

Fiebre, trombocitopenia, tumor hepático y tromboembolismo pulmonar: un caso complejo tratado por internistas

Carriel-Mancilla J, Lozano-Parras MA, Calvo-Manuel E, Suárez-Acosta C

Resumen

Comunicamos el caso de un paciente de 86 años de edad, con fiebre y afectación neurológica, secundaria a bacteriemia por *Listeria monocytogenes*, luego de tratamiento con dexametasona por recaída de púrpura trombocitopénica idiopática, diagnosticada hace más de 30 años y tratada durante 10 años con danazol, con diabetes mellitus esteroidea. La listeriosis es una enfermedad poco frecuente, con incidencia de 0.8/100,000 habitantes y mortalidad de 20% con tratamiento; se reporta en pacientes con cierto estado de inmunosupresión, como el que tenía nuestro paciente (edad, corticoesteroides, diabetes mellitus). En nuestro caso, además, en las pruebas de imagen realizadas por hipertransaminasemia se encontró una lesión hepática compatible con hepatocarcinoma; la administración crónica de danazol fue la única causa identificable en el estudio realizado. Durante su ingreso hospitalario el paciente resultó con complicaciones hemorrágicas secundarias a trombocitopenia severa, de manera concomitante con proceso trombótico por hallazgo de tromboembolismo pulmonar incidental, lo que obligó a tratarlo de manera multidisciplinaria.

PALABRAS CLAVE: listeriosis, púrpura trombocitopénica idiopática, hepatocarcinoma, tromboembolismo pulmonar.

Med Int Méx. 2016 November;32(6):688-693.

Fever, thrombocytopenia, hepatic tumor and pulmonary embolism: a complex case handled by internists.

Carriel-Mancilla J, Lozano-Parras MA, Calvo-Manuel E, Suárez-Acosta C

Abstract

This paper reports the case of an 86-year-old male, who presented fever and neurological impairment secondary to *Listeria monocytogenes* bacteremia after cycle of dexamethasone for deterioration of idiopathic thrombocytopenic purpura, diagnosed over 30 years, which has been treated over 10 years with danazol. Listeriosis is a rare disease with an incidence of 0.8/100,000 habitants and 20% mortality with treatment, observed in patients with certain state of immunosuppression as those in our patient (age, corticosteroids, diabetes mellitus). Also, in imaging tests performed by elevation of liver enzymes, we found a lesion compatible with hepatocellular carcinoma. Chronic intake of

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España.

Recibido: febrero 2016

Aceptado: septiembre 2016

Correspondencia

Dr. Jorge Carriel Mancilla
jorge.carriel@salud.madrid.org

Este artículo debe citarse como

Carriel-Mancilla J, Lozano-Parras MA, Calvo-Manuel E, Suárez-Acosta C. Fiebre, trombocitopenia, tumor hepático y tromboembolismo pulmonar: un caso complejo tratado por internistas. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):688-693.

danazol was the only recognizable cause for the liver tumor. During admission patient developed hemorrhagic complications secondary to severe thrombocytopenia and concomitantly a thrombotic process with incidental finding of pulmonary thromboembolism forcing multidisciplinary management.

KEYWORDS: listeriosis; idiopathic thrombocytopenic purpura; hepatocellular carcinoma; pulmonary embolism

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España.

Correspondence

Dr. Jorge Carriel Mancilla
jorge.carriel@salud.madrid.org

ANTECEDENTES

Medicina Interna es la especialidad que por excelencia se encarga del manejo diagnóstico y terapéutico del paciente con múltiples enfermedades asociadas. Estos pacientes confieren a la Medicina Interna su peculiaridad de medicina de retos diagnósticos y la singularidad de ser la parte de la Medicina en la que de manera más intensa convergen los principios de arte y ciencia. En España, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Sanidad de 2006, las personas de 65 a 74 años tienen una media de 2.8 enfermedades crónicas, alcanzando un promedio de 3.23 en los sujetos mayores de 75 años.¹ En la atención primaria, incluso 40% de los pacientes pluripatológicos padecen tres o más enfermedades crónicas, 94% está polimedicado, 34% tiene índice de Barthel menor de 60 y 37% reporta deterioro cognitivo.² Se estima que el paciente crónico complejo representa 5% de la población y consume 65% de la totalidad de recursos sanitarios;³ de ahí la importancia no sólo desde la perspectiva clínica y ética, sino también económica, del tratamiento adecuado de estos pacientes.

Comunicamos el caso de un paciente que acudió a nuestro centro hospitalario por un cuadro febril secundario a bacteriemia por *Listeria monocytogenes*, con complicaciones hemorrágicas relacionadas con trombocitopenia severa por

púrpura trombocitopénica idiopática previa, con diagnóstico de probable hepatocarcinoma relacionado con administración crónica previa de danazol y tromboembolismo pulmonar incidental.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 86 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad pulmonar obstructiva crónica tipo enfisema con bronquiectasias bibasales y patrón de fibrosis pulmonar inicial de diagnóstico reciente mediante tomografía de tórax, púrpura trombocitopénica idiopática en seguimiento en una clínica privada, que precisó tratamiento con danazol desde el año 2000 hasta 2012 por fracaso del tratamiento esteroideo previo, con cifras habituales aproximadas a 20,000 plaquetas/ μ L y gammapatía monoclonal IgG-kappa.

Nuestro paciente acudió al servicio de Urgencias por cuadro clínico de cinco días de evolución, caracterizado por fiebre, escalofríos y alteración del grado de conciencia asociado con inestabilidad de la marcha. Siete días previos a su ingreso inició tratamiento con dexametasona oral (10 mg/6 horas) debido a control analítico con cifras de plaquetas de 8,000/ μ L. A su ingreso estaba febril, taqui-

cárdico, hipotenso, con crepitantes bibasales pulmonares a la auscultación. Se diagnosticó leucocitosis (19,600 células/ μ L) con 95% de neutrófilos, anemia normocítica (hemoglobina 11.8 g/dL, VCM 98 fl) y trombocitopenia de 56,000/ μ L, elevación de la proteína C reactiva de 15.5 mg/L, glucemia de 310 mg/dL, urea 92 mg/dL y creatinina 1.94 mg/dL; coagulación e ionograma normales. El urianálisis se reportó sin sedimento patológico y la radiografía de tórax sin infiltrados agudos ni pinzamiento de los senos costofrénicos. Se realizaron hemocultivos, que resultaron positivos para *Listeria monocytogenes*, por lo que se prescribió ampicilina y gentamicina, con mejoría clínica y analítica de los parámetros de infección desde las 24 horas de inicio de tratamiento. Durante las primeras 24 horas de su ingreso, la cifra de plaquetas descendió inicialmente hasta 15,000/ μ L y posteriormente a 6,000/ μ L, sin signos de sangrado activo, pero contraindicó la realización de punción lumbar para descartar afectación neurológica de la bacteriemia. Se realizó resonancia magnética de cerebro, en la que no se apreciaron lesiones secundarias a listeriosis; se decidió entonces mantener el tratamiento antibiótico por cuatro semanas debido a la sospecha clínica de afectación neurológica durante su ingreso hospitalario.

Ante el riesgo de que un nuevo ciclo de esteroides pudiera empeorar el cuadro séptico, se prescribió inmunoglobulina (IgIV) a dosis de 400 mg/kg/día, por cinco días, en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática, con recuperación transitoria de las cifras de plaquetas hasta un máximo de 110,000/ μ L al tercer día de tratamiento.

Además, se reportó hipertransaminasemia sin colestasis al segundo día de ingreso (ALT 152 U/L, AST 69 U/L, GGT 103 U/L, fosfatasa alcalina 85 U/L y bilirrubina total de 0.5 mg/dL), por lo que se realizó serología de virus de hepatitis C,

citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes virus 1 y 2, virus de la inmunodeficiencia humana, antígeno de superficie de virus B, anticuerpos antiviral B y anticuerpo anticore total, resultando positivos únicamente los antiviral B, anticuerpo anticore, IgG, virus de Epstein-Barr e IgG citomegalovirus, todos indicativos de infección por virus de hepatitis B, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus, respectivamente.

Se realizó también rastreo ecográfico abdominal, en el que se observó lesión focal hepática derecha, posterior a la vena porta, heterogénea de 51 mm, que desplazó y comprimió la vena porta y la vena suprahepática. Ante estos hallazgos se solicitó tomografía contrastada de abdomen, que reportó lesión intrahepática en el segmento V/VIII, de 5.6x4.5x4.7 cm (CC x AP x T), medial a la vena suprahepática derecha (parecía introducirse en ella, como trombo tumoral) y posterior a la rama derecha de la vena porta. La lesión realizaba en fase arterial y tenía lavado temprano en fase venosa, que son hallazgos radiológicos compatibles con diagnóstico de hepatocarcinoma (Figura 1). Se solicitó alfafetoproteína con resultado de 1.4 ng/mL (en el límite normal) y fibroscan con valores F1 y F2, que descartaron cirrosis. Ante la existencia de un tumor hepático con pruebas radiológicas altamente sugerentes de malignidad, pero con alfafetoproteína normal y ausencia de cirrosis, se decidió realizar biopsia para confirmar el diagnóstico anatomopatológico. Se prescribió un nuevo ciclo de Ig intravenosa para preparar la biopsia de la lesión hepática, pero el día en que se realizaría, mediante una nueva tomografía computada de abdomen, se reportó probable sangrado intralesional que contraindicó la punción; además, se encontró difícil el acceso a la lesión, con riesgo elevado de perforación de los grandes vasos hepáticos.

En los cortes de tórax incluidos en la tomografía computada se visualizó un defecto de repleción

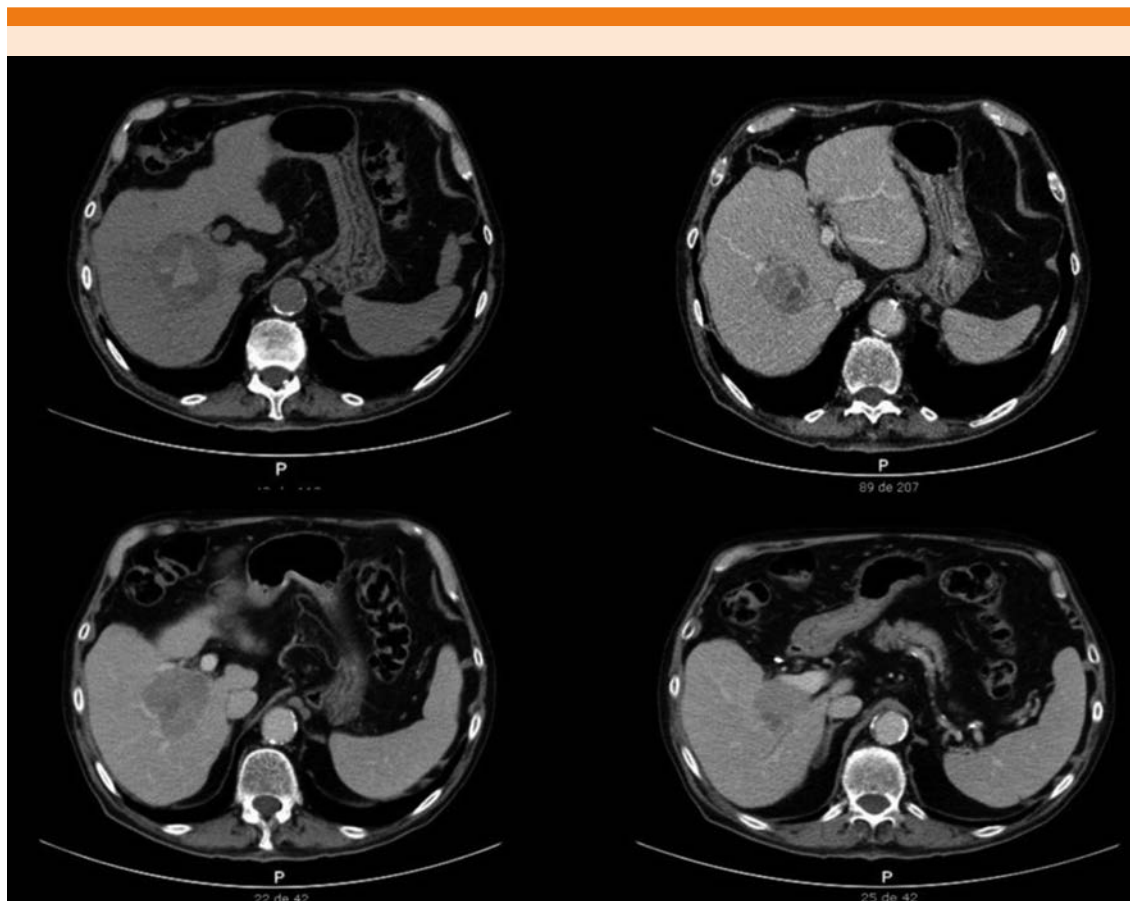


Figura 1. Tomografía computada contrastada de abdomen, en la que se observa lesión intrahepática en segmento V/VIII, de 5.6 x 4.5 x 4.7 cm, medial a la vena suprahepática derecha (parece introducirse en ella, como trombo tumoral) y posterior a la rama derecha de la vena porta. La lesión realza en fase arterial y tiene un lavado temprano en fases posteriores, que son hallazgos típicos de hepatocarcinoma. En los cortes se aprecian signos sugerentes de hepatopatía crónica incipiente.

en la arteria lobar y segmentaria anterior del lóbulo inferior del pulmón derecho, relacionado con tromboembolismo pulmonar incidental, por lo que se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis plenas en los primeros días, aprovechando el incremento de las concentraciones de plaquetas producido por la Ig intravenosa. Después se suspendió de manera definitiva la heparina de bajo peso molecular por nueva trombocitopenia de 36,000/ μ L; ante la contraindicación en la administración de heparina

de bajo peso molecular y otros anticoagulantes orales por el riesgo elevado de sangrado, se decidió la colocación de filtro definitivo en la vena cava inferior; procedimiento que transcurrió sin incidencias luego de la infusión previa de mezcla de plaquetas.

Posterior a la estabilización clínica y del control radiológico ambulatorio (realizado en otro centro por decisión del paciente) y una vez que desaparecieron los signos de complica-

ción hemorrágica intralesional, confirmado el diagnóstico radiológico de hepatocarcinoma irresecable de acuerdo con los esquemas de clasificación del Barcelona Clinic Liver Cancer, se realizó embolización paliativa cuatro meses después; en la actualidad el paciente se encuentra en seguimiento clínico.

DISCUSIÓN

La infección por *Listeria monocytogenes* tiene incidencia de 0.8 por cada 100,000 habitantes en España, siendo mayor en pacientes de más de 65 años de edad (1.3 por cada 100,000 habitantes).⁴ En las distintos estudios se señalan como principales factores predisponentes de infección por *Listeria*: edad mayor a 65 años, diabetes mellitus e inmunosupresión por corticoesteroides, como en el caso específico de nuestro paciente.⁵ Otros factores predisponentes relevantes son: embarazo, neoplasia hematológica o de órgano sólido, trasplante de progenitores hemapoyéticos o de órgano sólido y otras causas de inmunodepresión.⁶ El tratamiento de elección de las infecciones por *Listeria monocytogenes* es la ampicilina, usualmente combinada con gentamicina en casos graves o con afectación neurológica. La mortalidad por *Listeria monocytogenes* asociada con afectación del sistema nervioso central es cercana al 100% sin tratamiento y de 6 a 30% con tratamiento adecuado.^{4,6}

En cuanto a la trombocitopenia de nuestro paciente, se decidió iniciar con Ig intravenosa, por ser el tratamiento de primera línea de la púrpura trombocitopénica idiopática, con respuesta inicial en 1 a 3 días, con lo que se obtuvo un pico de respuesta entre el segundo y séptimo día.⁷ El objetivo del tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática es reducir el riesgo de sangrado, sin esperar normalizar el conteo de plaquetas.⁷ Debe iniciarse tratamiento cuando existen cifras menores a 30,000 plaquetas/ μ L y si no hay evidencia de sangrado activo (Figura 2).⁷

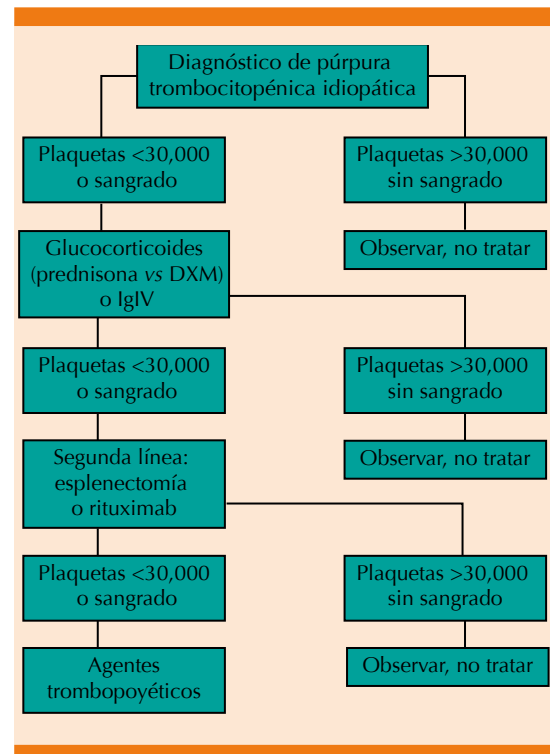


Figura 2. Algoritmo terapéutico de púrpura trombocitopénica idiopática. Modificado de la referencia 7.

Nuestro paciente tenía, además, tromboembolismo pulmonar, hallado de manera incidental, sin datos de repercusión cardíaca ni hemodinámica, clasificado de acuerdo con el índice de severidad de tromboembolismo pulmonar (PESI score) como de alto riesgo, clase V (mortalidad de 10 a 24.5% a los 30 días).⁸ De los pacientes con tromboembolismo pulmonar idiopático, 10% es diagnosticado de cáncer en 5 a 10 años, por lo que es el principal factor de riesgo de recurrencia (tasa de recurrencia de 20% durante los primeros 12 meses).⁸ Este tipo de pacientes son aptos para recibir tratamiento anticoagulante indefinido con dosis plenas de heparina de bajo peso molecular, de acuerdo con la evidencia demostrada por varios estudios, como CLOT y LITE.⁹ En nuestro paciente, al tener trombocitopenia con riesgo elevado de sangrado, no sirvió de ayuda este

tratamiento, por lo que se decidió colocarle un filtro de la vena cava inferior, debido al riesgo recurrente de tromboembolismo pulmonar.⁸

Respecto a la lesión hepática, debido a los hallazgos descritos y en el contexto de un paciente no bebedor, sin enfermedad activa por virus de hepatitis B y C, sin cirrosis y sin enfermedad hepática heredofamiliar, se estableció como único factor etiológico posible de hepatocarcinoma el antecedente de tratamiento con danazol durante más de 10 años, del que existen seis casos reportados en la bibliografía desde 1985 hasta 2014.¹⁰ Se sabe que danazol es un fármaco hepatotóxico que actúa como inhibidor de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante, con efecto androgénico débil. El riesgo de adenoma hepático por tratamiento con danazol por más de 10 años es de 26% y se estima que de 4 a 16% de los adenomas pueden resultar en hepatocarcinoma;¹⁰ sin embargo, por el riesgo elevado de sangrado y por la interposición de vasos importantes no pudo realizarse la biopsia de la lesión.

Nuestro paciente, con alfafetoproteína normal y fibroscan con valores F1 y F2, no se ajustó a los algoritmos diagnósticos clásicos de hepatocarcinoma.¹¹ La posibilidad de tumor maligno se confirmó mediante las pruebas de imagen seriadas, que resultaron altamente sugerentes por su captación y patrón vascular típico;¹¹ se ha descrito hasta 10% de carcinomas hepatocelulares que asientan sobre hígados no cirróticos.¹²

REFERENCIAS

1. Bernabeu-Wittel M, Alonso-Coello P, Rico-Blázquez M, Rotaecche del Campo R y col. Desarrollo de guías de práctica clínica en pacientes con comorbilidad y pluripatología. *Rev Clin Esp* 2014;214:328-335.
2. Unidad de pacientes pluripatológicos: estándares y recomendaciones. Informes, estudios e investigación 2009. Ministerio de Sanidad y Política social. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EyR_UPP.pdf [consultado el 22/02/15].
3. Montes-Santiago J, Casariego-Vales E, De Toro-Santos M, Mosquera E. La asistencia a pacientes crónicos y pluripatológicos. Magnitud e iniciativas para su manejo: la Declaración de Sevilla. Situación y propuestas en Galicia. *Galicia Clin* 2012;73:7-14.
4. Hernandez-Milian A, Payeras-Cifre A. What is new in listeriosis? *Biomed Res Int* 2014;2014:358051. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/358051> [consultado el 10/4/2015]
5. Sedano R, Guiñez D, Porte L, Braun S, et al. Infecciones por *Listeria monocytogenes*, una experiencia de dos décadas. *Rev Chilena Infectol* 2013;30:417-425. Disponible en: <http://www.captura.uchile.cl/handle/2250/133256> [consultado el 10/01/2015].
6. Suárez M, Bautista R, Almela M, Soriano A, Marco F, Bosch J, et al. Bacteriemia por *Listeria monocytogenes*: análisis de 110 casos. *Med Clin (Barc)* 2007;129:218-221.
7. George JN. Treatment and prognosis of immune thrombocytopenia (ITP) in adults. Waltham (MA): UpToDate. Disponible en: <http://www.uptodate.com> [consultado el 08/10/2014].
8. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:64. Disponible en: <http://www.revescardiol.org/es/guia-practica-clinica-esc-2014/articulo/90372042> [consultado el 01/05/2015].
9. Marchena-Yglesias PJ. Heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento a largo plazo de la enfermedad tromboembólica venosa. VI fórum multidisciplinar de la ETEV. Disponible en: <http://fesemidocs.org/fesemi/documentos/public/ponencias/vi-forum-etv/Dr.%20Xavier%20Marchena%20Yglesias.pdf> [consultado el 18/02/2015].
10. Berkel A, Bouman D, Schaafsma M, Verhoef C, Klaase J. Hepatocellular carcinoma after danazol treatment for hereditary angio-oedema. *Neth J Med* 2014;72:380-382.
11. Gómez S, Gómez C, Segura JM. Guía para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma. *Med Clin (Barc)* 2007;128:741-748.
12. Galindo J, Lombardi J, Larenas A, Carrasco C, et al. Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico. *Rev Chilena Cir* 2012;64:472-475. Disponible en http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262012000500011 [consultado el 2/4/15].