ann Int Med 14:436, 1970.