

ENDOCARDITIS TROMBÓTICA NO BACTERIANA COMO SÍNDROME PARANEOPLÁSICO EN ADENOCARCINOMA DE COLON.

NON-BACTERIAL THROMBOTIC ENDOCARDITIS AS A PARANEOPLASTIC SYNDROME IN COLON ADENOCARCINOMA.

Luis M. Pérez-Carreño P.^{1,2}, Mariandreina Pérez-Carreño P.³, Victor A. Oliveira M.^{1,2}

ABSTRACT

The case of a 70-year-old male patient with an initial clinic of migratory polyarthritis and asthenia is exposed, which is admitted to the emergency department, evidencing through paraclinical polyserositis (bilateral pleural effusion, free liquid in abdominal cavity and mild pericardial effusion) and anemia, optimizing conditions with the transfusion of 2 units of globular concentrate and discharging with apparent improvement. After performing lower digestive endoscopy, a smelting, stenosis, friable lesion with fibrin remains at the level of a high sigmoid is evident, considering a left colon tumor, performing a biopsy that reports cytological morphology of highly suggestive neoplastic epithelial appearance of colon ADC; combined with biopsy and bone marrow aspirate compatible with pure erythroid aplasia. Subsequently, the patient presents dyspnea at moderate efforts progressing to orthopnea, with a recent heart murmur, transesophageal echocardiography being indicated, reporting moderate to severe aortic insufficiency, with aortic valve deformation and presence of 1.5 x 0.6cm mobile vegetation, so blood cultures are requested. (2 sets) which are negative. In this sense, a literature review is carried out finding in the literature reported cases of infective endocarditis in patients with colon cancer, documented mainly by Streptococcus bovis, with little incidence in relation to non-bacterial thrombotic endocarditis related to this type of cancer; described as paraneoplastic expression the genesis of aseptic vegetations, associated with a state of hypercoagulability developed in the cancer patient, which determines thrombotic phenomena that have a significant impact on the prognosis of these patients.

KEY WORDS: adenocarcinomas, colon, endocarditis, paraneoplastic syndrome, thrombosis.

RESUMEN

Se expone el caso de un paciente masculino de 70 años de edad, con clínica inicial de poliartrosis migratoria y astenia, el cual es ingresado a urgencias, evidenciando a través de paraclínicos poliserositis (derrame pleural bilateral, líquido libre en cavidad abdominal y derrame pericárdico leve) y anemia, optimizando condiciones con la transfusión de 2 unidades de concentrado globular y egresando con mejoría aparente. Tras realización de endoscopia digestiva inferior se evidencia lesión mamelonante, estenosante, friable, con restos de fibrina a nivel de sigmoide alto, planteándose tumor de colon izquierdo, realizando biopsia que reporta morfología citológica de aspecto epitelial neoplásico altamente sugestivo de ADC de colon; aunado a biopsia y aspirado de médula ósea compatible con aplasia eritroide pura. Posteriormente paciente presenta disnea a moderados esfuerzos progresando a ortopnea, con soplo cardíaco de reciente aparición, indicándose ecocardiograma transesofágico, reportando insuficiencia aórtica moderada a severa, con deformación valvular aórtica y presencia de vegetación móvil de 1.5 x 0.6cm, por lo que se solicitan hemocultivos (2 sets) los cuales resultan negativos. Se realiza en este sentido revisión bibliográfica encontrando en la literatura casos reportados de endocarditis infecciosa en pacientes con cáncer de colon, documentadas principalmente por Streptococcus bovis, con poca incidencia en lo referente a endocarditis trombótica no bacteriana relacionada a este tipo de cáncer; describiéndose como expresión paraneoplásica la génesis de vegetaciones asépticas, asociadas a un estado de hipercoagulabilidad desarrollado en el paciente con cáncer, lo cual condiciona fenómenos trombóticos que repercuten significativamente en el pronóstico de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: adenocarcinomas, colon, endocarditis, síndrome paraneoplásico, trombosis.

INTRODUCCIÓN

La presencia de endocarditis ha sido descrita en asociación con gran variedad de lesiones malignas tales como cáncer de pulmón, estómago y páncreas, raramente con cáncer colo-rectal. Las neoplasias condicionan un estado de hipercoagulabilidad que conlleva a fenómenos de trombofilia originando así una entidad particular denominada Endocarditis Trombótica No Bacteriana (ETNB), de allí la importancia en diferenciar el origen de vegetaciones endocárdicas en este grupo de pacientes¹.

Dicha entidad se caracteriza por la presencia de lesiones en las válvulas del corazón, constituidas

Recibido: Octubre 2019 Aprobado: Febrero, 2020

¹Programa de Postgrado de Medicina Interna, Universidad de Carabobo. ²Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". Estado Carabobo, Venezuela.

³Unidad de Gastroenterología "GASTROSALUD", Centro Policlínico Valencia. Estado Carabobo.

Correspondencia: luisperezcarreno@gmail.com

Luis Pérez Carreño ORCID 0000-0002-5144-7350

Mariandreina Perez Carreño ORCID 0000-0001-5855-9112

Victor Oliveira M ORCID 0000-0001-8188-0756

por acumulaciones de plaquetas y fibrina, sin presencia de microorganismos. Originalmente descrita por Ziegler en 1888, las lesiones de ETNB se consideraron trombos de fibrina depositados en válvulas cardíacas normales o con degeneración superficial. En 1936, Gross y Friedberg introdujeron el término endocarditis trombótica no bacteriana¹.

El-Shami, Griffiths y Streiff, señalan en su estudio la relación entre la ETNB y una variedad de estados inflamatorios, incluidas enfermedades crónicas como algunas neoplasias y estados de autoinmunidad. La ETNB se caracteriza por la deposición de trombos en válvulas cardíacas no dañadas previamente, en ausencia de una infección bacteriana en el torrente sanguíneo en pacientes con enfermedades crónicas debilitantes. Las válvulas más comúnmente afectadas (en frecuencia descendente) son la válvula aórtica, la válvula mitral y una combinación de las válvulas aórtica y mitral¹.

En relación a la etiopatogenia de esta enfermedad, su origen radica en la formación de trombos plaquetarios, activación de citoquinas pro inflamatorias y factores de coagulación, con la consiguiente formación de vegetaciones de tamaño variable que tienden a desprenderse y causar fenómenos tromboembólicos más fácilmente que las vegetaciones observadas en la endocarditis infecciosa. Posterior a la embolización, el sitio de la lesión puede volverse a regenerar y dejar tejido de cicatrización fibrótico².

La incidencia de endocarditis trombótica no bacteriana es difícil de determinar. En autopsias, se han encontrado vegetaciones valvulares en 0,3 a 9% de pacientes con cáncer. Los más frecuentes fueron adenocarcinomas de pulmón, páncreas, próstata, mama y colon. En un estudio prospectivo de 200 pacientes con cáncer se encontraron vegetaciones en el ecocardiograma transtorácico en 38 casos. De estos, nueve tuvieron tromboembolismo venoso, seis embolias arteriales y dos accidentes cerebrovasculares².

Otro estudio relevante coincide con este porcentaje de aparición en una serie de necropsias practicadas generalmente a pacientes entre la cuarta y la octava década de la vida, aunque puede afectar a personas de cualquier edad. La ETNB suele estar asociada con neoplasias y otras enfermedades debilitantes crónicas, pero también puede complicar procesos agudos como sepsis, infecciones (como neumonías o pielonefritis) o grandes quemados. Mientras en series necrópsicas las enfermedades subyacentes más frecuentes suelen ser las neoplasias (y, concretamente, el adenocarcinoma productor de mucina), en series quirúrgicas es mayor la

aparición de ETNB en pacientes con enfermedades del tejido conectivo y valvulopatía reumática³.

Del mismo modo, otros autores señalan que la frecuencia de aparición de la ETNB es en gran parte desconocida. Sin embargo, en la serie de autopsias más grande publicada hace 30 años, se encontraron 65 casos de ETNB durante un período de 10 años, lo cual corresponde a una incidencia de 1,6% en el total de las autopsias realizadas. Así mismo, en 51 casos, una o más neoplasias malignas se asociaron con ETNB; el adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente de neoplasia relacionada. El cáncer de pulmón, páncreas, gástrico y el adenocarcinoma de sitio primario desconocido son los cánceres más comunes asociados con ETNB¹.

El diagnóstico de ETNB se hace dificultoso en vista de que el índice de sospecha es bajo, aunado a que las pruebas de imagen no son altamente sensibles y a la agresividad de presentación del cuadro clínico. Por esta razón, en los estudios consultados, en ninguno de los casos se realizó el hallazgo ante mortem. En cuanto al tratamiento de la ETNB, lo más importante es el control de la enfermedad subyacente. No obstante, hay indicios de que la anticoagulación con heparina puede prevenir los fenómenos embólicos evitando la complicación más frecuente relacionada a esta entidad¹.

En atención a lo antes señalado, se hace necesario crear conciencia al momento del abordaje clínico de pacientes con las características previamente definidas sobre la probable aparición de ETNB; a través de un equipo multidisciplinario y la aplicación de adecuadas técnicas diagnósticas con el fin de dar inicio a una terapéutica temprana que permita mejorar la expectativa de vida en estos pacientes. Para ello se realiza el análisis del siguiente caso clínico, cuyos objetivos principales están centrados en revisar las patologías subyacentes a la ETNB, determinar el rendimiento de los métodos diagnósticos utilizados y recoger las características clínicas para así poder establecer patrones que nos hagan sospechar la presencia de esta enfermedad muchas veces subestimada en los pacientes con cáncer, con una alta repercusión en su pronóstico y de esta manera evitar complicaciones sobre todo tromboembólicas que contribuyan a disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes.

Igualmente, se trata de revisar y analizar otros síndromes paraneoplásicos presentes en el paciente como la poliartritis migratoria y la anemia aplásica. Los síndromes paraneoplásicos son entidades nosológicas

que se caracterizan por manifestaciones clínicas independientes y muchas veces precedentes, como en el caso clínico que se presenta, a los efectos clínicos locales derivados de un tumor maligno primario y/o sus metástasis; por lo cual, su reconocimiento pudiese contribuir a un diagnóstico más temprano de la enfermedad neoplásica que permita aplicar tratamiento en una etapa más susceptible y óptima.

Caso Clínico

Se trata de un paciente masculino de 70 años, con antecedente de hipertensión arterial (HTA) de 6 años de evolución, en tratamiento regular con Amlodipina 10mg una vez al día, quien inicia enfermedad actual en el mes de marzo de 2017, cuando comienza a presentar: dolor lumbar de 8 puntos según la Escala Visual Análoga (EVA), de aparición brusca, ocasionando incluso limitación para la marcha durante aproximadamente 96 horas, con acalmia tras la ingesta de analgésicos comunes. Dicho dolor desaparece a los 5 días de iniciada la clínica, siendo valorado para ese momento por neurocirujano quien descarta daño estructural del sistema nervioso central a través de una tomografía axial computarizada (TAC) simple. Posterior a 3 días refiere dolor en articulación de rodilla derecha de 5 puntos según la EVA de tipo punzante, continuo, sin acalmia, por lo que acude al traumatólogo quien indica la realización de resonancia magnética nuclear (RMN) de columna lumbosacra y rodilla derecha; donde se devela como conclusión: rectificación de lordosis, cambios osteodegenerativos moderados, discopatía degenerativa L4-L5 y L5-S1; además de hemangioma en cuerpo vertebral L5. En cuanto a la RMN de rodilla derecha, reportó hidrartrosis leve, con cambios degenerativos moderados, meniscopatía grado 1. Por tanto, en consideración a dichos resultados indica terapia analgésica ambulatoria con resolución de sintomatología a los 8 días de tratamiento; no obstante, el paciente luego presentó dolor a nivel de articulación glenohumeral derecha de moderada intensidad, con acalmia espontánea a los 7 días de su inicio.

Posterior a 1 semana el paciente comienza a presentar disnea a moderados esfuerzos, la cual progresa a disnea en reposo, aunado a tos seca, siendo valorado inicialmente por neumonología, quien indicó antibioticoterapia (ATB) ambulatoria con levofloxacina (750mg) bajo el planteamiento de infección respiratoria baja, la cual cumple durante 72 horas sin mejoría clínica, asociándose además astenia, fatiga, hiporexia y exacerbación de la disnea, por lo que es trasladado a centro asistencial donde se decide su hospitalización y realización de paraclínicos, encontrando como positivo

al examen físico: piel con palidez cutáneo mucosa acentuada; a la auscultación cardiopulmonar ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos y ruidos respiratorios presentes en ambos hemitórax, disminuidos en ambas bases, sin agregados. A nivel de paraclínicos: anemia con hemoglobina en 7 gr/dl (sin embargo en controles previos del mes de enero de 2017 su valor estaba en 13 gr/dl) y hallazgos de poliserositis (derrame pleural bilateral, derrame pericárdico, líquido libre en cavidad abdominal).

Se realiza ecocardiograma transtorácico (ETT), donde se evidenció: hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo (VI), hipocinesia leve apical, fracción de eyección (FE): 79%, insuficiencia mitral leve; además de insuficiencia aórtica moderada. Se realizan otros estudios como PCR para Citomegalovirus (CMV) y Epstein Barr (EBV), serología viral para Virus de Hepatitis B y C (HBV, HCV) así como para Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH, Elisa de 4ta Generación) resultando negativos. Se solicitó además sangre oculta en heces negativa, frotis de sangre periférica que denota línea granulocítica y megacariocítica sin alteraciones; serie eritroide con hipocromía y reticulocitos en 0,6%.

Durante su ingreso hospitalario se instauró tratamiento con candesartan 8mg una vez al día, carvedilol 6,25mg dos veces al día y furosemida 40mg una vez al día; además de culminar ATB con levofloxacina durante 5 días; recibiendo adicionalmente 2 unidades de concentrado globular, optimizándose de esta manera valores de Hb/Hcto y egresando por aparente mejoría clínica.

A las 72 horas de su egreso presenta nuevamente disnea progresiva hasta llegar a la ortopnea, siendo ingresado a centro hospitalario (abril 2017) con edema en miembros inferiores, ingurgitación yugular y crepitantes bibasales bajo planteamiento de insuficiencia cardíaca descompensada, presentando discreta mejoría clínica a las 48 horas al recibir tratamiento con furosemida. Se toma muestra para gram, BK, cultivo y antibiograma de esputo: reportando negativos.

En vista de presentar nuevamente descenso de valores de Hb/Hcto y planteamiento de anemia arregenerativa, se realizan estudios de extensión tipo biopsia y aspirado de médula ósea (MO) reportando ausencia de línea eritroide, con PCR en MO para CMV - EBV y Parvovirus B19: negativos. Estudios de endoscopia digestiva superior dentro de la normalidad, con colonoscopia la cual reportó lesión mamelonante,

estenosante en un 40%, friable, con restos de fibrina y mucosa a nivel de sigmoide alto, planteándose tumor de colon izquierdo, por lo cual se toma muestra para biopsia que reporta morfología citológica de aspecto epitelial neoplásico altamente sugestivo de ADC de colon.

Es allí cuando se realiza TAC abdominal con doble contraste, reportando hepatoesplenomegalia leve, quistes corticales simples renales bilaterales con engrosamiento parietal concéntrico del sigmoide y diverticulosis colónica sin complicaciones asociadas, TAC de tórax de alta resolución con contraste que reporta moderado derrame pleural bilateral a predominio derecho, con componente atelectásico asociado, con focos de consolidación neumónica, nódulo pulmonar calcificado en segmento lateral de lóbulo medio derecho, aortoesclerosis, leve derrame pericárdico y adenomegalias inflamatorias mediastinales. ETT control, reporta disfunción diastólica, FE de 73%, aurícula izquierda dilatada (4.92cm), regurgitación mitral de grado leve, raíz aórtica normal, válvula aórtica deformada con regurgitación aórtica de grado moderado a severo, cavidades derechas normales, regurgitación tricuspídea, pericardio normal sin evidencia de derrame, planteándose posibilidades de endocarditis bacteriana a nivel valvular aórtico, por lo que se realiza ecocardiograma transesofágico (ETE), reportando insuficiencia aórtica moderada a severa, con deformación de válvula aórtica, presencia de vegetación móvil, insinuándose al tracto de entrada y raíz aórtica, con diámetro de 1.5 x 0.6cm (Figura 1), insuficiencia mitral leve, con función sistólica del VI normal.

Se toman muestras para hemocultivos (2 frascos para aerobios) resultando negativos. Al examen físico se aprecia soplo holosistólico grado II en foco aórtico, de reciente aparición, estableciéndose inicio de ATB con Vancomicina + Gentamicina, siendo valorado por parte de cirugía cardiovascular, determinando indicación de reemplazo valvular aórtico, por lo cual paciente es referido a otro centro de salud para resolución quirúrgica, la cual se realiza 1 semana después donde se obtiene muestra para biopsia valvular que reporta: tejido valvular cardíaco con infiltrado inflamatorio multifocal distribuido en el espesor de tejido fibroconectivo laxo, edematoso y hemorrágico, a expensas de abundantes plasmocitos además de la evidencia de trombos plaquetarios. Erosión multifocal del endotelio, sustituido por material fibrinoso de aspecto parcialmente organizado, con células inflamatorias, hemosiderina y eritrocitos extravasados. Necrosis fibrinoide distribuida en el espesor del tejido conectivo valvular en múltiples focos y congestión severa de luces vasculares y evidencias de hemorragias recientes y no recientes.



Figura 1. Vegetación móvil, que se insinúa al tracto de entrada y de la raíz aórtica, con diámetro de 1.5 x 0.6 cm. evidenciada en Ecocardiograma Transesofágico.

Paciente es trasladado a UCI, sin embargo, durante su recuperación desarrolla como complicación trastorno del ritmo: taquicardia ventricular refractaria a tratamiento farmacológico y maniobras de reanimación falleciendo en post operatorio inmediato.

Discusión

La naturaleza diversa de la endocarditis sigue siendo un reto diagnóstico. La historia clínica es extremadamente variable dependiendo del microorganismo causal, la presencia o ausencia de cardiopatía preexistente, de válvulas protésicas o dispositivos cardíacos y la forma de presentación. Por lo tanto, se debe sospechar la presencia de endocarditis en una gran variedad de situaciones clínicas. Se puede presentar como una infección aguda de progresión rápida, pero también como una enfermedad subaguda o crónica con síntomas no específicos que pueden despistar o confundir la evaluación inicial⁴. Potencialmente cualquier microorganismo puede causar una endocarditis, aunque, en conjunto, los estreptococos y estafilococos son responsables del 80% de los casos; sin embargo, existe un porcentaje de gérmenes poco frecuentes de especial importancia en esta entidad clínica, tales como los microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter actinomycetenumcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), *Streptococcus bovis*, *Pseudomonas aeruginosa*, hongos, entre otros⁵.

La endocarditis infecciosa (EI) documentada por *Streptococcus bovis*, en pacientes con cáncer colo-rectal

ha sido ampliamente descrita en la literatura. El primer caso de EI documentada por *S. bovis* fue publicado en 1945 por Mc Neal y Blevins. En 1951, Mc Coy sugirió que podría existir una relación entre la bacteriemia, la endocarditis por *S. bovis* y el cáncer de colon, asociación aceptada en la década de los años 70 y luego sustentada por varias publicaciones establecidas hasta la fecha⁶. Muchos autores sostienen que el daño de la mucosa intestinal originado por este microorganismo sería un factor predisponente para el desarrollo de bacteriemias transitorias por *S. bovis*, mientras que la capacidad del germen de adherirse al endotelio valvular, sería un factor crítico para el desarrollo de EI⁶.

Clínicamente, no hay característica que distinga la endocarditis por *Streptococcus bovis* de otras etiologías, siendo esta una bacteria gram-positiva perteneciente al grupo D de los estreptococos. Se ha determinado que el mismo es responsable de aproximadamente 6,0% de todas las endocarditis infecciosas⁷. Adicionalmente, en otros estudios se reporta una incidencia mayor, de hasta 13% de todos los casos de EI, señalando una asociación alrededor de 18% a 62% entre la endocarditis causada por este microorganismo y el ADC de colon. La fiebre es encontrada en prácticamente todos los pacientes⁸. El diagnóstico es realizado en 95% de los casos mediante hemocultivos positivos, criterio mayor propuesto por la Universidad de Duke⁷. Por lo tanto, en un paciente con hemocultivos negativos, puede plantearse el diagnóstico de ETNB o aséptica como expresión paraneoplásica en un paciente con una enfermedad maligna.

Ahora bien, definimos síndromes paraneoplásicos como entidades nosológicas que se caracterizan por manifestaciones clínicas independientes a los efectos clínicos locales derivados de un tumor maligno primario y/o sus metástasis⁹. Dentro de la amplia gama de manifestaciones clínicas se ha descrito en la literatura el desarrollo de una entidad conocida como *endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) o aséptica*, caracterizada por lesiones estériles constituidas por fibrina y plaquetas que aparecen en las válvulas de las cavidades izquierdas del corazón⁹.

La ETNB fue descrita por primera vez por Ziegler en 1888 con el término de tromboendocarditis. Desde entonces, esta afección ha recibido diversas denominaciones tales como endocarditis marántica, endocarditis verrucosa atípica o endocarditis de Libman Sacks. Este proceso ha sido identificado en el contexto de numerosas situaciones patológicas asociadas a estados de hipercoagulabilidad, pudiendo aparecer en pacientes con neoplasias malignas, enfermedades mieloproliferativas, como complicación de una sepsis,

en quemaduras graves, en pacientes con síndrome antifosfolípido primario o asociado a lupus eritematoso sistémico, en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y en enfermedades pulmonares que cursan con hipoxia.

La ETNB asociada a neoplasia suele ocurrir en pacientes con cáncer diseminado, resultando infrecuente que su diagnóstico preceda al de la enfermedad maligna¹⁰. Anteriormente, Trousseau ya había hecho referencia a la asociación entre trombosis y cáncer². De hecho, en un estudio realizado en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, en una revisión de 2041 autopsias de adultos, realizadas durante 29 años (1974-1977 y 1980-2004), fue reportada una incidencia de 1,08% (22 casos), describiendo afectación a pacientes entre la cuarta y la octava década de la vida, correspondiéndose con la edad del paciente estudiado (70 años). En lo que respecta a enfermedades asociadas a su desarrollo, destacaron los procesos infecciosos, la asociación de neoplasia e infección y la insuficiencia cardíaca. En referencia al daño valvular en 8 casos (36,5%), la única válvula afectada fue la mitral mientras que en 5 (22,7%) lo fue la aórtica y en 1 caso (4,5%) la tricúspide. La afectación simultánea de las válvulas mitral y aórtica apareció en 6 casos (27,3%). La asociación neoplásica más frecuente en el desarrollo de endocarditis fue el adenocarcinoma de colon³, dato trascendental en el análisis del caso.

En otras publicaciones, las válvulas más comúnmente afectadas (en orden de frecuencia) son la válvula aórtica, la válvula mitral y una combinación de la aórtica y de la mitral¹. En el caso estudiado la válvula aórtica fue la afectada, coincidiendo con lo antes mencionado.

Embolismos sistémicos múltiples: elemento clave en el diagnóstico de ETNB

El diagnóstico de ETNB debe sospecharse ante la existencia de embolismos sistémicos múltiples en diferentes territorios, encontrándose dicho elemento ausente en el presente caso. La ecocardiografía-Doppler transtorácica resulta una técnica útil para su evaluación, pero debido a su baja sensibilidad las vegetaciones de pequeño tamaño pueden pasar desapercibidas. Por ello, en caso de elevada sospecha clínica con ETT no concluyente, está indicada la realización de una ETE, elemento que contribuyó a establecer el diagnóstico del caso estudiado.

Sin embargo, es importante destacar que las lesiones valvulares de la ETNB resultan ecocardiográficamente indistinguibles de las observadas en la EI, por lo que es necesario establecer un diagnóstico diferencial con esta entidad. Este diagnóstico es especialmente edificado en los casos

de EI, por lo que hemocultivos negativos, debiendo sospecharse un origen infeccioso hasta que el contexto clínico y el curso de la enfermedad demuestren lo contrario¹⁰.

La terapéutica de esta entidad radica en el control del tumor subyacente y administración de heparina con la intención de minimizar el riesgo de eventos tromboembólicos⁹. No obstante, no existen datos concluyentes que aconsejen un tratamiento definitivo. En los pacientes con insuficiencia valvular grave puede estar indicada la cirugía de recambio valvular si la situación clínica del paciente y el pronóstico de la enfermedad de base lo permiten¹⁰.

Poliartritis Migratoria como Síndrome Paraneoplásico en ADC de Colon

Otra de las expresiones del síndrome paraneoplásico es la poliartritis migratoria, con prevalencia y patogénesis desconocida, relacionada con tumores sólidos (pulmón, estómago, colon, mama, ovario, laringe y páncreas)⁹, siendo un dato clínico importante **en este caso** ya que el paciente debuta con dolor articular. Manger y Schett, establecieron el término de Poliartitis paraneoplásica revisando las características clínicas de 121 pacientes en los cuales la neoplasia fué detectada en menos de 4 años al inicio de la artritis, encontrando que la edad media del comienzo de los síntomas articulares fue de 54.2 años con una afectación mujer/hombre de 1.7:1. Aproximadamente en un tercio se detectó una neoplasia hematológica. El tumor sólido más frecuente reportado fue el adenocarcinoma de pulmón y de mama. La poliartritis tiende a ser asimétrica, de comienzo agudo, se acompaña de elevación de reactantes de fase aguda y generalmente el factor reumatoide, anticuerpos anti-nucleares y anticuerpos antiproteínas citrulinadas son negativos, pero estos marcadores pueden ser positivos en 27%, 19% y 10% respectivamente¹¹.

Anemia aplásica eritroide pura como hallazgo inusual

En referencia a la anemia, es la complicación hematológica más frecuente observada en los pacientes con cáncer. Se presenta en cerca del 50% de estos pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad o del tratamiento. La anemia paraneoplásica puede ser por el efecto directo de la neoplasia (hemofagocitosis) o por el efecto de un producto producido por la neoplasia (hemólisis). La anemia eritroide pura es una anemia hiporregenerativa severa, caracterizada por un descenso marcado o ausencia de progenitores eritroides en la médula ósea, con reticulocitopenia importante, leucocitos y plaquetas normales¹¹, correspondiéndose con el caso presentado.

Clásicamente se asociaba a timomas con una incidencia de 10-15%. La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una de las neoplasias hematológicas más frecuentemente asociada con anemia eritroide pura. Alrededor de 6% de pacientes con LLC desarrollan esta manifestación. En otras series, la leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG) es la causa más frecuente. Otras neoplasias hematológicas implicadas son: linfomas Hodgkin y no Hodgkin (LH, LNH), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), mieloma múltiple (MM) y mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM). También se han implicado otros tumores no hematológicos como el cáncer microcítico de pulmón, de mama y gástrico, aunque en muchos casos no se ha establecido una relación causa efecto entre el tumor sólido del paciente y el desarrollo de la anemia. La patogenia implica la inhibición de las células que responden a eritropoyetina (EPO) mediante inmunoglobulinas inhibitoras, citotoxicidad mediada por anticuerpos de los eritroblastos e inhibición por linfocitos-T de las células que responden a EPO. El tratamiento de la neoplasia subyacente puede producir la resolución de la anemia. Cuando no hay respuesta al tratamiento antineoplásico, es necesario el uso de tratamiento inmunosupresor incluyendo corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, globulina antitimocito, ciclosporina y danazol¹¹. Existen pocos datos acerca de la relación entre anemia aplásica eritroide pura como síndrome paraneoplásico y ADC de colon, abriendo una brecha para futuras investigaciones al respecto.

CONCLUSIÓN

Los síndromes paraneoplásicos inducen alteraciones que se pueden agrupar en función al sistema que afectan, el aparato cardiovascular no se escapa de esta realidad; evidenciándose la relación existente entre el desarrollo de la ETNB y el ADC de colon.

La ETNB es una entidad poco frecuente pero devastadora de trombofilia asociada a malignidad que aparece no sólo en pacientes con enfermedades neoplásicas en estadio terminal, sino en pacientes con enfermedades potencialmente curables. Se debe sospechar en todo paciente con una enfermedad debilitante asociada que presente signos o síntomas de embolia periférica y realizar una ecocardiografía transtorácica para intentar confirmar el diagnóstico.

Llama la atención que en la mayoría de los casos consultados, no hubo sospecha clínica de esta entidad y el diagnóstico se realizó post mortem durante la autopsia. Posiblemente, el diagnóstico se vea dificultado por las manifestaciones de la enfermedad de base, la escasa presencia de manifestaciones cardíacas y por

el rápido curso clínico. Además, los hallazgos de la ecocardiografía transtorácica suelen ser escasos, dado el pequeño tamaño de las vegetaciones y considerando que a través de esta técnica no pueden detectarse vegetaciones menores de 4 mm, por lo que probablemente sería adecuado, si la sospecha clínica es alta, realizar una ecocardiografía transesofágica.

La terapia definitiva incluye la terapia antitumoral dirigida a la neoplasia maligna subyacente y la anticoagulación indefinida con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. Antagonistas de la vitamina K tales como la warfarina son ineficaces y no deben emplearse. La eficacia de los anticoagulantes directos sigue siendo desconocida. El resultado a largo plazo para la mayoría de los pacientes con ETNB asociado con malignidad es pobre, porque se asocia típicamente con neoplasias malignas diseminadas e incurables. Sin embargo, las terapias antitumorales y anticoagulantes a menudo tienen un beneficio paliativo significativo y, por lo tanto, deberían ser utilizados para la mayoría de los pacientes con NBTE.

Por otra parte, la poliartritis migratoria ha sido descrita como parte de las expresiones paraneoplásicas del ADC de colon, así como de otro tipo de neoplasias, por lo que su presencia en adultos mayores debe hacer pensar en enfermedad maligna y dirigir esfuerzos en precisar o descartar esta causa como sucedió en nuestro caso de estudio. Para finalizar, no se encontró en la literatura casos reportados entre ADC de colon y el desarrollo de aplasia eritroide pura.

Por lo anteriormente discutido, se hace necesario tener presente el planteamiento de ETNB en pacientes susceptibles y sean aplicadas estrategias que confirmen la sospecha diagnóstica para poder iniciar una conducta que modifique la evolución tórpida a la que están expuestos estos pacientes que no reciben un tratamiento destinado a evitar sus complicaciones resultando fatales en la mayoría de los casos y realizándose su confirmación postmortem.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) El-Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial Thrombotic Endocarditis in Cancer Patients: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Oncologist*. [Internet]. 2007; [citado 31 de Mayo de 2019]; 12(5):518-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522239>
- 2) Zylberman M, Díaz F, Sánchez F. Endocarditis trombótica no bacteriana bivalvular asociada a cáncer y ecocardiograma transesofágico. *Medicina Buenos Aires* [Internet]. 2006 [citado 30 de Mayo de 2019]; 66:254-256. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/8117/aa3f43ec4bac17ac3df1e8a1b3f2ba484ca1.pdf>
- 3) Llenas-García J, Guerra-Valesa J, Montes-Moreno S, López-Ríos F, Castalbón-Fernández F, Chimeno-García J. Endocarditis trombótica no bacteriana: estudio clínico-patológico de una serie necrópsica. *Revista Española de Cardiología*. [Internet]. 2007 [Citado 30 de Mayo de 2019]; 60:493-500. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/endocarditis-trombotica-no-bacteriana-estudio/articulo/13106182/>
- 4) Habib G, Lancellotti P y Col. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Revista Española de Cardiología*. [Internet]. 2016 [citado 28 de Mayo de 2019]; 69:69.e1-e49. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/guia-esc-2015-sobre-el/articulo/90446444/>
- 5) Farreras- Rozman. *Medicina Interna*. XVII Edición. España, Elsevier 2012.
- 6) Cremona A, Pincence A, Escudero E, Cartasegna L. Endocarditis infecciosa por *Streptococcus bovis* asociada con neoplasia intestinal: presentación de cuatro casos y revisión bibliográfica. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología* [Internet]. 2004 [Citado 28 de Mayo de 2019]; 33:240-242. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/1/revista/04v33n2/caclin/cacli02/cremona.PDF>
- 7) Sharara A, Hamdan A, Malli A, El-Halabi M, Hashash J, Ghaith O. Association of *Streptococcus bovis* endocarditis and advanced colorectal neoplasia: A case-control study. *Journal of Digestive Diseases* [Internet]. 2013 [citado el 28 de Mayo de 2019]; 14; 382-387. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23551389>.
- 8) Maulaz A, Texeira M, Silva L, Antunes M, Lima M, Ribeiro N. Endocarditis infecciosa por *Streptococcus bovis* en paciente con carcinoma colónico. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2010 [Citado 29 de Mayo de 2019]; 95(3): 88-90. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2010001300023&script=sci_arttext&tlng=es.
- 9) López RO, Camacho LP, Gerson CR. Síndromes paraneoplásicos: Diagnóstico y tratamiento. *Revista Hospital*

- Juárez México [Internet]. 2016 [citado 28 de Mayo de 2019]; 83 (1-2):31-40. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2016/ju161-2f.pdf>.
- 10) Herrera P, Esteban E, Giménez J, Pareja A, Moscoso J. Endocarditis trombótica no bacteriana como manifestación inicial de neoplasia pulmonar. Revista Medicina. Interna Madrid [Internet]. 2004; [citado 05 de julio de 2019]; Vol. 21, N°10, pp. 495-497. Disponible en: http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992004001000007.
- 11) Usón J, López P. Síndromes reumatológicos paraneoplásicos: artropatías y miopatías. Síndromes paraneoplásicos 2014. Libro Digital. Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes GETHI. Disponible en: http://www.gethi.org/portals/0/libro_digital_oncología.pdf.