

## Conferencias clinicopatológicas de la SEMI

**Coordinadores: Dres. R. Pujol Farriols y M. Aranda Sánchez**

**Sesión 1: celebrada en el Hospital Marqués de Valdecilla. Santander**

**15 de diciembre de 2005**

*Discurso clínico: J. Barbado Hernández*

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

*Patólogo: J. Gómez Román*

*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.*

Un hombre de 67 años ingresó en el hospital por presentar disnea progresiva durante los últimos 6 meses que llegó a hacerse, finalmente, de reposo. Además refería tos seca, que fue intensa en las semanas previas al ingreso, y detectó la presencia de edemas. Negaba fiebre, dolor torácico, pérdida de peso u otros síntomas acompañantes.

Había trabajado en labores agrícolas y ganaderas. Era fumador de 10 cigarrillos diarios desde la adolescencia. Tenía antecedentes de alergia a contrastes yodados, nefrolitiasis, hipertensión arterial y adenoma de próstata.

Un ecocardiograma efectuado dos meses antes había mostrado una discreta hipertrofia ventricular izquierda y datos de disfunción diastólica. También se había practicado una espirometría que mostraba una capacidad vital forzada (CVF) del 74% y un volumen espiratorio máximo en un segundo (FEV<sub>1</sub>) del 52%. Estaba siendo tratado con torasemida, doxazosina, diltiazem, enalapril, nitritos e inhalaciones de fluticasona y salmeterol.

En la exploración física se observó que tenía una obesidad marcada (índice de masa corporal [IMC] 35), estaba consciente, orientado y taquipneico. No tenía lesiones cutáneas ni adenopatías en ningún territorio. No había bocio ni tampoco ingurgitación yugular ni tiraje. La auscultación cardíaca era normal. En la auscultación respiratoria existían sibilancias aisladas y estertores crepitantes en ambas bases. El examen del abdomen era normal. Presentaba edemas maleolares evidentes. No se observaron otras anomalías en la exploración general. El examen del fondo de ojo mostró la presencia de cruces arteriovenosos.

El hemograma y la velocidad de sedimentación globular (VSG) eran normales. En el perfil bioquímico las únicas alteraciones detectadas fueron: glucemia de 219 mg/dl, ácido úrico de 10 mg/dl y lactato deshidrogenasa (LDH) de 524 u/l (N < 460). El electrocardiograma (ECG) mostró un eje eléctrico a -15°, escaso crecimiento de las ondas R en las derivaciones precordiales derechas. En la radiografía posteroanterior de tórax se apreciaba cardiomegalia e infiltrados alveolointersticiales bilaterales de predominio en bases (fig. 1). En una tomografía computarizada (TC) torácica se observó una masa en lóbulo superior izquierdo, una con-

densación en la base izquierda, afectación intersticial difusa y adenopatías en la ventana aortopulmonar (fig. 2). Se realizaron cortes de alta resolución que mostraron una consolidación parenquimatosa en lóbulo superior izquierdo, sin calcio ni cavitación aparentes, con dudoso signo del halo, engrosamiento o aumento peribroncovascular y signo del gemelo en el lado derecho (la arteria es de mayor calibre que el bronquio) (fig. 3). Tras la administración de contraste intravenoso se detectaban adenopatías prevasculares de tamaño igual o inferior a 1 cm y adenopatías aortopulmonares de aproximadamente 1 cm de tamaño.

La espirometría mostró CVF del 58%, FEV<sub>1</sub> de 40% y FEF<sub>25-75</sub> de 17%.

La gasometría respirando aire era de pH: 7,32; pCO<sub>2</sub> de 36 mmHg, y pO<sub>2</sub> de 51 mmHg. Los anticuerpos antinucleares fueron positivos a títulos de 1/160, con patrón moteado fino, los anticuerpos anti-PR3 negativos y los anti-MPO fueron de 20 u/ml (N < 15); el factor reumatoide fue de 28 mg/dl (N < 22). Se obtuvo una muestra de esputo en la que se observaron abundantes células epiteliales y escasos leucocitos; la tinción de Gram y el cultivo fueron negativos.



Fig. 1. Radiografía posteroanterior de tórax: botón aórtico prominente. Infiltrado alveolointersticial perihiliar de predominio en ambas bases, más evidente en el lado izquierdo, con hilio izquierdo aumentado de tamaño.



Fig. 2. Tomografía computarizada torácica, sin contraste: consolidación parenquimatosa en el lóbulo inferior izquierdo. Aumento de la atenuación en vidrio deslustrado en el mismo lóbulo inferior derecho y en el lóbulo medio.

El sedimento de orina fue normal y se detectó glucosuria, pero no proteinuria.

Se inició tratamiento con oxígeno, salbutamol e ipratropio nebulizados y metilprednisolona y furosemida intravenosas.

En los días siguientes aumentó la disnea y se deterioró el estado general. Se efectuó una biopsia ósea que sólo mostró un incremento de linfocitos, no clonales, y de eosinófilos (20% y 10%, respectivamente). Al cuarto día del ingreso presentó una hemiparesia derecha. En la TC craneal, sin contraste, no se detectaron lesiones isquémicas ni hemorrágicas. Se añadió ácido acetilsalicílico al tratamiento. Al día siguiente se sumaron afasia motora, paresia de la mano izquierda y paresia facial derecha inferior. Los reflejos osteotendinosos y plantares eran normales y no se objeti-



Fig. 3. Tomografía computarizada torácica de alta resolución: consolidación parenquimatosa en lóbulo superior izquierdo, sin calcio ni cavitación aparentes. Signo del gemelo en arterias periféricas del lado derecho.

varon alteraciones sensitivas. El resto de la exploración física permanecía similar a la del momento del ingreso. Se practicó una resonancia magnética nuclear (RMN) craneal (fig. 4) que mostró múltiples lesiones hiperintensas en T2 y *flair* e hipointensas en T1, menores de 2 cm y localizadas a nivel frontal izquierdo, parietal bilateral y en cerebelo. No se realizaban tras la administración de contraste y se sugirió que correspondían a lesiones de origen isquémico. Se practicó una punción lumbar que dio salida a líquido claro sin células y con unos niveles de proteínas, glucosa y adenosina desaminasa (ADA) dentro de la normalidad.

El estado general del paciente siguió deteriorándose y falleció a las dos semanas del ingreso.

### Doctor Javier Barbado

En resumen, se trata de un varón de 67 años de edad en el que destacaba como antecedentes que había sido agricultor y ganadero, con tabaquismo moderado, alergia a contrastes yodados, adenoma prostático, litiasis renal e hipertensión arterial. Seis meses antes del ingreso comienza a tener disnea de esfuerzo progresiva, se añade tos ineficaz, irritativa, que aumenta de intensidad las últimas semanas y edemas en extremidades inferiores.

En la exploración física se detectaba taquipnea, obesidad, sibilancias aisladas, crepitantes en las bases pulmonares y edema de extremidades inferiores.

Entre los hallazgos analíticos destacaban hiperglucemia y glucosuria, hiperuricemia, moderada elevación de LDH, hipoxemia sin hipercapnia, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y p-ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo) antimieloperoxidasa con valores moderadamente positivos. Tenía signos de cru-

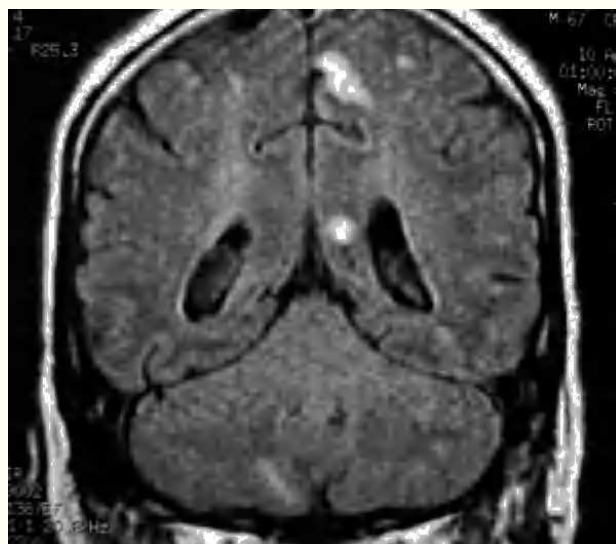


Fig. 4. Resonancia magnética nuclear craneal: se evidencian lesiones hiperintensas en T2 e hipointensas en T1, en cerebelo, lóbulo frontal izquierdo y en ambos lóbulos parietales, de localización preferente córtico-subcortical, sin efecto masa. Ausencia de captación anómala de contraste.

ce arteriovenoso en el examen oftalmoscópico, trastorno espirométrico mixto con predominio obstructivo, y en un ecocardiograma hipertrofia ventricular izquierda con disfunción diastólica. En el estudio de la médula ósea se detectaba un discreto aumento de eosinófilos.

El enfermo tuvo una mala evolución con deterioro progresivo, aumento de la disnea, focalidad neurológica múltiple y falleció a las dos semanas de su ingreso.

Lo más sobresaliente son las alteraciones en las pruebas de imagen con presencia de condensaciones pulmonares y afectación mixta alveolointersticial, junto a múltiples lesiones isquémicas en el sistema nervioso central.

El enfermo tenía con mucha probabilidad una insuficiencia cardíaca. Según los criterios de Framingham reunía dos criterios mayores (cardiomegalia y crepitantes) y tres menores (edema, tos nocturna y disnea de esfuerzo)<sup>1</sup>, además se demostró hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica<sup>2</sup>.

La discusión se debe centrar en la presencia de condensaciones pulmonares, afectación alveolointersticial y múltiples lesiones isquémicas cerebrales asociadas a alteraciones del sistema inmune.

Entre las enfermedades infecciosas destacan las infecciones fúngicas *Nocardia* y *Aspergillus* sp. en nuestro medio. De las enfermedades neoplásicas, el linfoma intravascular, el linfoma primario pulmonar, la granulomatosis linfomatoide y el carcinoma de pulmón. Entre las enfermedades sistémicas deben citarse las vasculitis.

Aunque la nocardiosis puede ocurrir en huéspedes inmunocompetentes, la mayoría de los casos son infecciones oportunistas que anidan en enfermos con graves enfermedades subyacentes (neoplasias, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] y trasplantados) o en tratamiento esteroideo o inmunosupresor prolongado<sup>3</sup>. La tos es importante, pero muy productiva, con esputo denso, purulento, habitualmente con hemoptisis. La disnea es rara y son muy frecuentes las lesiones cutáneas. En la radiografía de tórax son más frecuentes los nódulos, con tendencia a la cavitación, y aunque en la nocardiosis cerebral puede haber isquemia por afectación granulomatosa<sup>4</sup>, en la TC craneal se advierten, en general, abscesos cerebrales únicos o múltiples, supratentoriales. Estos datos, junto a un líquido cefalorraquídeo (LCR) normal y un esputo sin filamentos gram positivos ramificados, me hacen considerar distante esta posibilidad diagnóstica.

En cuanto a la aspergilosis, consideraré dos tipos de aspergilosis invasiva (AI): la angioinvasiva y la forma diseminada. Las AI son formas graves que invaden el parénquima pulmonar y originan destrucción tisular<sup>5</sup>. Pero ocurren en enfermos con inmunodepresión o granulocitopenia severa, trasplantados (órgano sólido o médula ósea), sida, grandes quemaduras, etc. La tos, la fiebre y el dolor torácico junto a una insuficiencia respiratoria severa son de rápido curso fatal. Aunque ninguno de estos datos se acomoda a nuestro enfermo, la AI en su forma angioinvasiva sí

recuerda las alteraciones radiológicas que presenta. Así, se pueden detectar consolidaciones, masas o nódulos con aspecto de vidrio deslustrado, aunque en general se cavitan y pueden presentar el signo del arco creciente<sup>5,6</sup>. La AI diseminada puede cursar con signos de focalidad neurológica (10%-20%) y pueden verse en la TC craneal lesiones hipodensas únicas o múltiples, a veces sin edema circundante ni captación de contraste por la grave depresión inmunológica, y que podría remedar la situación de nuestro caso.

El hecho de que la TC craneal fuera normal, junto a la presencia de múltiples lesiones isquémicas cerebrales en la RMN en un enfermo inmunocompetente (o «pequeño inmunodeprimido» por la diabetes mellitus), y que el examen directo de esputo no mostrara hifas tabicadas de *Aspergillus*, hace poco verosímil este diagnóstico.

Debo mencionar un fantasma que recorre las sesiones cerradas en nuestro país: la tuberculosis activa generalizada diagnosticada en la autopsia<sup>7</sup>. La clínica respiratoria con tos y disnea prolongada, la diabetes mellitus como factor de riesgo, los infiltrados pulmonares y los síntomas focales neurológicos podrían corresponder a una tuberculosis diseminada. La ausencia de reactantes de fase aguda, la falta de constatación de afectación meníngea con un LCR normal y una adenosindeaminasa negativa, junto al estudio de médula ósea sin hallazgos de granulomas necrosantes o estudios microbiológicos positivos, e incluso la falta de tubérculos coroides en la oftalmoscopia, ponen en tela de juicio una micobacteriosis diseminada.

El linfoma intravascular (LIV) es una neoplasia poco frecuente que cursa con afectación multisistémica. Se caracteriza por una proliferación de células B grandes en el interior de los vasos sanguíneos y en general no se acompaña de masas tumorales ni leucemización. Afecta con mayor frecuencia al sistema nervioso central (SNC), pulmón, piel, riñones, y de forma rara a órganos hematopoyéticos. El curso, con fallo multiorgánico, es habitualmente fatal, con diagnóstico en la autopsia<sup>8,9</sup>.

Puede mimetizar una vasculitis sistémica por la oclusión (células neoplásicas, fibrina) de capilares, arteriolas y vénulas. El índice de sospecha del LIV<sup>8</sup> lo cumple nuestro enfermo, ya que tiene un déficit neurológico y afectación pulmonar inexplicables y una elevación de LDH. La clínica respiratoria (disnea, hipoxemia) y las manifestaciones neurológicas (hemiparesia, afasia motora) pueden ser expresión de órganos afectados por el LIV. En la afectación neurológica por LIV se pueden detectar en la RMN lesiones multifocales intensas en T2 por alteración de pequeño vaso (isquemia o infarto). En nuestro caso no había captación de gadolinio alrededor de estas lesiones, ni un «patrón dinámico» de remisión y aparición de nuevas lesiones, ni afectación leptomeníngea como suele ocurrir en el LIV<sup>10</sup>, el LCR normal, el examen de médula ósea sin células neoplásicas y la LDH mínimamente elevada hacen poco probable este diagnóstico.



El linfoma primario de pulmón es también raro y representa menos del 0,5% de las neoplasias pulmonares. En general son linfomas B de bajo grado, tipo BALT (tejido linfoide asociado a mucosa bronquial) asociados con frecuencia a disproteinemia o crioglobulinemia. Aunque la clínica (tos, disnea) es inespecífica y la radiología de tórax variable, se pueden evidenciar masas o nódulos pulmonares e infiltrados alveolointersticiales, pero no suele haber adenopatías. Suele presentarse en enfermos proveyectos e inmunodeprimidos y la afectación del SNC indica enfermedad diseminada (huesos, médula ósea, testículos, senos craneales); en la TC y la RMN se puede advertir hidrocefalia o captación difusa o local de contraste en las meninges<sup>11</sup>.

Debido al patrón radiológico pulmonar es altamente probable el carcinoma de pulmón (bronquiolo carcinoma o adenocarcinoma). Las metástasis cerebrales y las alteraciones del SNC se expresan (TC, RMN craneal) como una o varias lesiones redondeadas que captan contraste de forma homogénea o en anillo. Otra justificación razonable de las múltiples lesiones isquémicas cerebrales es la existencia de microembolismo encefálico que precisaría de una endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB), aunque en nuestro enfermo no se detectó estado de hipercoagulabilidad ni criterios de coagulación intravascular diseminada (CID). Un ecocardiograma sin lesiones verrucosas valvulares fue realizado dos meses antes del ingreso. La ETNB se caracteriza por el depósito de trombos sobre válvulas cardíacas indemnes, con elevada frecuencia de fenómenos embólicos arteriales en enfermos habitualmente con neoplasias, sobre todo adenocarcinomas. El SNC, el pulmón y las arterias periféricas son las dianas más frecuentes de los embolismos. En una serie necrópica nuestra<sup>12</sup> en 15 enfermos con ETNB, en 7 la enfermedad asociada era un adenocarcinoma, dos de ellos de pulmón, y en 9 casos no se detectaron cambios de CID en la autopsia. Las numerosas imágenes cerebrales de áreas isquémicas sugieren fuertemente un origen en fenómenos embólicos de repetición.

La granulomatosis linfomatoide se considera un linfoma de células T, angiocéntrico y angiodestructivo, que afecta con frecuencia al pulmón y al SNC, pero también a la piel, riñón, sistema nervioso periférico e hígado. Se pueden detectar en la radiología de tórax imágenes de masas o nódulos bilaterales, de tamaño variable, a veces cavitadas, pero sin adenopatías mediastínicas<sup>13</sup>.

La RMN del SNC puede advertir lesiones focales múltiples hiperintensas en T2 y *flair*, la mayoría de escasos milímetros de diámetro y con un hallazgo más específico al permanecer postcontraste imágenes realzadas punteadas o lineales en el centro de la mayoría de las lesiones intraparenquimatosas. Además es frecuente la demostración de afectación de leptomeninges, nervios craneales y plexo coroideo<sup>14</sup>. Este espectro de alteraciones en la RMN no concuerda con las detectadas en nuestro caso. La ausencia de hallazgos citológicos positivos en el LCR y

la médula ósea normal no abogan a favor de este diagnóstico.

Finalmente voy a considerar otro grupo de enfermedades que en este paciente, además de la neoplasia primitiva pulmonar, están entre las más probables. Son las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA. Consideraré, fundamentalmente, la poliangeítis microscópica, la granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg- Strauss<sup>15-17</sup>.

En la poliangeítis microscópica (PAM) existe afección de pequeños vasos (capilares, vénulas o arteriolas), situación pauciinmune, frecuente glomerulonefritis necrosante, a menudo capilaritis pulmonar, estrecha asociación con p-ANCA anti-MPO y frecuentes recidivas<sup>18</sup>. En la PAM se pueden observar infiltrados, consolidaciones u opacidades alveolares, imágenes en vidrio deslustrado y líneas o derrame pleural, pero no hay adenopatías<sup>19</sup>. No hay datos de hemorragia alveolar, el paciente no tenía hemoptisis (hasta 80%) ni anemia, si bien la radiología es compatible.

Aunque raramente puede aparecer vasculitis en el SNC desde el punto de vista clínico, el 13% tiene alguna manifestación del SNC (cefalea, convulsiones), pero con hallazgos en la RMN sólo se han evidenciado casos muy aislados con paquimeningitis, infarto o hemorragia cerebral o leucoencefalopatía<sup>19</sup>.

La PAM es una vasculitis asociada a ANCA anti-MPO en un 75% de los casos y por tanto un marcador serológico útil. Además, el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antinucleares (ANA) pueden ser positivos, como ocurrió en nuestro enfermo, hasta en el 30% de los casos<sup>19</sup>.

Tanto en la PAM como en otras vasculitis sistémicas existe, aunque no siempre, un síndrome inflamatorio inespecífico con aumento de la VSG, leucocitosis con neutrofilia y anemia normocítica-normocrómica que no se presentaron en nuestro caso.

El argumento más sólido en contra de la PAM es la ausencia de afección renal. Al menos el 80% de las PAM tienen daño renal, e incluso para algunos autores casi el 100% de los casos<sup>20</sup>. Nosotros consideramos que la microhematuria está prácticamente presente siempre<sup>21</sup>.

En resumen, la ausencia de signos clinicobiológicos, aunque no radiológicos, de hemorragia alveolar, de afección renal y la gran rareza de la vasculitis del SNC hacen esta enfermedad más improbable que otras vasculitis asociadas a ANCA.

La granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis de pequeño vaso asociada a ANCA. El enfermo, en la sexta década de vida, tenía clínica respiratoria (tos y disnea), deterioro del estado general, pero no había manifestaciones otorrinolaringológicas (ORL) ni aparente afectación renal (sedimento urinario y función renal normal). La GW sería, según las categorías del Grupo Europeo para el Estudio de las Vasculitis<sup>22</sup>, una forma generalizada, pero la ausencia de aparente afectación renal es discordante<sup>23</sup>.

Las lesiones radiológicas en la GW son los infiltrados alveolares, nódulos bilaterales múltiples, con tendencia a la cavitación, imágenes en vidrio deslustrado, e incluso adenopatías mediastínicas<sup>24</sup>. Nuestro enfermo

no tenía nódulos múltiples cavitados, aunque esta imagen no es, obviamente, específica.

La afectación del SNC es poco frecuente (2% a 8%) y el 4% de los enfermos tienen accidentes cerebrovasculares, como infarto cerebral, hematoma subdural o hemorragia subaracnoidea<sup>25</sup>.

Las alteraciones en la TC y RMN craneal incluyen múltiples infartos cerebrales isquémicos, engrosamiento y realce de las meninges<sup>24</sup>. En nuestra experiencia en 2 de 13 casos hubo alteraciones del SNC y sólo en uno un ictus hemorrágico<sup>26</sup>.

Los ANCA anti-PR3 son los marcadores que se han mostrado altamente específicos (95%) y son útiles (90%) en la GW; sin embargo, debemos llamar la atención sobre el hecho de que hasta un 20% de los enfermos con GW pueden presentar ANCA anti-MPO positivos<sup>25</sup> y, además, FR positivo.

En este enfermo la GW con afección pulmonar (infiltrados, condensaciones alveolares) y SNC (infartos cerebrales isquémicos), aun sin aparente afectación renal y con ANCA anti-MPO positivos, podría ser el diagnóstico.

En el año 1951 el doctor Jacob Churg y la doctora Lotte Strauss<sup>27</sup> describieron la enfermedad que lleva su nombre. Se caracteriza por la presencia de asma bronquial, eosinofilia tisular y periférica, vasculitis de pequeño y mediano tamaño, con inflamación granulomatosa intra y extravascular, con el pulmón como órgano diana predominante<sup>18</sup>.

En el período prodrómico del síndrome de Churg-Strauss (SCS) domina la enfermedad alérgica, en ocasiones rinitis estacional, sinusitis, poliposis nasal, obstrucción nasal. Nuestro caso sólo tiene historia previa de «alergia a contrastes yodados». Sin embargo, la historia alérgica no es constante en el SCS, y se observa entre 61%-75% de los casos<sup>28,29</sup>. El asma bronquial es casi constante en el SCS<sup>18</sup>, más frecuente incluso en ancianos. Se considera que está presente en más del 95% de los enfermos<sup>28</sup>.

Sin embargo, en nuestra propia experiencia (14 enfermos con SCS durante décadas) el asma bronquial estuvo presente en el 88% en el momento del diagnóstico<sup>30</sup>. Este enfermo tenía con toda probabilidad broncoespasmo (sibilancias, tratamiento con broncodilatadores) durante el ingreso, aunque sin historia explícita previa o actual de asma bronquial. Las pruebas espirométricas realizadas sugieren un trastorno obstructivo predominante. El diagnóstico probable de SCS en nuestro enfermo queda aparentemente desdibujado por la ausencia de hipereosinofilia en sangre periférica. En el SCS la eosinofilia (superior a 1.000-1.500 células/ml) es casi constante<sup>18</sup> (más del 80% de los casos). En dos recientes series de SCS en nuestro medio<sup>30,31</sup> hubo hipereosinofilia en el 100% de los casos. Sin embargo, la ausencia de eosinofilia se podría explicar por el tratamiento con metilprednisolona, que pudo ser muy inicial, con regreso rápido de los eosinófilos. Por ello se debe mantener cierta cautela a la hora de interpretar la ausencia de este hallazgo característico.

El propio Jacob Strauss<sup>32</sup> señala la existencia de casos con enfermedad idéntica al SCS sin eosinofilia y

la explica por el posible tratamiento previo esteroideo.

El SCS se ha asociado a la presencia de p-ANCA entre el 40% y el 75% de los casos, casi siempre anti-MPO 20, aunque un reciente estudio rebaja este porcentaje al 13%<sup>33</sup>.

Las manifestaciones radiológicas torácicas del enfermo, sobre todo en la TC de alta resolución, con consolidaciones parenquimatosas subpleurales, aumento de la atenuación en vidrio deslustrado, engrosamiento septal inter e intralobulillar, nódulos centrolobulillares y engrosamiento peribroncovascular, se adaptan al patrón característico descrito recientemente en el SCS<sup>24,34,35</sup>. Este patrón no es específico y puede ser también expresión de un carcinoma de pulmón.

Además queremos hacer especial hincapié en el hallazgo, en este enfermo, del signo del gemelo en ausencia de aumento radiológico del cono pulmonar, situación previamente descrita en el SCS<sup>36,37</sup>.

La manifestación neurológica más frecuente en el SCS es la neuropatía periférica (75% de los casos), habitualmente mononeuritis múltiple. Según nuestra propia experiencia el electromiograma (EMG) en el SCS, aun con manifestaciones subclínicas e incluso inaparentes, puede demostrar alteraciones de polineuropatía periférica, por lo que no podemos excluir esta alteración<sup>30</sup>. La afectación del SNC, aunque menos común, supone hasta el 25% de los casos en el SCS<sup>29,38</sup> y esta incidencia es mayor con diferencia significativa que en la GW y en la PAM<sup>39</sup>. Está presente en las formas graves o fulminantes, como ya observaron Churg y Strauss en su primera descripción del año 1951<sup>27</sup>. El infarto o hemorragia cerebral se describe en el SCS<sup>38,40</sup> y es la segunda causa de muerte. Nuestro enfermo tuvo complicaciones neurológicas.

La RMN craneal demostró múltiples lesiones de probable origen isquémico, que con uso de contraste (quelatos de gadolinio) no se observó captación anómala, y no se identificaron tumores o metástasis cerebrales ni enfermedad leptomeníngea. El LCR básico fue normal, lo que no apoya la posibilidad de lesiones inflamatorias y/o infecciosas, pero no excluye un origen vasculítico de las lesiones del SNC o un microembolismo sistémico.

Si aplicáramos los criterios diagnósticos del *American College of Rheumatology* (ACR), de 1990<sup>41</sup>, salvo los infiltrados pulmonares, aceptaríamos datos tan frágiles como broncoespasmo (asma), historia de alergia y una eosinofilia extravascular en médula ósea, y para aplicar la definición emitida en la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (1994)<sup>42</sup> se precisaría el resultado del estudio anatomopatológico de una biopsia u otro espécimen adecuado.

Por otro lado, al no disponer de fibrobroncoscopia (con lavado broncoalveolar [LBA], biopsia transbronquial), punción-aspiración con aguja fina (PAAF) transtorácica dirigida por TC, o biopsia pulmonar (videotoracoscopia o a cielo abierto), ni un reciente ecocardiograma, no es posible excluir, y, por tanto, es verosímil la existencia de una neoplasia de pulmón con

microembolismo sistémico en SNC, en el contexto de una ETNB.

### Diagnóstico clínico del doctor Barbado

**Vasculitis sistémica ANCA positivo y/o neoplasia primitiva pulmonar (linfoma o carcinoma) con endocarditis trombótica no bacteriana y embolismo cerebral**

*Doctor Martínez Landeiras*

Los médicos residentes que discutieron previamente este caso ¿pueden darnos sus diagnósticos?

*Doctor Puchades*

Los residentes de Medicina Interna estuvimos discutiendo el caso de este paciente y en función de la clínica, el curso evolutivo y los exámenes de imagen emitimos tres posibilidades diagnósticas. La primera es que se trata de una endocarditis trombótica no bacteriana en el contexto de una neoplasia sólida, siendo la más probable la de localización pulmonar. La segunda sería la existencia de una enfermedad sistémica granulomatosa; al no existir afectación renal nos inclinaríamos más por una granulomatosis linfomatoide, si bien no podríamos descartar la enfermedad de Wegener o la granulomatosis de Churg-Strauss. Finalmente la tercera opción es que se trate de una vasculitis asociada a enfermedad maligna, fundamentalmente linfoma.

### Discusión patológica

*Doctor José Javier Gómez Román*

En el departamento de Anatomía Patológica recibimos el cadáver de un varón de 67 años de edad que



Fig. 5. Proliferación celular neoplásica de patrón arquitectural y papilar que destruía el parénquima pulmonar subyacente, con numerosas células vacuoladas de núcleo rechazado (células en anillo de sello), gran pleomorfismo nuclear y numerosas figuras mitóticas.

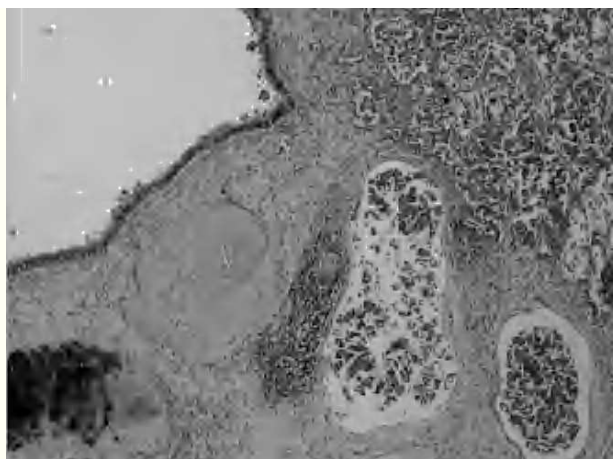


Fig. 6. Imagen de angioinvasión masiva de las células tumorales, tanto en vasos de estirpe arterial como venosa.

externamente no mostraba lesiones significativas. Al proceder a la disección de los órganos internos pudimos apreciar diferentes lesiones. El lóbulo superior izquierdo pulmonar mostraba en el análisis macroscópico, una masa de bordes irregulares, blanquecina y de consistencia gomosa, así como un engrosamiento difuso de los septos interlobulillares y una consolidación parenquimatosa. Las características microscópicas se observan en las figuras 5 y 6.

Se trataba, por tanto, de un adenocarcinoma pulmonar que en el análisis del resto de los órganos mostraba una extensión a ganglios linfáticos mediastínicos altos homo y contralaterales y hepática en forma de un nódulo único de 1,2 cm, correspondiendo a un estadio clinicopatológico IV de la UICC.

El pulmón derecho mostraba macroscópicamente un engrosamiento septal con áreas hemorrágicas y aumento difuso de la consistencia. En el examen microscópico se apreciaba una permeación vascular tumoral, submasiva con proliferación miointimal e hipertrofia concéntrica de la capa media, provocando estenosis severa de luces vasculares. Pero además era patente la presencia de trombos plaquetarios y de fibrina en la mayor parte de estructuras microvasculares, con áreas de hemorragia alveolar asociada conformando todo ello una vasculopatía trombótica.

Las imágenes cerebrales nodulares apreciables en las pruebas de imagen tenían su correlato patológico en áreas de necrosis parenquimatosa cerebral con hemorragia masiva y trombosis vascular (infartos hemorrágicos) sin que en ningún momento se apreciara la presencia de celularidad neoplásica (fig. 7).

En los cortes seriados practicados al corazón se apreció una amplia zona de reblandecimiento en el tabique interventricular, que en el análisis microscópico correspondía a una necrosis miocitaria acompañada de un infiltrado de leucocitos polimorfonucleares y de trombosis de arterias intramiocárdicas, es decir, un infarto agudo de miocardio con afectación submasiva del tabique interventricular.



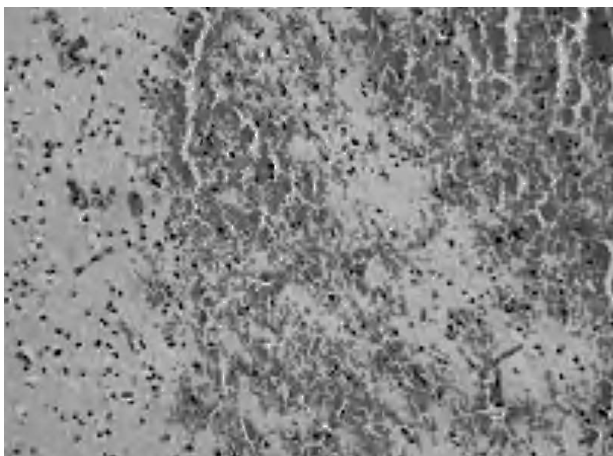


Fig. 7. Necrosis parenquimatosa cerebral con hemorragia masiva y trombosis vascular.

Otros órganos presentaron asimismo patología de tipo isquémico, como los riñones, en los que se observaba la presencia de áreas de contorno triangular cortical de aspecto céreo, que en el examen microscópico se confirmaron como infartos, hallándose en la base de los mismos arterias de mediano calibre con trombosis luminal. Además se identificaron lesiones de trombosis capilar glomerular. Por tanto, existía una trombosis arterial acompañada de una microangiopatía trombótica. El bazo presentaba lesiones similares. Dejamos para el final el análisis de las cavidades cardíacas, donde se encontraba la clave de muchas de las lesiones que mostraba el paciente. A la apertura del corazón la válvula mitral presentaba varias excrescencias racemosas sobre la línea de cierre de sus valvas, lesiones similares a las que eran patentes en las semilunas de la válvula aórtica (fig. 8).

Al examinar dichas lesiones al microscopio se apreciaba que estaban formadas por agregados plaqueta-

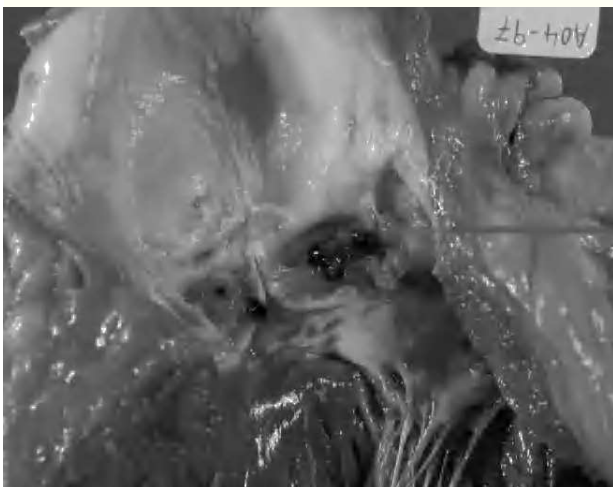


Fig. 8. Válvula aórtica. Excrescencias racemosas sobre la línea de cierre de las semilunas.

rios y una malla de fibrina con escasez de elementos inflamatorios. Todas las técnicas microbiológicas aplicadas fueron negativas. Por tanto, el diagnóstico fue el de endocarditis trombótica no bacteriana o endocarditis marántica.

Entre los procesos asociados a hipercoagulabilidad de los pacientes con cáncer cabe destacar el síndrome de Trousseau, que afecta hasta al 11% de los pacientes oncológicos<sup>43</sup>, siendo en ellos la segunda causa de muerte. Generalmente se asocia a carcinomas pancreáticos, aunque no es rara su presencia en tumores del tracto gastrointestinal, ovario, próstata y pulmón<sup>12,44</sup>. Este síndrome queda definido por su propio nombre como una tromboflebitis migratoria superficial (*Phlegmasia alba dolens*) y es conocido desde 1865. El propio Trousseau sufrió posteriormente una trombosis venosa profunda producida por un adenocarcinoma gástrico<sup>45</sup>. Se manifiesta por la aparición de fenómenos trombóticos en áreas corporales poco frecuentes, como las venas superficiales del tórax o las extremidades superiores. Generalmente se asocia con tumores de tipo adenocarcinoma.

La producción de fenómenos tromboembólicos en enfermedades neoplásicas puede asociarse a tres tipos de situaciones, como la invasión vascular directa por parte de las células tumorales (trombos tumorales), generalmente en casos de carcinomas de células renales con invasión de la vena cava o carcinomas hepatocelulares con invasión de la vena porta; una compresión extrínseca venosa cuando los tumores aparecen en estructuras anatómicas con escasa capacidad de distensión como el mediastino, y por último un verdadero síndrome sistémico de hipercoagulabilidad. La trombosis venosa puede aparecer en dos situaciones, en primer lugar en pacientes con tumores ya diagnosticados, generalmente en estadios avanzados y de forma temprana tras el diagnóstico. Los tumores más frecuentemente asociados son los hematológicos, pulmonares, gastrointestinales, neurológicos, renales y mamarios. Recientemente se ha comunicado la presencia de mutaciones en el factor V Leiden o en la protrombina como factor de riesgo en estos pacientes<sup>46</sup>.

La aparición de trombosis venosa como manifestación de un tumor oculto ha sido un elemento de discusión en la literatura médica. Sin embargo, parece que existe una relación al comparar la tasa de neoplasias detectadas *a posteriori* entre pacientes con trombosis venosas idiopáticas y trombosis venosas secundarias a otras patologías<sup>47</sup>. Suele asociarse a tumores de páncreas y próstata. Sin embargo, debido al escaso número de pacientes en los que se encuentra un cáncer, está en discusión la necesidad de realizar un rastreo sistemático masivo en estos pacientes<sup>48</sup>. La coagulación CID es la coagulopatía más comúnmente asociada con el cáncer, pudiendo aparecer hasta en el 15% de pacientes con neoplasias avanzadas. Puede ser clínicamente oculta, lo que complica su detección y tratamiento. Desde el punto de vista clínico existen dos formas, una aguda, poco frecuente en neoplasias, aunque bien descrita en adenocarcinomas y leucemia promielocítica aguda<sup>49</sup>. Patogé-

ticamente se produce una activación de la proteína transmembrana conocida como factor tisular, presente en numerosas células tumorales que interacciona con el F. VII y del factor procoagulante tumoral, una enzima cistein-proteasa calciodependiente que se encuentra presente en el tejido fetal y neoplásico que lo hace con el F. X. Sin embargo, se han descrito mecanismos alternativos como la activación de la fibrinólisis en carcinomas prostáticos<sup>50</sup>.

La forma crónica de la CID es más común en pacientes con neoplasias sólidas (6,8%). Los enfermos pueden encontrarse asintomáticos con alteraciones únicamente en las pruebas de laboratorio (activación de la coagulación con aparición de productos de degradación del fibrinógeno y fibrinólisis). La forma clínica de presentación puede ser la de una trombosis venosa, un síndrome de Trousseau o una endocarditis trombótica no bacteriana. La aparición de este síndrome confiere un peor pronóstico a estos enfermos<sup>51</sup>.

La microangiopatía trombótica se caracteriza por la presencia de una anemia hemolítica microangiopática, con lesiones trombóticas y trombocitopenia. Existen dos formas clásicas de presentación, como son la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y el síndrome hemolítico-urémico.

Se produce más frecuentemente en carcinomas metastásicos (principalmente de estómago, páncreas, mama y pulmón), pero en los pacientes oncológicos también puede aparecer como complicación de tratamientos sistémicos (mitomicina, cisplatino, bleomicina, gemcitabina y acondicionamiento pretraspante de médula ósea). Desde el punto de vista patogénico se aprecia una activación directa plaquetaria o lesiones endoteliales que provocarían la agregación plaquetaria y la trombocitopenia acompañante con niveles normales de factores de coagulación<sup>52</sup>.

La trombosis arterial es una patología menos frecuente y generalmente es debida a una endocarditis trombótica no bacteriana. Suele manifestarse como una trombosis de arterias de mediano calibre y arteriolas de SNC y extremidades<sup>53</sup>.

La endocarditis trombótica no bacteriana, también llamada endocarditis marántica o marasmática, se manifiesta como agregados pequeños o vegetaciones formadas por plaquetas y fibrina en las válvulas aórtica y mitral, generalmente en pacientes con tumores en estadios avanzados. En los casos en los que se presenta sin un antecedente neoplásico conocido, éste aparece en la evolución clínica hasta en el 75% de los casos<sup>54</sup>. Se estima que el 7% de los carcinomas pulmonares pueden sufrir este tipo de complicación<sup>55</sup>.

Se desconoce el desencadenante inicial, aunque se especula con la presencia de citoquinas circulantes o producidas por las propias células endoteliales del tipo de factor de necrosis tumoral (TNF) o interleucina (IL1), que podrían provocar el depósito plaquetario sobre el endocardio valvular.

Los pacientes pueden mostrar semiología de laboratorio de CID, y la forma de presentación más habitual es la de embolismos múltiples, clásicamente en el SNC,

debido a la escasa respuesta inflamatoria en las vegetaciones, lo que provoca una menor adhesividad del trombo y la facilidad en la suelta de material<sup>56</sup>. Otros órganos que pueden resultar afectados son el bazo, los riñones, las extremidades y las arterias coronarias. La exploración física suele resultar anodina, ya que menos del 50% de los pacientes tienen soplo y las lesiones menores de 2 mm pueden no ser vistas en la ecocardiografía.

## Diagnósticos patológicos

- 1) Adenocarcinoma pulmonar pobremente diferenciado (grado 3), estadio IV (UICC).
- 2) Endocarditis trombótica no bacteriana.
- 3) Embolismo arterial cerebral, renal y esplénico.

### Doctor Val

Creo que este paciente sufría una hipertensión pulmonar subaguda secundaria provocada por la compresión del propio tumor. Quisiera aprovechar la ocasión para insistir en la importancia que sigue teniendo la realización de autopsias clínicas en nuestros hospitales. Este tema es de absoluta actualidad, tal y como destaca recientemente un artículo aparecido en *Histopathology*<sup>57</sup>, en donde se insiste que a pesar de los avances tecnológicos acontecidos en las últimas décadas el porcentaje de discrepancias entre diagnósticos clínicos y autopsicos apenas se ha modificado.

### Doctor de las Heras

En este paciente se menciona la presencia de adenopatías mediastínicas a nivel de la ventana aortopulmonar; probablemente la práctica de una ecoendoscopia digestiva con punción hubiera contribuido al diagnóstico.

### Doctor Jaime Sanz-Ortiz

Quisiera hacer un comentario para los residentes, y es que los diagnósticos deben hacerse siempre siguiendo un razonamiento clínico y no basado en las exploraciones de imagen. Esto es lo que ha hecho el doctor Barbado, por lo que le felicito.

## Agradecimiento

Agradecemos la ayuda de ASTRA-ZENECA para la realización de estas conferencias clínico-patológicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Conthe Gutiérrez P, Pachó Jiménez E. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *Rev Clin Esp.* 2000;200:551-62.
2. González Maqueda I, Gómez Guindal JA, González Lama I. Tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2000;24:92-105.
3. Filice GA. Nocardiosis. En: Harrison, editor. *Principios de Medicina Interna.* 16<sup>th</sup> ed. México: Ed. McGraw Hill Interamericana; 2005. p. 1041-4.
4. Sorrell TC, Iredell JR, Mitchell DH. Especies de Nocardia. En: Mandell, Douglas, Bennet, editores. *Enfermedades infecciosas.* 5.<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Ed. Panamericana; 2002. p. 3194-204.



5. Vázquez-Muñoz E, Pérez-Villacastín B, Franco-López A. Espectro radiológico de la aspergilosis. *Gac Med Bilbao*. 2004;101:23-7.
6. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp H, Zerhuni EA, Siegelman SS. CT on invasive pulmonary aspergillosis. *AJR*. 1988;150:1015-20.
7. Vázquez JJ, Gamallo C, Gil A, Barbado FJ, Conthe P, Rodejas E, et al. La tuberculosis activa generalizada en la autopsia. *An Med Int (Madrid)*. 1987;4:63-7.
8. Khosravi Shahi P. Linfoma intravascular. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:67-8.
9. Rodríguez Mayor B, Caamaño Salma O, Rolando Menéndez T, Fernández Sedano L, Fernández Acoreño M, Ruiz Galiana J. Linfoma intravascular. *Rev Clin Esp*. 2005;205 Supl 2:37-307.
10. Baehring JM, Henschcliff C, Ledezma CJ, Fulbright R, Hochberg FH. Intravascular lymphoma: magnetic resonance imaging correlates of disease dynamics within the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:540-4.
11. Sagan SM, Israel MA. Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso. En: Harrison, editor. *Medicina Interna*, 16.<sup>a</sup> ed. México: Ed. McGraw Hill Interamericana; 2005. p. 2699-709.
12. Maté del Tío M, Gómez Cerezo J, Garcés Jiménez MC, Maté Valdezate A, Gamallo C, Barbado Hernández FJ, et al. Endocarditis trombótica no bacteriana: revisión de una serie necrópsica. *Rev Clin Esp*. 1997;197:9-13.
13. Krading RL. Case records. *N Engl J Med*. 2002;346:1892-9.
14. Patsalides AD, Atac G, Hedge V, Janik J, Grant N, Jaffe ES, et al. Lymphomatoid granulomatosis: abnormalities of the brain at MR imaging. *Radiology*. 2005;237:265-73.
15. Barbado Hernández FJ, Gómez Cerezo J. Interpretación diagnóstica de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en las vasculitis. *Rev Clin Esp*. 2000;200:524-5.
16. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med*. 2004;117:39-50.
17. Barbado Hernández FJ, Gómez Cerezo J, Vázquez Muñoz E. Protocolo diagnóstico del paciente con sospecha de vasculitis. *Medicine*. 2005;9:2055-8.
18. Barbado Hernández FJ. Vasculitis. Poliarteritis nodosa. Angiitis alérgica de Churg-Strauss. Síndrome vasculítico de solapamientos. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J, editores. *Medicina Interna*. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson; 2004. p. 3153-8.
19. Brito Zerón, Ramos Casals M, Ingelnio Morán M, Mirapeix Vicens E. Poliangeítis microscópica. En: Ramos Casals M, editor. *Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas*. Barcelona: Masson; 2005. p. 265-76.
20. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum*. 1999;42:421-30.
21. Barbado Hernández FJ, Ramírez J, Sánchez M. Mujer de 50 años con fiebre e infiltrados pulmonares. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:588-94.
22. Jayne D. Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Our Opin Rheumatol*. 2001;13:48-55.
23. Cid Xutglá MC, Hernández Rodríguez J, Salvatore A. Tratamiento de las vasculitis sistémicas. *Rev Clin Esp*. 2003;203:248-56.
24. Vázquez Muñoz E, Barbado Hernández FJ, Vázquez Rodríguez JJ. Técnicas de imagen en el diagnóstico de las vasculitis. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:383-7.
25. Jara Quezada L, Saavedra Salinas MA, Vera Lastra OL, Espinoza LR. Granulomatosis de Wegener. En: Ramos Casals M, editor. *Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas*. Bcelona: Masson; 2005. p. 239-47.
26. Ríos Blanco JJ, Gómez Cerezo J, Vázquez Muñoz E, Suárez García I, López Rodríguez M, Yébenes Gregorio L, et al. Estudio clínico-biológico y radiológico de la granulomatosis de Wegener en un hospital universitario. *Rev Clin Esp*. 2005;205:367-73.
27. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatous, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*. 1951;27:277-301.
28. Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg-Strauss Syndrome. *Lancet*. 2003;361:587-94.
29. Abril A, Calamia KT, Cohen MD. The Churg-Strauss Syndrome (Allergic granulomatous angiitis): review and update. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;33:106-14.
30. Ríos Blanco JJ, Gómez Cerezo J, Suárez García I, Gutiérrez Molina M, Vázquez Rodríguez JJ, Barbado Hernández FJ. Síndrome de Churg-Strauss. Nuestra experiencia en dos décadas. *Rev Clin Esp*. 2000;200:597-601.
31. Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology*. 2001;40:763-71.
32. Lanham JG, Churg J. Churg-Strauss syndrome. En: Churg A, Churg J, editores. *Systemic vasculitides*. New York: Ugaku-Shoin; 1991. p.101-20.
33. Arbach O, Csernak E, Gross WL, Gause A. Is the Churg-Strauss syndrome an ANCA-associated vasculitis? *Cleveland Clin J Med*. 2002;69 Suppl 2:173-4.
34. Silva CI, Müller NL, Fujimoto K, Johkoh T, Ajzen S, Churg A. Churg-Strauss syndrome. High resolution CT and pathologic findings. *J Thorac Imaging*. 2005;20:74-80.
35. Hi Choi Y, Im JC, Kyung Han B, Kim JH, Young Lee K, Myoung NH. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome. Radiologic and clinic findings. *Chest*. 2000;117:117-24.
36. Zinck SE, Schwartz E, Berry GI, Leung AN. CT of monoinfectious granulomatous lung disease. *Radiologic Clinics of North America*. 2001;39:1189-209.
37. Buschman DL, Walchon JA, King TE. Churg-Strauss pulmonary vasculitis: high-resolution computed tomography scanning and pathologic findings. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:458.
38. Shegal M, Swanson JW, DeRome A, Colby TV. Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:337-41.
39. Lane SE, Watts L, Shepstone L, Scott DGI. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *Q J Med*. 2005;98:97-111.
40. Kang DW, Kim DE, Yoon BW, Seo JW, Roh JK. Delayed diagnosis: recurrent cerebral infarction associated with Churg-Strauss syndrome. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12:280-1.
41. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065-136.
42. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37:187-92.
43. Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56:1-37.
44. Herrera de Pablo P, Esteban Esteban E, Giménez Soler JV, Pareja Martínez A, Moscoso del Prado J. Nonbacterial thrombotic endocarditis as initial event of lung cancer. *An Med Interna*. 2004;21:495-7.
45. Siegelman ES, Needleman L. Venous thrombosis and cancer (letter). *N Engl J Med*. 1992;328:885.
46. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715-22.
47. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1998;338:1169-73.
48. Prins MH, Hettiarachi RJ, Lensing AW, Hirsh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? *Thromb Haemost*. 1997;78:121-5.
49. Tallman MS, Kwaan HC. Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1992;79:543-53.
50. Kohli M, Kaushal V, Mehta P. Role of coagulation and fibrinolytic system in prostate cancer. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29:301-8.
51. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, Hanrahan LR, Sigounas G. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. *Thromb Haemost*. 2001;86:828-33.
52. Remuzzi G. HUS and TTP: variable expression of a single entity. *Kidney Int*. 1987;32:292-308.
53. Luzzatto G, Schafer AI. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol*. 1990;17:147-59.

54. Deppisch LM, Fayemi AO. Non-bacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic correlations. *Am Heart J.* 1976;92:723-9.
55. González Quintela A, Candela MJ, Vidal C, Roman J, Aramburo P. Non-bacterial thrombotic endocarditis in cancer patients. *Acta Cardiol.* 1991; 46:1-9.
56. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore).* 1985;64:16.
57. Roulson J, Benwob EW, Hasleton PS. Discrepancies between clinical and autopsy diagnosis and the value of post mortem histology; a meta-analysis and review. *Histopathology.* 2005;47:551-9.