

CASOS CLÍNICOS

Trombosis yugular con adenopatías regionales en fertilización asistida. Anatomía patológica ganglionar y revisión de la bibliografía

E. Arteche^a, P. Caballero^a, L. Miranda^a, A. Fernández^b y C. de Miguel^c

^aServicio de Radiodiagnóstico. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra. España. ^bServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra. España. ^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra. España.

ABSTRACT

A presentation of two cases of internal jugular thrombosis following ovarian hyperstimulation for assisted reproduction, diagnosed using ecography. The ecography images showed jugular thrombosis with multiple regional adenopathies. The first case required a histological study (biopsy), because of a cytological suspicion of mesothelial metastases (following fine needle aspiration). The relationship between ovarian hyperstimulation and internal jugular thrombosis is confirmed in the literature, although there is nothing that states a clear association with regional adenopathies. Our first case demonstrates the proliferation of mesothelial cells in these adenopathies, a benign entity defined as atypical mesothelial proliferation, which is managed conservatively.

INTRODUCCIÓN

Es conocida la asociación entre la trombosis venosa yugular y la estimulación ovárica hormonal de los tratamientos de fertilización asistida, más aún en los casos de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Los casos presentados tienen diagnóstico clínico de SHO y asocian trombosis yugular con adenopatías regionales de características ecográficas inespecíficas. La biopsia ganglionar en el primer caso demostró la presencia de células mesoteliales con atipia celular. Brooks describió por primera vez la presencia de células mesoteliales en los ganglios linfáticos de pacientes con derrame pleural, denominándolas "inclusiones de células mesoteliales", con características anatomopatológicas indistinguibles de las metástasis linfáticas de mesotelioma maligno, pero consideradas una entidad benigna.

Aceptado para su publicación el 7 de marzo de 2005.

CASO CLÍNICO 1

Mujer de 33 años en programa de reproducción asistida por infertilidad primaria. Recibió estimulación ovárica con gonadotropina coriónica humana (GCH), seguida de la implantación de 3 embriones conseguidos mediante fertilización *in vitro* (FIV). A los 17 días de la implantación ingresó por dolor e hinchazón abdominales, sofocos y oliguria, con diagnóstico de SHO. Destacaban prolactina y estradiol elevados (3.745 pg/ml). Preciso ingreso con sueroterapia y control de la diuresis. A las 4 semanas de la implantación, reingresó con edema laterocervical derecho y dolor a la palpación y la flexión del cuello. La ecografía durante el ingreso (fig. 1) demostró trombosis yugular interna derecha, adenopatías satelitales (la mayor, de unos 2 cm) y una masa supraclavicular ipsilateral catalogada como conglomerado adenopático. A los 24 días, en el curso del tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM), la paciente presentó trombosis yugular interna y adenopatías regionales contralaterales, con semiología ecográfica de benignidad. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de la masa supraclavicular resultó sospechosa de tumor epitelial, compatible con mesotelioma bien diferenciado. La resonancia magnética toracoabdominal y los marcadores tumorales resultaron negativos. La posterior biopsia de la masa supraclavicular planteaba un diagnóstico diferencial entre mesotelioma bien diferenciado y proliferación atípica mesotelial ganglionar (fig. 2). Ante la buena evolución clínica y la ausencia de enfermedad tumoral, se diagnosticó como proliferación mesotelial atípica secundaria a la estimulación ovárica. Finalmente nació un niño a término sano, y se reanudó la HBPM hasta 6-8 semanas tras el parto. Los controles ecográficos mostraron la restauración del flujo yugular y la disminución gradual del tamaño de las adenopatías. Los estudios de coagulación posteriores ponen de manifiesto una ligera disminución de la proteína S.

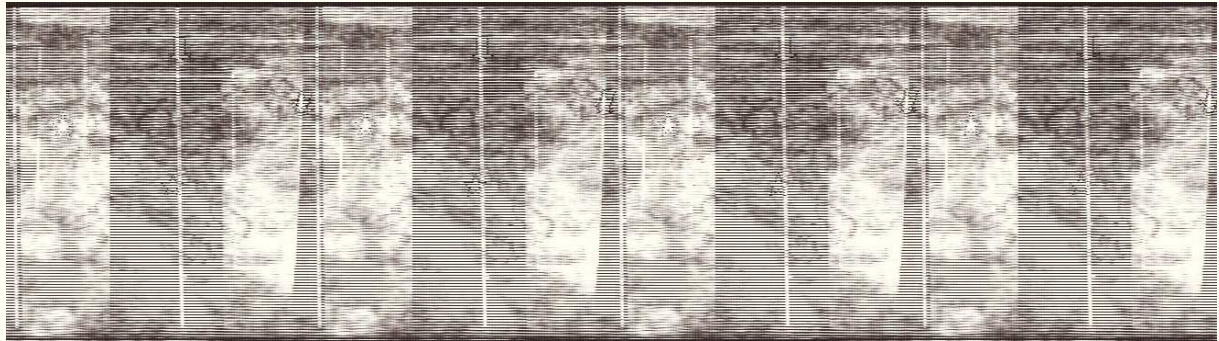


Fig. 1. Ecografía cervical con Doppler color. Trombosis de vena yugular interna derecha (flecha), con aumento de la vascularización periférica. Adenopatías satelitales (estrella) con vascularización hilar conservada.

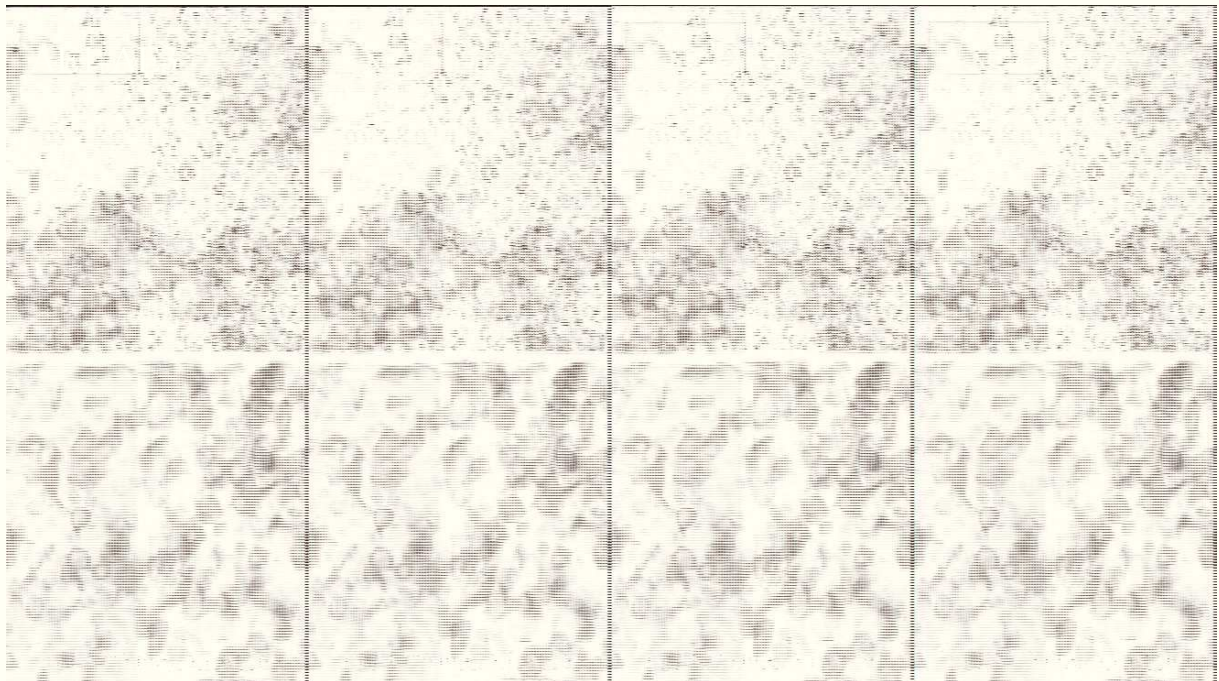


Fig. 2. Cilindro de biopsia. Ocupación del espacio subcapsular por células de características benignas similares a histiocitos, pero con intensa positividad citoplásmica para AE1, AE3 y vimentina, típica de células mesoteliales.

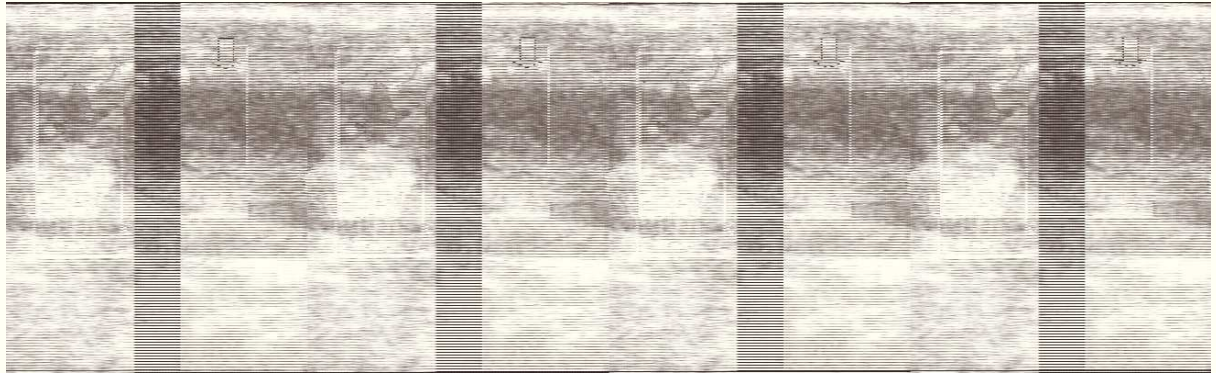


Fig. 3. Planos ecográficos axial y longitudinal de vena yugular interna derecha trombosada (flecha). Carótida con señal Doppler normal (C).

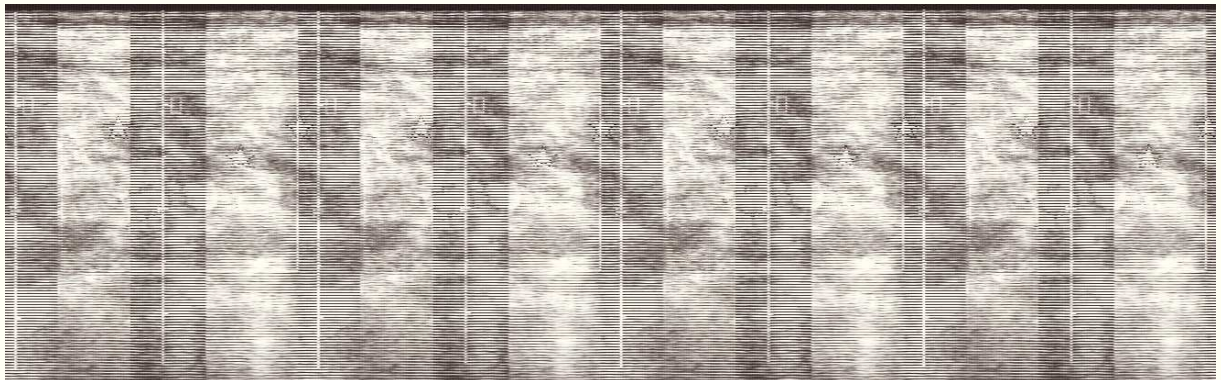


Fig. 4. Ecografía cervical con Doppler color. Adenopatías de aspecto reactivo (estrella), adyacentes a la vena yugular derecha, con hilio graso preservado y vascularización hilar.

CASO CLÍNICO 2

Mujer de 38 años en programa de reproducción asistida por infertilidad secundaria (factor masculino severo) en tratamiento de estimulación ovárica con folitropina. Un mes tras el inicio, la paciente ingresó por dolor e hinchazón abdominales, etiquetados de SHO leve. Tras la resolución del cuadro, se realizó la punción ovárica y la microinyección espermática, seguida de la transferencia de 4 embriones. La paciente reingresó 12 días después por repetición del cuadro,

más acusado y con disnea asociada, y se le diagnosticó SHO moderado. Aproximadamente a las 5 semanas de la transferencia embrionaria, presentó dolor en hemitórax y brazo derechos, junto con edema cervical. La ecografía mostró trombosis yugular interna y subclavia derechas (fig. 3) con adenopatías satelitales (fig. 4). Se instauró tratamiento con heparina intravenosa, seguida de HBPM. Conocido el caso previo, no se realizó el estudio anatomopatológico de las adenopatías para evitar unas medidas diagnósticas invasivas. Finalmente, nacieron 2 gemelos a término sanos.

Los controles ecográficos consecutivos demostraron una progresiva recanalización yugular y la disminución del tamaño de las adenopatías cervicales.

DISCUSIÓN

Se han descrito casos de trombosis yugular asociada a la estimulación ovárica en los tratamientos con FIV¹⁻⁴. El método de concepción asistida por fertilización *in vitro* (CAFIV) incluye la estimulación ovárica con gonadotrofinas. Una complicación del uso de estos fármacos es el SHO, que puede aparecer en el 2-6% de los ciclos de tratamiento para FIV², que pueden resultar severos el 1-2% de los SHO³. El SHO supone un aumento en sangre de sustancias vasoactivas que ocasionan la salida del fluido vascular hacia el espacio extracelular, con la consecuente hemoconcentración y oliguria¹. El fluido extravasado se presenta en forma de ascitis, derrame pleural⁹ o edema ovárico y, en los casos severos, la hemoconcentración, junto con la posible alteración de los factores de la coagulación, puede llegar a desencadenar fenómenos tromboembólicos⁴.

Se han descrito, asociado al uso de gonadotrofinas, un aumento de los marcadores fibrinolíticos (dímero D, protrombina, fragmento 1 y 2 de protrombina, etc)³, así como de algunos factores de coagulación. Debido a estas alteraciones en la coagulación, se inclina la balanza hacia un estado trombofílico, aunque también se ha descrito trombosis venosa durante la estimulación ovárica sin antecedente de SHO. Esto último confirma la hipótesis de que el tratamiento con gonadotrofinas por sí solo pueda ser considerado un factor de riesgo trombofílico⁴, aunque la incidencia descrita es muy pequeña, aproximadamente un 0,04% de los ciclos de tratamiento hormonal³. Puesto que esta situación puede acompañarse en algunas pacientes de trombofilias, tanto congénitas (factor V de Leiden, deficiencia de proteína S, deficiencia de proteína C y otras) como adquiridas (cátederes o drogas intravasculares, alta concentración de estrógenos en sangre, ya sea por tratamientos hormonales como los fármacos anticonceptivos o durante el embarazo²), algunos autores proponen la realización de cribados para trombofilias familiares en pacientes en tratamiento de CAFIV², planteándose incluso la tromboprofilaxis en las pacientes con trombofilia familiar, aunque para algunos autores estas dosis puedan resultar subóptimas para prevenir procesos trombofílicos¹¹. La trombosis yugular generalmente aparece como dolor cervical a la presión y la flexión del cuello e induración de la zona, varias semanas tras diagnosticarse el SHO. No se conocen los mecanismos por los que la trombosis adopta esta localización.

En los dos casos presentados, la ecografía demostró adenopatías regionales, incluso un conglomerado adenopático supraclavicular en el primero de ellos. Las adenopatías mostraban vascularización hiliar, lo que se describe en adenopatías no metastásicas⁸. En el primer caso se obtuvo un diagnóstico anatomopatológico mediante PAAF y biopsia ganglionar para excluir la posibilidad de trombosis yugular paraneoplásica. Con el resultado histológico de posible afección metastásica ganglionar de un tumor mesotelial, se revisó lo publicado y se constató la existencia de la hiperplasia mesotelial en ganglios linfáticos como una entidad con capacidad de simular malignidad, por la existencia de atipia citológica y por los hallazgos arquitecturales del ganglio invadido⁶. La presencia de células mesoteliales en el seno de ganglios linfáticos imitando un carcinoma metastásico, descrita por primera vez como “inclusiones de células mesoteliales” por Brooks et al⁷, se asociaba a derrame pleural, lo que hizo plantear la hipótesis de que una rotura pleural permitiera el paso de células mesoteliales pleurales hacia los ganglios linfáticos subpleurales y, por éstos, hacia el sistema linfático cervical. El hecho de que al SHO se asocie derrame pleural nos plantea esta posibilidad teórica; sin embargo, en ninguno de nuestros casos hay constancia clara de derrame pleural. Otra posible explicación de la presencia de células mesoteliales en ganglios linfáticos cervicales sugiere que una prominencia vascular en el seno de los ganglios linfáticos podría hacerlos más accesibles y receptivos a una invasión de células mesoteliales circulantes.

Ambas pacientes resultaron satisfactoriamente tratadas con HBPM durante el embarazo, indicada ésta porque no parece cruzar la barrera hematoplacentaria ni contribuir al desarrollo de osteoporosis tras su uso prolongado. Tampoco requiere controlar la coagulación de forma sistemática.

Consideramos interesante la asociación dada en estos dos casos de trombosis yugular secundaria a hiperestimulación ovárica y adenopatías regionales con características histológicas que simulan malignidad. Es necesario reconocer esta entidad descrita como “hiperplasia mesotelial ganglionar” para establecer un diagnóstico y un tratamiento correctos.

RESUMEN

Se presentan 2 casos de trombosis yugular interna tras hiperestimulación ovárica para reproducción asistida, diagnosticados mediante ecografía. Las imágenes ecográficas correspondientes a las trombosis yu-

gulares se acompañan de múltiples adenopatías regionales. El primer caso requirió estudio histológico (biopsia) ante la sospecha citológica (punción-aspiración con aguja fina) de metástasis de mesotelioma.

Se constata en las publicaciones la conocida relación entre la hiperestimulación ovárica y la trombosis yugular interna, aunque no hay descrita una clara asociación con adenopatías regionales. En nuestro primer caso se demostró la proliferación de células mesoteliales en dichas adenopatías, entidad benigna ya definida como proliferación mesotelial atípica, de tratamiento conservador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fournet N, Surrey E, Kerin J. Internal jugular vein thrombosis after ovulation induction with gonadotropins. *Fertil Steril*. 1991;56:354-6.
2. Ellis MH, Nun IB, Rathaus V, Werner M, Shenkman L. Internal jugular vein thrombosis in patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 1998;69:140-2.
3. Arya R, Shehata HA, Patel RK, Sahu S, Rajasingam D, Harrington KF, et al. Internal jugular vein thrombosis after assisted conception therapy. *Br J Haematol*. 2001;115:153-5.
4. Belaen B, Geerinckx K, Vergauwe P, Thys J. Internal jugular vein thrombosis after ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2001;16:510-2.
5. McGowan BM, Kay LA, Perry DJ. Deep vein thrombosis followed by internal jugular vein thrombosis as a complication of in vitro fertilization in a woman heterozygous for the prothrombin 3' UTR and factor V Leiden mutations. *Am J Hematol*. 2003;73:276-8.
6. Argani P, Rosai J. Hyperplastic mesothelial cells in lymph nodes. *Hum Pathol*. 1998; 9:339-46.
7. Brooks JSJ, LiVolsi VA, Pietra GG. Mesothelial cell inclusions in mediastinal lymph nodes mimicking metastatic carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1990;93:741-8.
8. Moritz Jörg D, Ludwig Arwed, Oestman Jörg-W. Contrast enhanced color Doppler sonography for evaluation of enlarged cervical lymph nodes in head and neck tumors. *Am J Roentgenol*. 2000;174:1279-84.
9. Smitz J, Camus M, Devroey P, Erard P, Wistano A, Van Steirteghem A. Incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRH agonist/HMG superovulation for in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1990;5:933-7.
10. Whelan JG, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2000;73:883-96.
11. Hignett M, Spence JEH, Claman P. Internal jugular vein thrombosis: a late complication of ovarian hyperstimulation syndrome despite mini-dose heparin prophylaxis. *Hum Reprod*. 1995;10:3121-3.