

# Sesión clinicopatológica cerrada\*

## Hemoptisis de repetición en enfermo hipertenso con infiltrados nodulares, dolor torácico y hemorragia pulmonar fatal

A. Rivero<sup>1</sup> y G. Ortuño<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen del Camino de Pamplona;

<sup>2</sup>Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario de Murcia.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 58 años que ingresó en la UVI del Hospital General Universitario de Murcia por probable infarto agudo de miocardio. Entre sus antecedentes patológicos destacaba una hipertensión arterial en tratamiento con indapamida y un accidente laboral hacía 14 años, motivo por el que se encontraba en situación de jubilación. No refería ningún otro factor de riesgo coronario. En los últimos diez días había presentado tres o cuatro episodios de dolor torácico irradiado a cuello de aproximadamente una hora de duración con sensación de ahogo y febrícula los últimos dos días. El día de su ingreso en UVI presentó dolor torácico opresivo irradiado a espal-

da y cuello que se intensificaba al inclinarse hacia delante acompañado de sudoración fría, náuseas y vómitos. Tras la realización de un electrocardiograma (ECG) se decidió su ingreso en la UVI; entonces el enfermo estaba consciente y orientado, con mal estado general y una tensión arterial de 90/45 mmHg. No había ingurgitación yugular y los tonos cardíacos eran rítmicos a 80 lpm sin ruidos patológicos. El ECG mostraba un ritmo sinusal con elevación del segmento ST de 2 mm en I, II, aVL, V5 y V6 y ondas "q" iniciales de V7 a V9. En la analítica destacaba: Hb 9,9 g/dl, leucocitos 13.900/mm<sup>3</sup>, plaquetas 298.000/mm<sup>3</sup>, glucosa 183 mg/dl y creatinina (CPK) en límites normales. En la radiografía (Rx) de

\*Tuvo lugar en Pamplona, el día 18 de junio de 1999, con motivo de la celebración del XXV Aniversario del Servicio de Anatomía Patológica (Jefe del Servicio: Dra. Ana M<sup>a</sup> Puras) del Hospital Universitario Virgen del Camino (actividad científica subvencionada por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra).

Moderada por el Dr. José M<sup>a</sup> Martínez-Peñuela (Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Navarra). Para el diagnóstico radiográfico contó con el apoyo del Dr. Santiago Ostiz (Servicio de Radiología del Hospital Universitario Virgen del Camino de Pamplona).

tórax existía cardiomegalia grado II/IV y un probable derrame pleural izquierdo con posible atelectasia asociada.

### Evolución

Ante la situación del paciente se decidió realizar trombólisis sistémica, entrando en protocolo ASSENT II, estabilizándose su situación. Se practicó un ecocardiograma que mostró un derrame pericárdico de 3 cm en diástole, sin colapso de cavidades derechas. No pudo valorarse claramente la contractilidad miocárdica. Ante estos datos se suspendió la perfusión de heparina y se inició tratamiento con volumen y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las CPK seriadas fueron normales. A las 24 horas, por deterioro de su estado general y hemodinámico, se realizó pericardiocentesis. Se obtuvo 1,1 l de un líquido serosanguinolento que mostró 4800 leucocitos/mm<sup>3</sup> (81% polinucleares y 19% mononucleares), glucosa 30 mg/dl, lacticodehidrogenasa (LDH) 7200 U/l, adenosindesaminasa (ADA) 120 U/l y cuyo estudio citológico no evidenció células malignas, pero sí abundantes células mesoteliales. Posteriormente se hizo más evidente el derrame pleural izquierdo que se drenó, obteniéndose aproximadamente 1 l de un líquido exudativo con ADA normal (6 U/l) y sin consumo de glucosa. Tras drenar dicho hemitórax se practicó una tomografía computarizada (TC) torácica en la que únicamente se objetivó un derrame pleural derecho. El estudio broncoscópico fue normal y las repetidas tinciones para detectar bacilos ácido-alcohol-resistentes en esputo negativas. Analíticamente, tan sólo se evidenció un ligero consumo del complemento (C3) y los estudios serológicos fueron negativos. El ECG se normalizó, y diez días después de su ingreso en la UVI el enfermo fue trasladado al Servicio de Medicina Interna encontrándose afebril, asintomático y bajo tratamiento con antituberculosos y corticoides.

### Estancia en el Servicio de Medicina Interna

A su ingreso presentaba buen estado general, estaba afebril, sin ingurgitación yugular, pulso paradójico ni adenopatías palpables. Los tonos cardíacos eran rítmicos a 110 lpm sin soplos ni roce pericárdico. En la auscultación pulmonar había cierta hipoventilación en base izquierda. El abdomen era blando y se palpaba una hepa-

tomegalia blanda de 1 cm. El estudio analítico mostró: Hg 9,5 g/dl, Hto 30%, VCM 91 µm<sup>3</sup>, leucocitos 10.100/mm<sup>3</sup> (segmentados 77%, linfocitos 12%, monocitos 5%), plaquetas 62.000/mm<sup>3</sup>, urea 92 mg/dl, creatinina 1,58 mg/dl, GOT 1120 U/l, GPT 1840 U/l, GGT 113 U/l, LDH 747 U/l, C3 67 mg/dl, C4 16 mg/dl, anticuerpos antinucleares (AAN) positivos a título de 1/160 con patrón homogéneo. El Mantoux y las serologías frente a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., virus de Epstein-Barr y citomegalovirus fueron negativos. Durante su estancia en la planta de Medicina Interna el paciente permaneció asintomático, siendo dado de alta a los 14 días de su ingreso en planta, bajo tratamiento específico y esteroideo, pendiente del resultado del cultivo de Lowenstein en el líquido pericárdico. En ese momento el ECG mostraba ondas T negativas en cara diafragmática y lateral.

### Reingreso

Quince días después el enfermo fue visto en consulta y ante su buen estado general se inició descenso de la dosis de corticoides; pero a los cuatro meses comenzó con tos de predominio nocturno, hemoptisis y febrícula, por lo que reingresó con el diagnóstico de probable infección respiratoria, siendo tratado con cefotaxima y dosis crecientes de corticoides. En la exploración física estaba consciente y orientado, afebril y con una tensión arterial de 130/70 mmHg. En la auscultación pulmonar había crepitantes en ambas bases. En la analítica destacaba: Hb 8,6 g/dl, Hto 25,3%, coagulación normal, glucemia 219 mg/dl, urea 124 mg/dl, creatinina 1,09 mg/dl, Na 129 mEq/l, K 4,7 mEq/l, bilirrubina total 1,4 mg/dl, GOT 102 U/l, GPT 314 U/l, GGT 117 U/l, LDH 581 U/l, C3 97 mg/dl, C4 12,8 mg/dl, factor reumatoide positivo, anticuerpos antinucleares (AAN), antimembrana basal glomerular (anti-MBG) y anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) negativos. El ECG estaba en ritmo sinusal a 98 lpm con ondas T negativas en I, II y aVL. Los hemocultivos, urocultivo y cultivos de esputo fueron negativos y se detectó una serología positiva frente a *Chlamydia pneumoniae*. La Rx simple y TC torácica mostraron infiltrados pulmonares bilaterales alveolointersticiales y un derrame pleural derecho (Figs. 1 y 2). La ecografía cardíaca puso de manifiesto una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, sin efusión pericárdica, y aumento



**Figura 1.** Radiografía posteroanterior de tórax. Se aprecia cardiomegalia y un patrón infiltrativo de tipo nodular en campos inferiores.

de las presiones de llenado, dato confirmado por cateterismo derecho. Se practicó broncoscopia con biopsia transbronquial, objetivándose abundantes restos de sangre en el árbol traqueobronquial y un fragmento del parénquima pulmonar con fibrosis y hemosiderosis. Durante este ingreso el paciente continuó con tos, espu-

tos hemoptoicos y ocasionalmente fiebre de hasta 38 °C. Se inició tratamiento con *bolus* de metilprednisolona y ciclofosfamida, a pesar de lo cual su situación general se agravó con episodios de disnea paroxística nocturna, grave insuficiencia respiratoria y progresión radiográfica de los infiltrados pulmonares, por lo que fue trasladado a



**Figura 2.** TC de tórax donde se aprecian infiltrados pulmonares y derrame pleural derecho.

UVI para ventilación mecánica. De manera progresiva, presentó deterioro hemodinámico y de la función renal con hipoxemia refractaria, falleciendo en esta situación a los cinco días del ingreso. Se practicó estudio necrópsico.

## DISCUSIÓN CLÍNICA

Nos encontramos ante una historia extensa cuya exposición y discusión realizaré en dos partes cronológicamente correspondientes a los dos ingresos del enfermo. Parece que las manifestaciones clínicas en ambos ingresos pudieran corresponder a dos enfermos distintos. La primera parte de la historia se caracteriza básicamente por episodios recientes de dolor torácico y disnea acompañados de cortejo vegetativo, episodios que en un principio hicieron pensar a profesionales adiestrados en este tipo de enfermedad que se encontraban ante un cuadro coronario. La segunda parte ocurre cinco meses más tarde, tras un período de evidente mejoría clínica, y se caracteriza por tos, hemoptisis, febrícula y una rápida e irreversible insuficiencia cardiorrespiratoria y renal que parecía presagiar un fallo multiorgánico.

Ante un enfermo de 58 años, al parecer hipertenso, con los síntomas referidos, a todos se nos ocurriría pensar como primera posibilidad diagnóstica en una crisis coronaria. Evolutivamente, sin embargo, la ausencia de onda "q" de necrosis y la no elevación de la enzima CPK parecen descartar razonablemente, la naturaleza coronaria del cuadro. Tal y como se describe en la historia, las características del dolor torácico con irradiación a espalda y la fiebre orientan más hacia una pericarditis; sin embargo, un detalle que sorprende de la anamnesis es que el dolor torácico se intensificase al inclinarse hacia delante, lo contrario de lo que suele ocurrir en las pericarditis. Asimismo, las alteraciones eléctricas referidas son más sugestivas de pericarditis que de naturaleza coronaria. Esta sospecha se confirma en el ecocardiograma y finalmente con la pericardiocentesis que dio salida a una gran cantidad de líquido serosanguinolento que correspondía a un exudado con marcada elevación de LDH, aumento de la celularidad y elevación muy significativa de la enzima ADA. Nos encontramos por tanto ante un cuadro de pericarditis aguda o subaguda en el cual el verdadero problema es filiar su etiología, como ocurre en la mayoría de las ocasiones. Ante este diagnóstico siempre debemos considerar la posibilidad de un tapo-

namiento cardíaco. En la historia se comenta que no había ingurgitación yugular ni pulso paradójico, pero la expresividad clínica del taponamiento cardíaco puede ser de muy distinto grado, siendo el más intenso el que se acompaña de bajo gasto y shock cardiogénico. La palpación de hepatomegalia blanda y la elevación de las transaminasas apoyarían el diagnóstico de fallo cardíaco derecho.

El diagnóstico etiológico de las pericarditis suele entrañar grandes dificultades hasta el extremo de poder necesitar la práctica de una biopsia pericárdica, o incluso llegar al diagnóstico etiológico sólo tras el estudio anatomopatológico posnecropsia. En series amplias predominan claramente las formas idiopáticas y virales. A gran distancia se encuentran las de etiología tuberculosa y las neoplásicas, si bien siempre debemos considerar las tuberculosas por la alta prevalencia que en nuestro entorno sigue teniendo esta enfermedad. Otras posibilidades etiológicas menos frecuentes son las vasculitis y en general las enfermedades de naturaleza inmunitaria. Por último, las pericarditis purulentas y las metabólicas están razonablemente descartadas en este caso por razones obvias: el líquido pericárdico no era purulento y el grado de insuficiencia renal no lo suficientemente importante como para producir una pericarditis urémica. En definitiva, las etiologías más probables a nuestro juicio serían la tuberculosa, la neoplásica y, por último, las que acompañan a las vasculitis y a las enfermedades inmunitarias en general. Al diagnóstico de pericarditis idiopática se llega por exclusión, y habitualmente son de evolución favorable.

La pericarditis tuberculosa viene a representar el 4% de las pericarditis agudas, el 7% de los taponamientos cardíacos y el 6% de las formas constrictivas (16). Es más frecuente en varones jóvenes. La Rx de tórax muestra infiltrados pulmonares sólo en el 20% a 30% de los casos (16, 45). La prueba de la tuberculina es positiva sólo en el 66% de los casos y lo puede ser también hasta en el 41% de las pericarditis de otras etiologías (16, 45). El líquido pericárdico suele corresponder a un exudado seroso, frecuentemente serosanguinolento, rico en células mononucleares aunque en fases tempranas de la enfermedad pueden predominar los polinucleares. Se consigue la visualización de bacilos ácido-alcohol-resistentes en el 40% de los casos y el cultivo es positivo en apenas el 60% (16). En el caso que nos ocupa, desconozco el resultado de la tinción de Ziehl-Neelsen: ¿no se

realizó? La respuesta al tratamiento antituberculoso es en general favorable y suele evitar la evolución hacia la pericarditis constrictiva. Sin embargo, todavía hoy se habla de una mortalidad de entre el 17% y el 40% de los casos (16). En este caso la etiología tuberculosa puede ser una opción razonable: la clínica es compatible y las características bioquímicas del líquido pericárdico parecen apuntar en esta dirección por tratarse de un exudado serohemático con una cifra baja de glucosa y una elevación marcada de la ADA, hecho característico, aunque no exclusivo, de las pericarditis tuberculosas. Ciertos tumores pueden cursar con cifras bajas de glucosa en el líquido pericárdico y las enfermedades que cursan con estimulación de la inmunidad celular (derrames de naturaleza autoinmunitaria, purulentos o neoplásicos) pueden hacerlo con concentraciones elevadas de ADA, al ser ésta una enzima localizada preferentemente en los linfocitos T. De todas formas en estos casos la ADA no suele alcanzar cifras demasiado elevadas (2, 9, 46). Desde un punto de vista teórico, la presencia de abundantes células mesoteliales, tanto en líquido pericárdico como en líquido pleural, va en contra de la etiología tuberculosa (5).

Los tumores capaces de producir derrame pericárdico pueden ser primarios o metastásicos. Entre los primarios, tumores poco habituales pero muy agresivos, los más frecuentes son los mesoteliomas y los sarcomas, concretamente el angiosarcoma (1, 26). Se trata de un tumor muy maligno, que metastatiza con rapidez y que, dada su estirpe vascular, suele producir metástasis hemorrágicas. La gran dificultad en alcanzar el diagnóstico de este tipo de tumores hace necesaria la práctica de una biopsia pericárdica ya que la citología del líquido pericárdico es poco rentable. Los tumores que con mayor frecuencia metastatizan en el pericardio, melanomas y leucemias (13, 14), pueden ser directamente descartados en este caso. Los linfomas, terceros en frecuencia, constituyen aproximadamente el 20% de las metástasis pericárdicas (39), pero en este caso la forma de presentación y la ausencia de adenopatías intratorácicas hacen muy improbable este diagnóstico. Debido a su alta frecuencia, la mayoría de los tumores cardíacos metastásicos provienen de cánceres de mama, pulmón y tubo digestivo. Sin embargo, en el caso de los carcinomas la sensibilidad de la citología del líquido pericárdico es muy elevada, hasta del 90% (35), y en el líquido pericárdico en este enfermo no se apreciaron células neoplásicas.

Por último, otra posibilidad patogénica que teóricamente podría explicar tanto el derrame pericárdico como el pleural es la naturaleza inmunológica. La pericarditis en el seno de la enfermedad de Wegener es un hecho excepcional: según los National Institutes of Health sólo el 2% de los 158 enfermos con Wegener cursaron con pericarditis (21). Por el contrario, las serositis en general son manifestaciones frecuentes de la enfermedad autoinmunitaria por excelencia: el lupus eritematoso sistémico. El líquido pericárdico y pleural en esta enfermedad suelen corresponder a exudados con elevación de polimorfonucleares en los estadios iniciales y linfocitosis en etapas más tardías. Curiosamente, se ha descrito que la glucosa en líquido pericárdico suele estar disminuida mientras que puede ser normal en el líquido pleural (31). A diferencia de lo que suele ocurrir en los jóvenes, en el lupus eritematoso sistémico de comienzo tardío no es tan significativo el predominio de mujeres respecto a varones y la pleuropericarditis es una manifestación más frecuente. A mi juicio, la positividad de los AAN en este caso (a títulos moderados) nada prejuzga sobre la etiología, porque es un hallazgo posible en otras enfermedades, incluso en la población sana. Sin embargo, debería haberse investigado su especificidad antigénica, sobre todo teniendo en cuenta el patrón homogéneo que se describe en la historia, patrón que sugiere en primer lugar la presencia de anticuerpos anti-ADN nativos, unos de los más específicos del lupus eritematoso sistémico. En cualquier caso, habitualmente el diagnóstico se confirma con la demostración de estos autoanticuerpos en líquido pericárdico o con la práctica de una biopsia pericárdica.

El segundo ingreso ocurre cinco meses más tarde y se caracteriza por tos, hemoptisis y febrícula. Se auscultan estertores crepitantes finos bilaterales, y radiográficamente se habla de infiltrados reticulonodulares y de derrame pleural derecho. En la broncoscopia y lavado broncoalveolar se objetivan restos hemáticos en los bronquios. Finalmente, el enfermo presenta intensa ortopnea y episodios de disnea paroxística nocturna; su situación clínica se agrava con hipoxemia grave y refractaria, deterioro hemodinámico y de la función renal.

El conjunto de estos datos clínicos, radiográficos y endoscópicos permite orientar el cuadro hacia una hemorragia pulmonar alveolar difusa. Este cuadro, junto a una insuficiencia renal, nos obliga a comentar la posibilidad teórica de encontrarnos ante un síndrome renopulmonar, aunque sería más apropiado hablar de síndrome pulmo-

nar-renal porque es evidente que la afectación predominante es la pulmonar. Se puede argumentar que las manifestaciones de afectación renal, tal y como se describen en la historia, no son tan relevantes como para hablar de dicho síndrome. Al respecto quiero comentar que este síndrome se configura como un espectro (4), en uno de cuyos extremos se sitúan los enfermos con afectación renal importante y afectación pulmonar ligera (incluso clínicamente silente) y en el otro los casos con afectación pulmonar intensa y renal ligera. El grado de insuficiencia renal suele venir determinado por la extensión e intensidad de la proliferación extracapilar, que como sabemos es un proceso patológico inespecífico que nada prejuzga de la etiopatogenia y que puede acompañar a nefropatías de muy diversa naturaleza. El síndrome renopulmonar fue descrito por Goodpasture en 1919 (18) en un varón de 19 años que padecía una grave hemorragia pulmonar y una glomerulonefritis. En 1967, Lerner (27) describió que los anticuerpos anti-MBG desempeñaban un papel determinante en la patogenia de dicha enfermedad. Posteriormente, se ha constatado la coexistencia de hemorragia pulmonar y glomerulonefritis en otras muchas enfermedades (44) y por diferentes mecanismos patogénicos: en enfermedades mediadas por inmunocomplejos como el lupus eritematoso sistémico, la púrpura de Schönlein-Henoch o la crioglobulinemia mixta esencial; en algunas vasculitis sistémicas del tipo Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener o poliangeítis microscópica, y también se ha descrito un síndrome renopulmonar inducido por fármacos (44), siendo el mejor documentado en la literatura el producido por penicilamina, pero también está descrito con rifampicina, fármaco que tomó nuestro enfermo.

Clínicamente podemos descartar el síndrome de Churg-Strauss e imagino que el patólogo no habrá observado depósitos lineales de IgG en la membrana basal del capilar glomerular. Al menos esto parece indicar la ausencia en suero de anticuerpos anti-MBG.

La granulomatosis de Wegener, vasculitis sistémica con especial predilección por el aparato respiratorio y renal, presenta no obstante muchas variables en cuanto a la intensidad de sus lesiones en uno u otro órgano. Naturalmente en nuestro caso no se trataría de un cuadro completo de los que los médicos llamamos típicos. En todo caso podría tratarse de la variante localizada exclusiva o muy preferentemente a nivel pulmonar (8). La negatividad de los ANCA podría explicarse teóricamente por corresponder este caso a ese escaso 10% en el que

no se detectan dichos anticuerpos (23), cifra que parece ser mayor en esta variante localizada (3), o por encontrarse la enfermedad en una fase inmunológicamente inactiva a causa del tratamiento esteroideo al que estaba sometido el enfermo. Lo mismo se puede decir sobre otra vasculitis sistémica, la poliangeítis microscópica, enfermedad en la que es prácticamente constante una glomerulonefritis rápidamente progresiva. En series amplias, la hemorragia pulmonar ocurre en el 40% de los casos de granulomatosis de Wegener y en el 30% de los afectos de poliangeítis microscópica (22). En este punto debo mencionar que recientemente se han descrito ocho casos de pacientes con hemorragia pulmonar difusa, secundaria a una capilaritis alveolar inmunonegativa, sin manifestaciones clínicas, serológicas ni histopatológicas sugestivas de enfermedad sistémica (24).

En el seno del lupus eritematoso sistémico (51), la hemorragia alveolar difusa es una complicación de extrema gravedad con una mortalidad que se cifra hasta del 90%. Se trata de una complicación muy infrecuente que ocurre en menos del 4% de los casos. Puede ser la manifestación inicial de la enfermedad y la mayoría de los pacientes presenta una nefritis lúpica asociada clínicamente evidente.

En cualquier caso, en este enfermo las manifestaciones de insuficiencia renal han sido leves y se han mantenido estables hasta el final de la evolución. Es tan sólo al final cuando se produce un deterioro importante de la función renal, estando ya en una situación de fallo hemodinámico e hipoxia grave. Por ello, creo que este fracaso renal debe estar relacionado no tanto con una lesión primariamente renal sino con dicho fallo hemodinámico.

### *Orientación diagnóstica*

Por todo lo anteriormente expuesto nos inclinamos por las siguientes posibilidades diagnósticas:

- 1) Pericarditis constrictiva de etiología tuberculosa, con taponamiento cardíaco.
- 2) Pericarditis, pleuritis y hemorragia pulmonar alveolar difusa de naturaleza tumoral: ¿angiosarcoma?

### **HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS**

Los hallazgos macroscópicos más relevantes fueron los siguientes:

La exploración de la cavidad torácica mostró en ambos lados un derrame pleural de aproximadamente 1500 ml de líquido serosanguinolento con presencia de extensas adhesiones de material de aspecto fibrinoide con imagen de "pan untado en mantequilla" de ambas hojas pleurales.

En mediastino se observaron numerosos ganglios linfáticos de diámetros comprendidos entre 1 y 3 cm. Tanto en el mediastino anterior como afectando al pericardio y a la cavidad pericárdica se disponía un tejido blanquecino, de aspecto fibroso con nódulos blanquecinos de consistencia firme y aspecto infiltrativo que formaban una masa alrededor del corazón y de la salida de los grandes vasos arteriales y venosos.

Los pulmones pesaron: el derecho 975 g y el izquierdo 840 g; también mostraban una superficie hemorrágica con imagen de "pan untado en mantequilla"; a la palpación se apreciaron numerosos nódulos de mayor consistencia, de 1,5 cm de diámetro máximo, distribuidos



**Figura 3.** Superficie de corte de pulmón sin fijar donde se aprecia una hemorragia difusa y numerosos nódulos de color grisáceo en campos medios e inferiores.



**Figura 4.** Detalle del corte de la pared cardíaca en el corazón derecho. El tumor (t) situado en el espesor de la aurícula derecha engloba a la arteria coronaria y se extiende hasta el epicardio (e) y el pericardio parietal (p). Obsérvese la válvula tricúspide (v).

por todo el parénquima (Fig. 3) que presentaba una superficie de sección hemorrágica.

El corazón, de 730 g de peso, presentaba una masa de tejido blanquecino que lo rodeaba y ocupaba la cavidad pericárdica. A la abertura de cavidades izquierdas y derechas se observaba un miocardio con zonas de aspecto infiltrado por tejido blanquecino de consistencia firme que se continuaba con nódulos de tejido tumoral situados en pericardio y más evidentes alrededor de la aurícula derecha y el tabique interauricular, donde formaba una masa de 3 cm de diámetro mayor (Fig. 4).

La cavidad abdominal contenía líquido seroso amarillento en cantidad aproximada de 500 ml.

El hígado pesaba 1525 g, mostraba adhesiones en la cara superior. Su superficie era lisa y en ella se observaban dos pequeños nódulos blanquecinos de 0,5 cm de diámetro.

Ambas suprarrenales se hallaban parcialmente sustituidas por un tejido de características similares a los nódulos descritos en otras áreas.



**Figura 5.** Corte de cerebro a la altura de la glándula pineal, de aspecto hemorrágico, que se encuentra metastatizada. Existe otra metástasis en el lóbulo temporal derecho.

El tubo digestivo presentaba en la unión gastroesofágica y localizado en la submucosa un nódulo de tejido blanquecino de 0,5 cm. En el intestino delgado se encontraba un divertículo de Meckel de 3 cm de longitud con tumoración infiltrante que afectaba a todas las capas. Existían varias lesiones ulceradas blanquecinas de bordes sobre-elevados que producían rigidez de la pared.

El encéfalo, de 1410 g, mostraba en su superficie externa dos nódulos situados en la región frontal izquierda superior y occipital derecha inferior. Su seriación permitió observar cinco nódulos más, ubicados en médula y corteza parietal, lóbulo temporal, frontal y occipital. La glándula pineal también mostró infiltración tumoral macroscópicamente (Fig. 5). Todos los nódulos encefálicos eran de color pardo-oscuro, con aspecto hemorrágico.

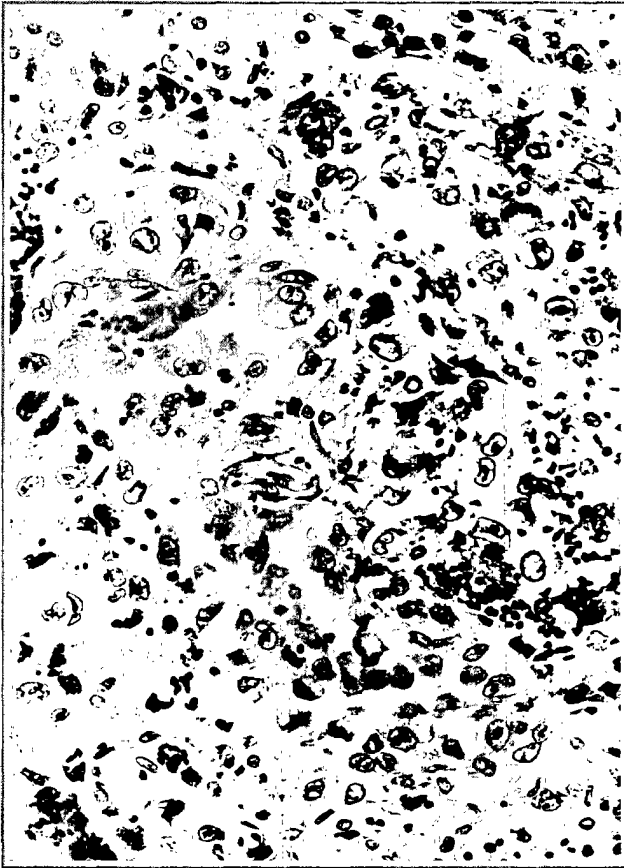
El estudio histológico de la neoplasia fue similar en todas las localizaciones, excepto en el pulmón, donde las células tumorales crecían en un patrón sólido inespecífico. Los nódulos tumorales estaban constituidos por células grandes con bordes bien definidos, abundante citoplasma eosinófilo y núcleos excéntricos, que mostraban un aspecto epitelioide e incluso rabdoide, en la mayoría de las células neoplásicas (Fig. 6). El núcleo era redondo, vesiculoso, con nucléolo grande y frecuentes mitosis, algunas atípicas. Las células se disponían en

cordones y nidos rodeados de fibras de reticulina (Fig. 7). En algunas áreas, en la periferia de los nidos, las fibras de reticulina eran escasas o ausentes. El tumor mostraba numerosas áreas de diferenciación vascular, con luces repletas de hematíes, rodeadas por células epitelioides idénticas a las presentes en las zonas sólidas (Fig. 8).

Se observaron extensas áreas hemorrágicas y focos de necrosis en todas las localizaciones. A nivel cardíaco, donde se localizaba la masa tumoral predominante, ésta mostraba bordes mal definidos y se extendía desde el subendocardio, en el que se veían linfáticos permeados por células tumorales, hasta el epicardio, en el que había abundantes depósitos de fibrina. En las metástasis pulmonares, en su periferia, existía crecimiento intraalveolar así como permeación linfática por el tumor, además de observarse en el tejido circundante hemorragia con necrosis de coagulación y material fibrinoide en los tabiques alveolares y macrófagos con hemosiderina en el espacio aéreo.

El estudio inmunohistoquímico demostró que las células neoplásicas exhibían una positividad difusa intensa para vimentina, CD31 y factor de von Willebrand, y también se tiñeron con intensidad moderada con citoqueratinas de amplio espectro, actina muscular específica y lectina *Ulex europaeus*. La p53 resultó focalmente





**Figura 6.** Detalle microscópico. Las células tienen una morfología epitelioides, con citoplasma amplio. Núcleos irregulares, grandes y vesiculosos, con nucléolos destacados (original, HE  $\times 200$ ).



**Figura 7.** Patrón arquitectural, alveolar, rico en fibras de reticulina (original, Gordon-Sweet  $\times 100$ ).

positiva. Las tinciones para CD34, EMA, HHF35, desmina y calretinina fueron negativas (Fig. 9).

También se confirmaron microscópicamente las metástasis en tiroides, hígado, suprarrenales, submucosa cardial, páncreas, encéfalo, epíflisis y ganglios mediastínicos.

## DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS FINALES

- Angiosarcoma epitelioides primario de corazón de región interauricular posterior.
- Metástasis en:
  - Pulmones y pleura.
  - Ganglios mediastínicos.
  - Hígado.
  - Tiroides.
  - Suprarrenales.
  - Cerebro.

Glándula pineal.

Intestino.

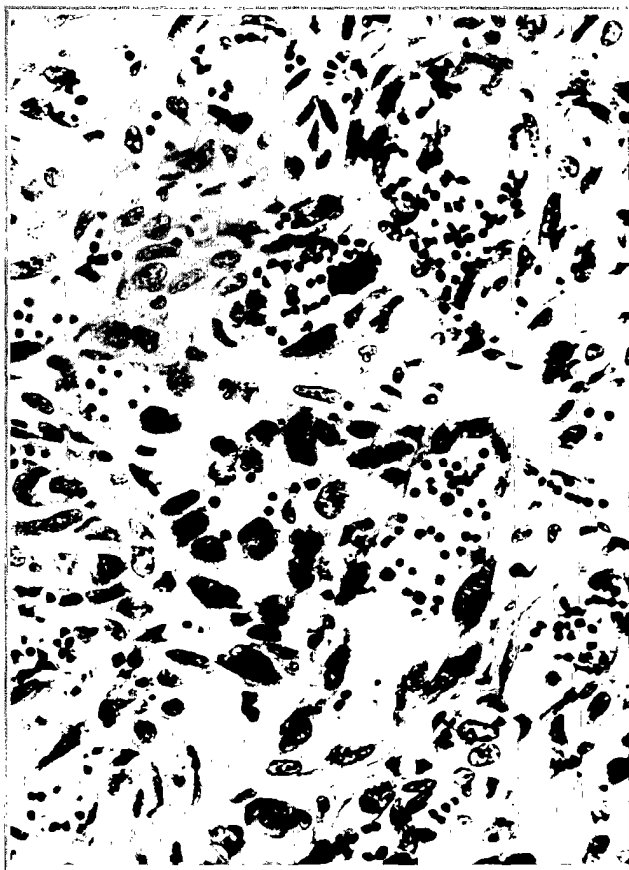
Páncreas.

Riñón.

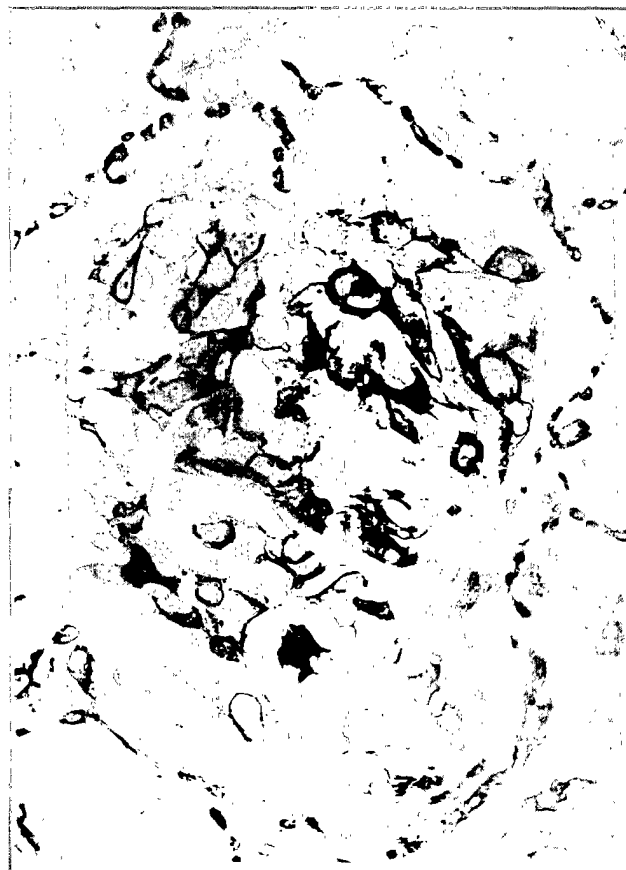
Próstata.

Divertículo de Meckel.

- Infiltración de ambas hojas pericárdicas.
- Hemorragia pulmonar bilateral.
- Trombosis de arterias pulmonares.
- Infartos pulmonares.
- Arteriosclerosis generalizada complicada.
- Nefrosclerosis vascular.
- Daño alveolar difuso.
- Pleuritis fibrinohemorrágica.
- Hipertrofia ventricular izquierda y derecha.
- Dilatación cardíaca biventricular.
- Congestión visceral generalizada (pulmonar, hepática, esplénica y renal).



**Figura 8.** Área de diferenciación angiomatoide franca. Existen lucas irregulares, conteniendo hematíes, tapizadas por células neoplásicas (original, HE  $\times 200$ ).



**Figura 9.** Alvéolo pulmonar ocupado por células tumorales teñido con CD31. Obsérvese que tanto las células tumorales como las endoteliales de los capilares normales son positivas (original, anti-CD31  $\times 400$ ).

- Arteriosclerosis pulmonar.
- Nefrocalcinosis.
- Cistitis erosiva.
- Hiperplasia de próstata.
- Vejiga de lucha.
- Divertículo de Meckel.
- Atrofia cerebral moderada.

## DISCUSIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

El angiosarcoma cardíaco es un tumor poco frecuente, con elevada capacidad de producir metástasis múltiples (47) y un curso clínico muy rápido, acompañado de unos síntomas clínicos inespecíficos que hacen que la mayoría de los casos se diagnostiquen por autopsia (6, 20, 25, 33).

El angiosarcoma epitelioides fue reconocido con un tumor peculiar por Fletcher y cols. en 1991, quienes re-

saltaron su posible confusión diagnóstica con tumores de estirpe epitelial (15). Desde entonces ha sido descrito en diversos territorios, pero hasta la fecha no tenemos conocimiento alguno de que se haya comunicado ningún caso de localización cardíaca (7, 17, 19, 29, 34, 40, 42, 43, 48, 49, 50).

El presente caso corresponde a un paciente afecto de angiosarcoma epitelioides, con metástasis diseminadas múltiples en pulmones, cerebro, ganglios linfáticos, suprarrenales, hígado y glándula pineal, que falleció a consecuencia de una hemorragia pulmonar.

El angiosarcoma primario de corazón es tan poco frecuente (12) que en una búsqueda con ordenador llevada a cabo en el registro de tumores del AFIP se encontraron 26 casos de angiosarcoma cardíaco ente un total de 75 sarcomas primitivos del corazón (6). Otra serie importante, de la Mayo Clinic, publica un estudio de seis casos con autopsia en cuatro de ellos (20).

Según los trabajos previos, el angiosarcoma cardíaco primario es muy difícil de diagnosticar clínicamente, especialmente la variedad infiltrante, que es la más frecuente, como la de nuestro caso. Existe otra variedad, más rara, en la que el tumor crece de modo polipoide en el interior de la aurícula derecha, localización predilecta, pudiendo ocasionar su obstrucción (20, 30).

A pesar de la utilización de técnicas por imagen, no se consiguió un diagnóstico clínico, que sólo se pudo obtener con el examen *postmortem*.

Los síntomas fueron inespecíficos e incluyeron disnea y dolor toracoabdominal, lo que junto a los cambios en las ST-T sugirió un diagnóstico de cardiopatía coronaria. El examen del líquido obtenido por pericardiocentesis fue negativo para células neoplásicas, lo que añadió otra dificultad para el diagnóstico clínico, y ello a pesar de que como comprobamos en el examen *postmortem* las células neoplásicas alcanzaban al epicardio, aunque atrapadas en cúmulos de fibrina. La extensión de los angiosarcomas a las serosas, incluso simulando mesoteliomas, ha sido informada recientemente (28), y la citología de fluido pericárdico ha sido señalada como una técnica apropiada para el diagnóstico de angiosarcoma cardíaco (41). No obstante, han sido comunicados casos en que la citología del líquido pericárdico no logró aislar células (38), como en el presente caso.

La hemoptisis es un síntoma muy frecuente, expresión de la frecuencia de metástasis pulmonares y de que los nidos de células neoplásicas con sus vasos neoformados se rompen con facilidad debido a la debilidad de la pared, como demuestran las técnicas de reticulina y de colágeno IV, en las que se puede apreciar una rudimentaria o ausente membrana basal. La presencia de nódulos pulmonares con la radiografía de tórax asociada a hemoptisis ha sido considerada muy característica de angiosarcoma cardíaco, en ausencia incluso de signos y síntomas (11). En nuestro caso la causa inmediata de la muerte fue una hemorragia pulmonar.

La capacidad metastásica del tumor es muy grande, y si bien las manifestaciones clínicas más importantes estuvieron relacionadas con las metástasis pulmonares, se encontraron numerosas metástasis en ganglios linfáticos, cerebro, suprarrenales, dos metástasis subcapsulares de pequeño tamaño en hígado y otra en la glándula pineal.

El angiosarcoma epiteliode de corazón es una variedad peculiar que ha sido descrita en otras localizaciones,

pero para nuestro conocimiento nunca lo había sido antes en el corazón.

El tumor puede confundirse fácilmente con una neoplasia epitelial, especialmente en las metástasis pulmonares, donde las células tumorales, además de una morfología epiteliode, exhiben un patrón de crecimiento intraalveolar parecido a una neumonía carcinomatosa.

El diagnóstico diferencial fue establecido por la presencia de canales vasculares conteniendo hematíes, rodeados por células atípicas, grandes y poligonales con abundante citoplasma eosinófilo, núcleo vesiculoso, nucléolo grande y frecuentes figuras de mitosis. En el pulmón no habían áreas vasoformativas, creciendo las células tumorales en un patrón sólido, por lo que su caracterización sólo se pudo establecer por criterios inmunohistoquímicos.

Las células tumorales mostraron idénticas características inmunohistoquímicas tanto en las áreas vasoformativas como en las sólidas, lo que apoya la naturaleza vascular de la neoplasia. Las células tumorales fueron fuertemente positivas para CD31, factor de von Willebrand y aglutinina *Ulex europaeus* pero negativas para la CD34, que marcó las células normales. La tinción para colágeno IV facilitó la detección de vasos abortivos en formación. La CD31 es una molécula de adhesión presente en las células endoteliales, y también en los monocitos y plaquetas, siendo considerada como la determinación más sensible y específica para las células endoteliales (32, 37). Las células tumorales mostraron una ligera positividad para citoqueratinas y actina muscular específica, si bien la negatividad frente a la HHF35 permite diferenciarlo de un rhabdiosarcoma, así como la calretinina de un mesotelioma. Hubo positividad focal para la p53. Se ha sugerido que la ocurrencia de mutación del gen que codifica la p53 puede tener un papel en el desarrollo de los angiosarcomas humanos (36).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fowler NO. *Tuberculous pericarditis*. JAMA 1991; 266: 99-103.
2. Valdés L, Álvarez D, San José E, Penela P, Valle JM, García-Pazos JM. *Tuberculous pleurisy: A study of 254 patients*. Arch Intern Med 1998; 158: 2017-2021.
3. Al-Shammary FJ. *Adenosine deaminase activity in serum and pleural effusions of tuberculous and non-tuberculous patients*. Biochem Mol Biol Int 1997; 43: 763-779.
4. De Miguel Díez J, Alonso I, Izquierdo JL, Serrano JA. *Utilidad de los marcadores biológicos en el derrame pleural*. Rev Clin Esp 1996; 196: 107-112.

5. Valdés L, San José E, Álvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomón B. *Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme and interferon gamma.* Chest 1993; 103: 458-465.
6. Bothamley GH. *Tuberculous pleurisy and adenosine deaminase.* Thorax 1995; 50: 593-594.
7. Afzal MN, Alguacil-García A. *Primary cardiac angiosarcoma: Clinical and pathological diagnostic problems.* Can J Cardiol 1997; 13: 293-296.
8. Lazoglu AH, Da Silva MM, Iwahara M y cols. *Primary pericardial sarcoma.* Am Heart J 1994; 127: 453-458.
9. Fadouach S, Azouzi L, Mehadji BA, Tahiri A, Chraïbi N. *Cardiac tamponade disclosing neoplasm: A propos of 23 cases.* Arch Mal Coer Vaiss 1994; 87: 1333-1338.
10. Fincher RM. *Case report: Malignant pericardial effusion as the initial manifestation of malignancy.* Am J Med Sci 1993; 305: 106-110.
11. Pastor JA, Riu F. *Hemoptisis e infiltrados pulmonares en una mujer de 22 años.* Med Clin (Barc) 1999; 112: 349-355.
12. Meyers DG, Meyers RE, Prendergast TW. *The usefulness of diagnostic test on pericardial fluid.* Chest 1997; 111: 1213-1221.
13. Hoffman GS. *Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients.* Ann Intern Med 1992; 116: 488.
14. Mandell BF. *Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus.* Semin Arthritis Rheum 1987; 17: 126-141.
15. Bosch X, Font J. *El síndrome renopulmonar.* Med Clin (Barc) 1998; 111: 179-181.
16. Goodpasture EW. *The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza.* Am J Med Sci 1919; 158: 863-870.
17. Lerner R, Glasscock RJ, Dixon FJ. *The role of antiglomerular basement antibodies in the pathogenesis of human glomerulonephritis.* J Exp Med 1967; 126: 989-1004.
18. Torras, A. *Síndrome renopulmonar. Métodos terapéutico-diagnósticos de actualidad (MTA).* Medicina Interna 1995; 13: 189-214.
19. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. *Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases.* Chest 1990; 97: 906-912.
20. Jennette JC, Falk RJ. *Small-vessel vasculitis.* N Engl J Med 1997; 337: 1512-1523.
21. Bosch X, Font J. *Significado clínico de los ANCA.* Inflamación 1996; 7: 286-302.
22. Jayne DRW, Jones SJ, Sevens A, Shaunak S, Murphy J, Lockwood CM. *Severe pulmonary hemorrhage and systemic vasculitis in association with circulating anti-neutrophil cytoplasm antibodies of IgM class only.* Clin Nephrol 1989; 32: 101-106.
23. Jennings CA, King TE, Tuder R, Chemiack RM, Schwarz MI. *Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated, paucimmune pulmonary capillaritis.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1101-1109.
24. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. *Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome.* Medicine (Baltimore) 1997; 76: 192-202.
25. Vaquero J, Martínez R, Coca S, Oya S, Burgos R. *Cerebral metastasis from angiosarcoma of the heart. Case report.* J Neurosurg 1990; 73: 633-635.
26. Burke AP, Cowan D, Virmani R. *Primary sarcomas of the heart.* Cancer 1992; 69: 387-395.
27. Herrmann MA, Shankerman RA, Edwards WD, Shub C, Schaff HV. *Primary cardiac angiosarcoma: A clinicopathologic study of six cases.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103: 655-664.
28. Klima U, Greinecker WG, Harringer W, Mair R, Gross C, Brücke P. *Cardiac angiosarcoma. A diagnostic dilemma.* Cardiovasc Surg 1993; 1: 674-676.
29. Mark RJ, Poen JC, Tran LM, Fu YS, Juillard GF. *Angiosarcoma: A report of 67 patients and a review of the literature.* Cancer 1996; 77: 2400-2406.
30. Fletcher CDM, Beham A, Bekir S, Clarke AMT, Marley NJE. *Epithelioid angiosarcoma of deep soft tissue: A distinctive tumor readily mistaken for an epithelial neoplasm.* Am J Surg Pathol 1991; 15: 915-924.
31. Byers RJ, McMahon RFT, Freemont AJ, Parrott NR, Newstwad CG. *Epithelioid angiosarcoma arising in an arteriovenous fistula.* Histopathology 1992; 21: 87-89.
32. Goldblum JR, Rice TW. *Epithelioid angiosarcoma of the pulmonary artery.* Hum Pathol 1995; 26: 1275-1277.
33. Hasegawa T, Fujii Y, Seki K y cols. *Epithelioid angiosarcoma of the bone.* Hum Pathol 1997; 28: 983-989.
34. Macías-Martínez V, Murrieta-Tiburcio L, Molina-Cárdenas H, Domínguez-Malagón H. *Epithelioid angiosarcoma of the breast; Clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of a case.* Am J Surg Pathol 1997; 21: 599-604.
35. McCluggage WG, Clarke R, Toner PG. *Cutaneous epithelioid angiosarcoma exhibiting cytokeratin positivity.* Histopathology 1995; 27: 291-294.
36. Prescott RJ, Banerjee SS, Peyden BP, Haboubi NY. *Cutaneous epithelioid angiosarcoma: A clinicopathological study of four cases.* Histopathology 1994; 25: 421-429.
37. Shepard MN, Hansell DM, Du Bois RM, Nicholson AG. *Primary epithelioid angiosarcoma of the lung presenting as pulmonary hemorrhage.* Hum Pathol 1997; 28: 383-385.
38. Tallini G, Price FV, Carcangiu ML. *Epithelioid angiosarcoma arising in uterine leiomyomas.* Am J Clin Pathol 1993; 100: 514-518.
39. Wenig BM, Abbondazo SL, Heffess CS. *Epithelioid angiosarcoma of the adrenal glands: A clinicopathologic study of nine cases with a discussion of the implications of finding "epithelial-specific" markers.* Am J Surg Pathol 1994; 18: 62-73.
40. Wehrli BM, Janzen DL, Shokeir O, Masri BA, Byrne SK, O'Connell JX. *Epithelioid angiosarcoma arising in a surgically constructed arteriovenous fistula.* Am J Surg Pathol 1998; 22: 1154-1159.
41. White J, Chan YF. *Epithelioid angiosarcoma of the gallbladder.* Histopathology 1994; 24: 269-271.
42. Enzinger FM, Weiss SW. *Malignant vascular tumors.* En: Enzinger FM, Weiss SW (Eds.). *Soft tissue tumors.* 3ª ed. CV Mosby, St. Louis 1995; 641-678.
43. Makhoul N, Bode FR. *Angiosarcoma of the heart: Review of the literature and report of two cases that illustrate the broad spectrum of the disease.* Can J Cardiol 1995; 11: 423-428.
44. Lin BTY, Colby T, Gown AM y cols. *Malignant vascular tumors of the serous membranes mimicking mesothelioma: A report of 14 cases.* Am J Surg Pathol 1996; 20: 1431-1439.
45. Randall MB, Geisinger KR. *Angiosarcoma of the heart: Pericardial fluid cytology.* Diag Cytopathol 1990; 6: 58-62.
46. Ortiz de Murúa JA, Ávila MC, Del Campo F, Zuazola P, Villafranca JL, Ursúa Y. *Primary pericardial angiosarcoma with multiple lung and solitary liver metastases: The clinical and anatomopathological findings.* Rev Esp Cardiol 1994; 47: 710-712.

47. Ebi N, Yamamoto H, Sakai J, Sugahara K, Arimura H, Nakanishi K. *Angiosarcoma of the heart presenting as fatal pulmonary hemorrhage. Intern Med* 1997; 36: 191-193.
48. Marafioti T, Castorino F, Gula G. *Cardiac angiosarcoma. Histological, immunohistochemical and ultrastructural study. Pathologica* 1993; 85: 103-111.
49. Ohsawa M, Naka N, Tomita Y, Kawamori D, Kanno H, Aozasa K. *Use of immunohistochemical procedures in diagnosing angiosarcoma: Evaluation of 98 cases. Cancer* 1995; 75: 2867-2874.
50. Naka N, Tomita Y, Nakanishi H y cols. *Mutations of p53 tumor-suppressor gene in angiosarcoma. Int J Cancer* 1997; 71: 952-955.

