

# COR PULMONALE POR EMBOLIA DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS\*

J. ANDRADE GOMES, JOÃO SÁ, DIOGO PAIS, FERNANDA TAVARES

Unidade de Urgência Médica. Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de São José. Lisboa

## RESUMO

Os autores apresentam um caso de Cor Pulmonale por Embolia de Células Neoplásicas em uma doente de 42 anos sem antecedentes conhecidos de doença maligna. A neoplasia primitiva era um coriocarcinoma que não foi encontrado no exame necrópsico. É brevemente discutida a fisiopatologia, achados clínicos e marcha diagnóstica destas situações.

## SUMMARY

### Cor Pulmonale due to Tumor Cell Embolization

The authors describe a case of Cor Pulmonale due to Tumor Cell Embolization in a 42-year-old woman with no history of antecedent malignant disease. The primary tumor was a Choriocarcinoma which could not be found in postmortem examination. The pathophysiology, clinical manifestations and diagnostic evaluation of this entity are briefly discussed.

## INTRODUÇÃO

A embolia pulmonar de células neoplásicas é uma entidade raramente diagnosticada em vida. No entanto a sua ocorrência não é um achado excepcional, sendo encontrada em mais de 2% dos doentes falecidos com neoplasias sólidas<sup>1</sup>. O quadro clínico de cor pulmonale por embolia de células neoplásicas, por vezes o único sinal da existência de doença maligna<sup>2</sup>, é bastante mais raro.

## CASO CLÍNICO

M.A.M. do sexo feminino com 42 anos, sem hábitos tabágicos e saudável até 4 anos antes do presente internamento, quando é internada para esclarecimento de um derrame pleural direito. Tratava-se de um transudado e a investigação, embora não totalmente conclusiva, levou à instituição de terapêutica anti-bacilar tripla por 1 ano (com glucocorticóides no início).

Esteve assintomática durante 3 anos, ao fim dos quais é reinternada por novo derrame pleural, desta feita serohemático. Os exames laboratoriais e uma broncoscopia foram normais; a pesquisa de células neoplásicas e de BK no líquido pleural foi negativa. Foi medicada com Cefradina e observou-se melhoria clínica e radiológica.

Seguiram-se frequentes infecções respiratórias pelo que, alguns meses depois, é de novo internada. Dos exames realizados, salientam-se: gasimetria arterial, electrocardiograma e broncografia normais; provas de função respiratória não conclusivas; uma TAC torácica mostrando focos de condensação periférica em alguns segmentos à direita; uma biópsia pleuroscópica *embora não conclusiva, sugestiva de tuberculose antiga*.

Após a alta, voltou a ter aquelas queixas e ainda anorexia, febrícula e, mais tarde, crises frequentes de dispneia súbita. É reinternada por um desses episódios.

À entrada, perante o quadro clínico-laboratorial de dispneia, hipoxémia, hipocápnia e aumento da LDH e dos PDF, é posta a hipótese de *Embolia Pulmonar* e inicia terapêutica com Heparina endovenosa (10 dias) seguida de Varfarina. Houve melhoria inicial mas, posteriormente, voltou a ter crises frequentes de dispneia. A evolução laboratorial está referida no *Quadro 1*.

A electroforese das proteínas séricas mostrava um aumento das globulinas  $\alpha_2$  e  $\gamma$  com um padrão imunoelectroforético normal; a proteína C reactiva era positiva (não quantificada) e o RA test e o Waaler-Rose eram negativos. As gasimetrias arteriais mostraram sempre  $\text{PaO}_2 \leq 79$  torr (com  $\text{O}_2$  suplementar) e  $\text{PaCO}_2 \leq 34$  torr. Dos outros exames destacavam-se: o electrocardiograma sugestivo de sobrecarga ventricular direita; um ecocardiograma, um Doppler íleo-femuro-poplíteu e uma ecografia pélvica normais; um estudo da coagulação foi prejudicado pela terapêutica com cumarínicos; uma cintigrafia de ventilação-perfusão *compatível com tromboembolismo pulmonar maciço à direita e vários segmentos lobares esquerdos*.

## QUADRO 1

	Entrada	2.ª Semana	3.ª Semana
Hemoglobina (g%)	15,1	13	12,3
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	19 400	12 000	17 400
Neutrófilos (%)	92	84	75
VS (mm/h)	25	112	78
Ureia (mg/dL)	19		
Bil 30' (mg/dL)	0,7	0,27	
AST (U/mL)	22	15	15
LDH (U/mL)	587	644	562
PDF (mg/mL)	>40	<10	

\* Apresentado em forma de comunicação livre no IV Congresso Português de Cuidados Intensivos, Lisboa, Outubro de 1990.

Ao fim da 2.<sup>a</sup> semana surge com agravamento da dispneia, sinais de insuficiência cardíaca direita e, no ECG, com critérios de hipertrofia ventricular direita. Dez dias depois não havia melhoria e uma gasimetria arterial com a doente a respirar 4 L de O<sub>2</sub> por sonda nasal mostrava uma PaO<sub>2</sub> = 50 torr com a PaCO<sub>2</sub> = 30,8 torr. Reiniciou Heparina endovenosa e foi transferida para a Unidade de Urgência Médica do Hospital de São José.

A entrada manifestava sintomas e sinais de insuficiência respiratória e hipotensão arterial (dispneia cianose e taquicardia 110//min; TA 90/70 mmHg), sendo o restante exame normal. A PVC medida foi de 30 mmHg.

Confirmada uma hipoxemia grave, foi entubada endotraquealmente e foi conectada a ventilador mecânico.

O quadro clínico de grave falência respiratória justificou a monitorização com um Catéter de Artéria Pulmonar de Swan-Ganz; o estudo hemodinâmico revelou a existência de hipertensão arterial pulmonar com PCP normal (respectivamente PA média de 60 mm Hg e PCP 12 mm Hg). Estes achados foram concordantes com um estudo ecocardiográfico pelo qual se observava dilatação das cavidades direitas e regurgitação pulmonar e tricúspida.

A clínica e os resultados da monitorização referidos, permitiram considerar como hipótese diagnóstica muito provável uma Embolia Pulmonar e foi instituída anticoagulação com Heparina.

Nos dias seguintes manteve o mesmo estado clínico e a hipoxemia pelo que foi ventilada com PEEP. A gravidade da situação não aconselhava a realização de outros exames, necessariamente fora do Hospital.

As evoluções hemodinâmica e laboratorial estão registadas nos Quadros 2 e 3.

#### QUADRO 2

	1.º Dia	2.º Dia	4.º Dia	5.º Dia
P. Art. (mm Hg)	120/80	110/55	90/60	80/45
PAD* (mm Hg)	30	34	40	41
PAP* (mm Hg)	56	60	60	66
PCP* (mm Hg)	12	12	12	10
Qs/Qt* (%)	46%		20%+	44%+

\* PAD = Pressão na Aurícula Direita (média); PAP = Pressão na Artéria Pulmonar (média); PCP = Pressão Capilar Pulmonar (pressão de encravamento); Qs/Qt = Shunt  
+ Com PEEP de 7 cm H<sub>2</sub>O

#### QUADRO 3

	1.º Dia	2.º Dia	3.º Dia	4.º Dia	5.º Dia
Hemoglobina (g%)	10	8,2	10,6	11	9,6
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	17 700	26 600	22 200	25 900	24 300
Neutrófilos (%)	68	86	91	88	91
Ureia (mg/dL)	48	65	70	79	138
Creatinina (mg/dL)	1,3	1,2	1,2	1,3	1,1
Bil 30' (mg/dL)	0,9	0,7			
AST (U/mL)	220	1 950	844	757	511
ALT (U/mL)	292	1 440	1 259	1 176	941
LDH (U/mL)	489	4 900	1 613	2 050	1 326
PDF (mg/mL)	>10 <40		<10		>10 <40

A partir do 5.º dia observou-se queda do débito urinário com a PAD a aumentar apesar do tratamento com Furosemido, Dopamina em doses dopaminérgicas e do suporte inotrópico com Dobutamina. No dia seguinte instalou-se oligúria e, posteriormente, choque a despeito do aumento das doses das aminas. Pouco depois fez paragem cardíaca em assistolia resistente às manobras de reanimação cardíaco-respiratória.

O exame necrópsico revelou embolia maciça (Fig. 1) em toda a rede arterial pulmonar (mas sem ponto de partida identificável), enfarto pulmonar na base esquerda e sínfises pleurais à direita. As cavidades cardíacas direitas estavam dilatadas e havia fígado de estase crónica. Para além de um quisto do ovário, não havia alterações nos órgãos pélvicos.

O estudo microscópico das lesões pulmonares revelou tratar-se de embolias neoplásicas (Fig. 2 e 3) com as características morfológicas do trofoblasto. Identificaram-se células do citotrofoblasto preenchendo totalmente os lumes vasculares, com localização preferencial do sinciotrofoblasto à periferia. Observaram-se ainda áreas de necrose. A marcação imunocitoquímica revelou positividade do citotrofoblasto para a citoqueratina e do sinciotrofoblasto para a Hormona Gonadotrófica Coriônica (Fig. 4). Não se observou invasão extra-vascular.

O diagnóstico anátomo-patológico final foi de: *Metástases endarteriais pulmonares de Coriocarcinoma*.

Posteriormente apurou-se da história ginecológica um parto eutócico e uma gravidez ectópica, respectivamente, 18 e 15 anos antes. A última gestação terminou num aborto pós-traumático ocorrido havia 11 anos. 2 anos depois foi-lhe diagnosticado um mioma uterino, não confirmado no exame necrópsico. 10 meses antes do internamento tinha tido metrorragias; em consulta de ginecologia foi-lhe confirmado o mioma e uma biópsia do endométrio, embora com produto escasso, não revelou alterações. Foi tratada com Progestagêneos ficando assim assintomática.

#### DISCUSSÃO

Como já se afirmou, a embolia pulmonar de células neoplásicas não é excepcionalmente rara. A primeira descrição deve-se a Schmidt (1897). O conceito de cor pul-

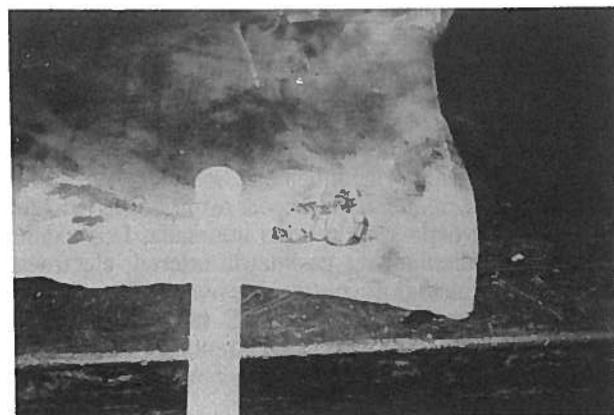


Fig. 1 - Êmbolo de um ramo principal da artéria pulmonar esquerda; à sua esquerda encontra-se a extremidade de uma esferográfica.

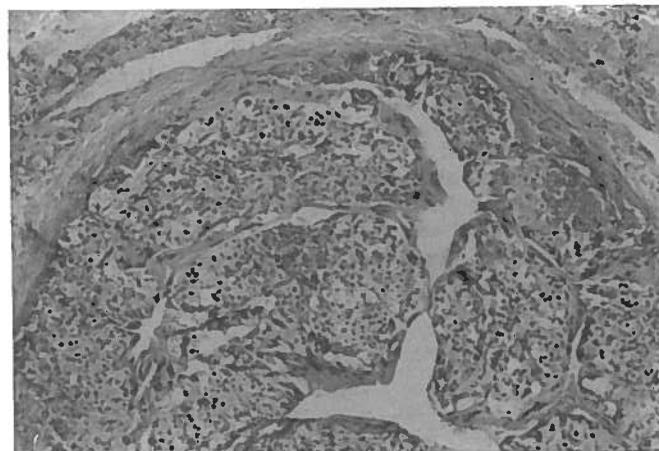
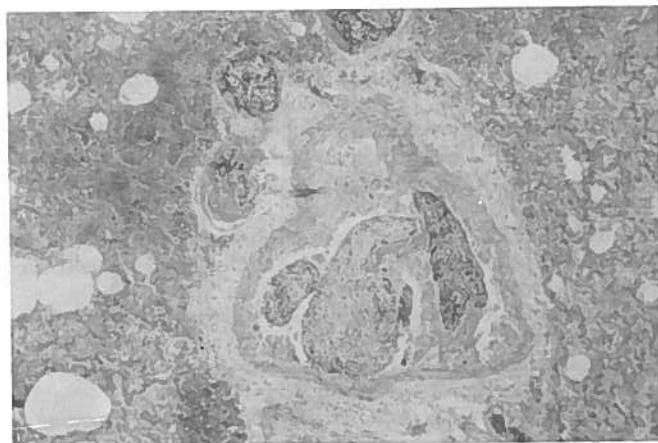


Fig. 2 e 3 - Embolias pulmonares neoplásicas. Hematoxilinaeosina. 40 X e 100 X.

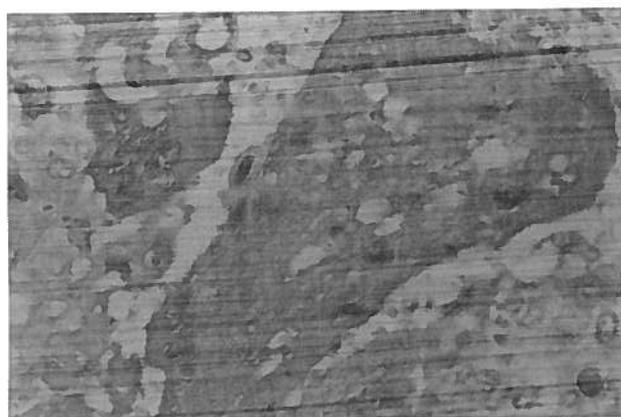


Fig. 4 - Marcação com Hormona Gonadotrófica Coriônica. 400 X.

monale subagudo foi estabelecido por Brill (1937) para designar um quadro de dispneia progressiva com evolução em 3-8 semanas, seguida de cianose e evidência de insuficiência cardíaca direita por hipertensão pulmonar. De qualquer forma, não são casos frequentemente descritos na literatura mundial - 39 até Janeiro de 1989 segundo He<sup>3</sup>-, talvez porque os pacientes estão normalmente muito debilitados e com outras situações potencialmente fatais<sup>4</sup>.

Um dos autores (J.S.) já teve oportunidade de publicar uma observação pessoal na literatura portuguesa.

Por vezes a apresentação não é muito indicadora da situação neoplásica primária visto que, frequentemente, os sinais pulmonares (em especial a dispneia) são os primeiros a surgir. Nesta fase o electrocardiograma é habitualmente normal mas pode existir já hipoxémia. Posteriormente desenvolvem-se sinais electrocardiográficos de sobrecarga ventricular direita<sup>2</sup>. A radiografia ao tórax é, com frequência, normal, sobretudo quando as alterações histológicas são exclusivamente intra-arteriais; pode, no entanto, aparecer com aspectos sugestivos de linfangite carcinomatosa ou de metástases<sup>6,7</sup>.

No exame microscópico encontra-se mais frequentemente oclusão dos vasos de calibre inferior a 2-3 mm, limite da capacidade de resolução da arteriografia pulmonar<sup>2,4</sup>. Dentro dos vasos as células neoplásicas costumam estar incluídas em trombos, dispondo-se à periferia destes; as células tumorais são com frequência não viáveis e não há reacção endotelial nem invasão extra-vascular<sup>7</sup>. Eventualmente, os trombos de plaquetas e fibrina poderão ter um efeito letal sobre as células neoplásicas acompanhantes<sup>8</sup>. De notar que para o quadro de cor pulmonale se desenvolver é necessário que esteja ocluído, provavelmente, bastante mais que 50% da microvascularização pulmonar<sup>2,6,7,9,10</sup>.

As neoplasias mais insistentemente referidas como primárias localizam-se no estômago, mama, próstata, pulmão e ainda os coriocarcinomas<sup>1-3,5-7</sup>; por vezes o local de origem não é identificável<sup>3,9</sup>.

No caso desta doente demonstrou-se a presença de células de Coriocarcinoma. A importância deste diagnóstico radica no facto de aparecer em mulheres de idade fértil<sup>11</sup> e ser uma causa potencialmente curável de cor pulmonale por embolia de células neoplásicas<sup>12,13</sup>, embora não seja a única<sup>14</sup>.

Os sinais não ginecológicos de apresentação surgem em mais de 25% dos casos de Coriocarcinoma, e os sinais respiratórios representam cerca de 20%<sup>15</sup>. Embora a sua estreita ligação temporal com uma gravidez prévia seja bem conhecida, está também referida a sua ocorrência muitos anos após a última gestação<sup>16</sup>; esta situação é mais frequente quando há ausência de tumor uterino<sup>15</sup>. O diagnóstico laboratorial, bem assim como a resposta à terapêutica, baseia-se no doseamento da  $\beta$ -subunidade da Hormona Gonadotrófica Coriônica.

Saliente-se, neste caso, a coexistência de êmbolos tumorais ocluindo a microcirculação pulmonar e da oclusão simultânea de vasos de maior calibre, aliás, responsável pelo enfarto da base esquerda.

Finalmente é interessante especular sobre a duração da neoplasia como responsável pelas arrastadas queixas respiratórias desta doente. Pensamos que, sendo a falência ventricular direita a causa directa da morte da paciente,

não é provável que a hipertensão pulmonar tivesse mais que poucos meses; por um lado, o electrocardiograma realizado 4 meses antes é-nos descrito como normal, não havendo também hipoxémia; por outro, o ecocardiograma, 5 semanas antes do internamento, não encontrou alterações nas cavidades direitas. De notar que a falência se instala com PAP médias superiores a 60 mm Hg, esforço que um ventrículo direito condicionado por sobrecarga crónica de pressão facilmente supera<sup>4</sup>. Acreditamos que a doente iniciou as suas queixas respiratórias devido a uma patologia diferente (específica?). Posteriormente, desenvolveu-se um quadro de Coriocarcinoma com êmbolos pulmonares neoplásicos repetidos nos últimos meses, causa do cor pulmonale subagudo que levou ao seu falecimento.

O doseamento da  $\beta$ -subunidade da Hormona Gonadotrófica Coriônica poderia ter dado o diagnóstico da doença primária. Devido ao perigo de realizar uma biópsia pulmonar neste quadro gravíssimo de insuficiência respiratória, poder-se-ia ter utilizado para confirmação da etiologia neoplásica destas embolias pulmonares um método recentemente descrito de citologia da microvascularização pulmonar por aspiração através do catéter de Swan-Ganz<sup>17</sup>.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores querem expressar os seus agradecimentos à Sra. Dra. Helena Miranda Monteiro do Amaral pelas amáveis correcções sugeridas na elaboração do manuscrito.

#### BIBLIOGRAFIA

1. KANE R.D. et al: *Microscopic Pulmonary Tumor Emboli Associated With Dyspnea*. Cancer, 1975; 36: 1473-82.
2. KUPARIM. et al: *Cor Pulmonale Due to Tumor Cell Embolization*. Acta Med Scand, 1981; 210: 507-10.
3. HE X.W. et al: *Subacute Cor Pulmonale Due to Tumor Embolization to the Lungs*. Angiology, 1989; 40: 11-7.
4. Case Records of the Massachusetts General Hospital (case 30 - 1987). N Engl J Med, 1987; 317: 227-35.
5. SÁ J., SERRANO I., PEREIRA E.: *Cor Pulmonale por Embolia de Células Tumorais*. Bol Clin HCL, 1988; 45: 15-20.
6. ALTEMUS L.R. et al: *Carcinomatosis of the Lung With Pulmonary Hypertension*. Arch Int Med, 1967; 119: 32-8.
7. WINTERBAUER R.H. et al: *Incidence and Clinical Significance of Tumor Embolization to the Lungs*. Am J Med, 1968; 45: 271-90.
8. SCHRINER R.W. et al: *Microscopic Pulmonary Tumor Embolism Causing Subacute Cor Pulmonale: A Difficult Antemortem Diagnosis*. Mayo Clin Proc, 1991; 66: 143-8.
9. MARGOLIS M.L. et al: *Pulmonary Tumor Microembolism*. Southern Med J, 1985; 78: 757-8.
10. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 43 - 1980). N Engl J Med, 1980; 303: 1049-56.
11. McLEOD D.T.: *Gestational Choriocarcinoma Presenting as Endobronchial Carcinoma*. Thorax, 1988; 43: 410-1.
12. MAZUR M.T.: *Fatal Gestational Choriocarcinoma*. Cancer, 1982; 50: 1833-46.
13. LEDERMANN J.A. et al: *Curable Metastatic Cancer in Young Women*. Br Med J, 1987; 295: 432-3.
14. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 25 - 1991). N Engl J Med, 1991; 324: 1795-804.
15. MAGRATH I.T. et al: *Medical Presentations of Choriocarcinoma*. Br Med J, 1971; 2: 633-7.
16. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 41 - 1988). N Engl J Med, 1988; 319: 1004-9.
17. MASSON R.G. et al: *Pulmonary Microvascular Cytology in the Diagnosis of Lymphangitic Carcinomatosis*. N Engl J Med, 1989; 321: 71-6.