

## IMÁGENES EN ONCOLOGÍA

# Melanoma y coagulación intravascular diseminada fulminante

Diego Aponte (1), Javier Garzón (2), Erick Burgos (2), Lina Abenzoza (2), Andrés Felipe Cardona (2,3), Pedro Ramos (1), Ludovic Reveiz (3)

1. Clínica Reina Sofía, Departamento de Gastroenterología y Endoscopia de Vías Digestivas, Bogotá, D.C., Colombia.
2. Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Grupo Medicina Interna, Bogotá, D.C., Colombia.
3. Epidemiología Clínica, Cochrane, Colombia.

Hallazgos clínicos, imaginológicos y patológicos de una mujer de 54 años, procedente de la vereda Las Monjas (Monquirá, Boyacá, Colombia), conocida en el Instituto Nacional de Cancerología desde enero de 2003 por cuadro clínico de 1 año de evolución caracterizado por prurito, ulceración y sangrado intermitente en nevus dorsal, localizado en la región subescapular izquierda. Extrahistopatológicamente, le fue practicada biopsia excisional que demostró la presencia de melanoma maligno. Dos meses después de realizado el procedimiento se documentó la reaparición de la lesión tumoral sobre la misma área por lo que se practicó resección local amplia. El informe histopatológico fue compatible con melanoma maligno recidivante.

Posteriormente (cuatro semanas después de la segunda intervención quirúrgica), notó la presencia de conglomerado ganglionar axilar izquierdo de rápido crecimiento por melanoma metastásico. Al momento de la evaluación inicial, se encontró una masa axilar izquierda, móvil, no dolorosa de 10 x 6 cm, asociada a tumefacción local y a ligera limitación funcional para la movilidad activa y pasiva de la extremidad. Se decidió llevar a cabo nueva resección quirúrgica que

demonstró persistencia tumoral en los bordes profundos y compromiso en 1 de 9 ganglios por melanoma metastásico asociado a reacción inflamatoria crónica.

Inició tratamiento adyuvante con interferón alfa 2b con adecuada tolerancia y pobre respuesta. En junio del mismo año presentó disnea progresiva en relación a la extensa enfermedad pulmonar metastásica (figuras 1 y 2), por lo que se decidió en junta multidisciplinaria suspender la inmunoterapia e iniciar dacarbacina con intención paliativa. Además, recibió radioterapia sobre la axila izquierda y temozolamida.

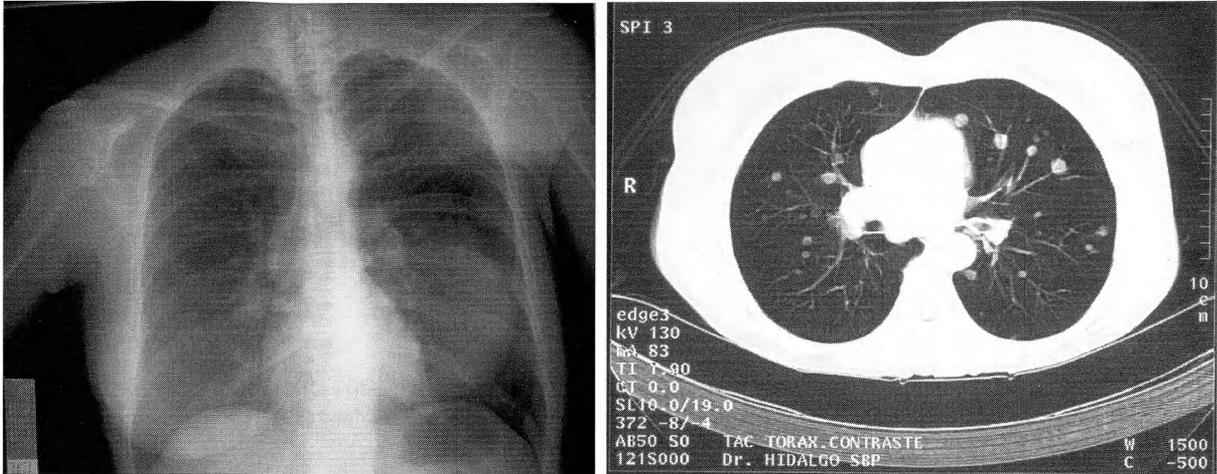
En marzo de 2004, ingresó al servicio de urgencias por presentar cuadro de 8 días de evolución caracterizado por la presencia de edema asimétrico progresivo del miembro inferior izquierdo, asociado a limitación funcional para la marcha, con dolor durante la bipedestación y aparición de múltiples lesiones nodulares hiperpigmentadas en el tórax anterior y en la cara (figura 3). En las 24 horas previas presentó edema del miembro superior ipsilateral, exacerbación súbita de la disnea, ortopnea, pleurodinia y aparición de lesiones petequiales, equimóticas y vesiculares en dorso, glúteos y manos

---

### Correspondencia:

Pedro Luis Ramos, Grupo de Medicina Interna, Instituto Nacional de Cancerología E. S. E.  
Av. 1 No. 9-85, Bogotá, D.C., Colombia.  
pramos@incancerologia.gov.co

Recibido: 01/12/04; aceptado: 04/01/05



(figura 4) sugestivos de manifestaciones cutáneas por coagulación intravascular diseminada (CID). Se documentó trombosis venosa profunda proximal iliofemoral izquierda (*flegmasia cerulea dolens*), con isquemia crítica de la extremidad (figura 5) y tromboembolismo pulmonar secundarios a micro y macroangiopatía trombótica fulminante.

Fue valorada por el Grupo de Cirugía Vascular y de tejidos blandos que descartaron la posibilidad de realizar amputación ante el rápido deterioro clínico y el pobre estado funcional. Durante la evolución presentó como complicaciones adicionales, hepatitis isquémica, insuficiencia renal intrínseca por necrosis tubular aguda e infección del tracto urinario por *Escherichia coli* inductora de AMPc.



**Figura 4.** Manifestaciones cutáneas por coagulación intravascular diseminada fulminante en el dorso, los glúteos y manos .



**Figura 5.** Manifestación cutáneas de la isquemia crítica de la extremidad inferior izquierda.

Se llevaron a cabo estudios paraclínicos que informaron un dímero D de 8100 ug/dl, fibrinogeno de 185 mg/dl (consumido respecto del control, 297 mg/dl), tiempo de protrombina en 20,3 (control, 12,1), tiempo parcial de tromboplastina en 40 (control, 27,9), niveles de lactato sérico en 5,9 mmol/L y sodio urinario de 62

mmol/L (fracción excretada de sodio de 1,26 y anión gap urinario de 56 mmol/L). Además, frotis de sangre periférica que mostró esquistositos y neutrófilos con granulaciones tóxicas; hemograma con 17.000 leucocitos, 87,5% de ellos segmentados, hemoglobina y hematocrito de 8,77 g/dl y 27,4%, respectivamente, y

84.000 plaquetas. Durante el seguimiento se cuantificó de manera seriada la antitrombina III (ATIII) que reveló niveles oscilantes entre el 17% y 42% (control de 108%), productos de degradación del fibrinogeno (PDF) informados positivos con títulos mayores de 20

mg/dl, BUN de 34 mg/dl y creatinina de 3,7 mg/dl. El día del fallecimiento se practicaron gases arteriales que demostraron una severa acidosis metabólica y biopsia de piel del miembro inferior comprometido, que informó extensa microangiopatía (figura 6).

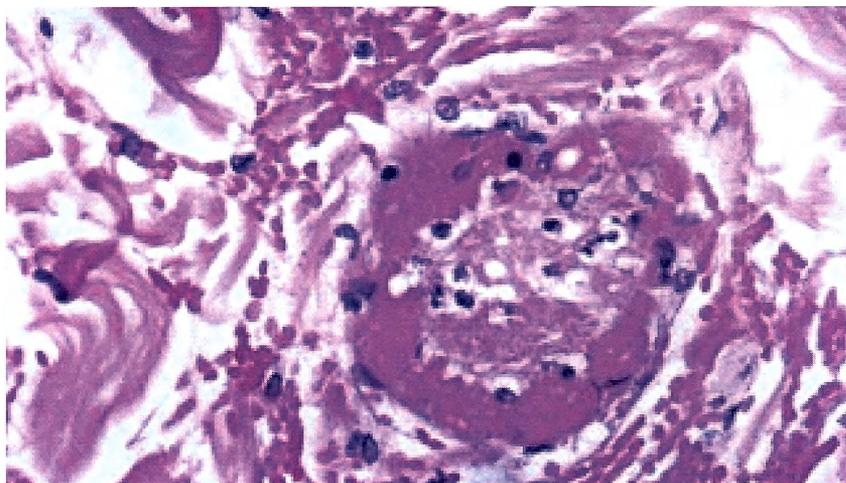


Figura 6. Trombosis microvascular en la piel del miembro inferior izquierdo.

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un síndrome clinicopatológico en el cual se produce una activación del sistema de la coagulación y fibrinolisis en el árbol vascular inducida por sustancias procoagulantes que son introducidas o producidas en la circulación sobrepasando los mecanismos fisiológicos anticoagulantes (1).

Fisiopatológicamente se encuentra un incremento en el factor tisular circulante que genera una excesiva cantidad de trombina, la cual sobrepasa la capacidad de los mecanismos antitrombóticos de la ATIII y del inhibidor de la vía del factor tisular. La trombina genera fibrina a partir del fibrinógeno con liberación de los fibrinopéptidos A y B y de los monómeros de fibrina que son polimerizados en el coágulo, lo que ocasiona trombosis micro y macrovascular con atrapamiento de plaquetas y trombocitopenia secundaria. La plasmina circulante cliva el grupo carboxiterminal del fibrinógeno generando los PDF (X, Y, D y E), que interfieren con la polimerización de la fibrina, solubilizándola, lo cual ocasiona hemorragia. Los fragmentos D y E se unen a la membrana plaquetaria ocasionando en ellas disfunción celular lo cual contribuye con el sangrado (2,3).

La plasmina circulante permite la biodegradación del factor V, VIII, XI y XII, y de otras proteínas como la hormona del crecimiento, la ACTH y la insulina. Actúa también sobre la fibrina liberando el dímero D y activa el complemento, especialmente las fracciones C1 y C3 y, eventualmente, la C8 y C9, que ocasionan lisis de los glóbulos rojos y de las plaquetas (2).

Una vez activado el factor XII, se activa el sistema de las quininas que incrementa la permeabilidad vascular causando hipotensión y choque. Adicionalmente, se ha demostrado en pacientes con sepsis que la activación de la proteína C puede estar alterada como resultado de una regulación negativa de la trombomodulina por citocinas inflamatorias. Estudios recientes han confirmado mecanismos de supresión de la fibrinólisis mediada por incremento del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) que ocasiona una disminución en la actividad fibrinolítica en respuesta a la formación de fibrina (2,3).

Del 7% al 20% de los casos de CID sucede en pacientes con cáncer, en particular, en aquellos con adenocarcinoma y neoplasias hematológicas (4). Habitualmente, se presenta como un cuadro crónico no

fulminante, caracterizado principalmente por trombosis venosa microvascular asociada a la expresión de moléculas procoagulantes en la superficie de las células malignas. Entre éstas, se encuentra el factor tisular (FT) que permite el ensamblaje del factor VII, y posteriormente del IX y X, más la activación de la trombina, la conversión del fibrinogeno en fibrina y la agregación plaquetaria que amplifican la cascada de la coagulación (5). El FT también ha sido implicado en la generación de las metástasis y como efector angiogénico, capaz de influenciar de forma directa el comportamiento de las neoplasias y la probabilidad de aparición de efectos trombóticos asociados (6).

Otro agente asociado al desarrollo de CID en los pacientes con neoplasias sólidas es el factor procoagulante (denominado «FP» o extracto tumoral procoagulante), una cisteína-proteasa (endopeptidasa) con propiedades similares a las del factor X activado que no se modifica por la acción de la anti-apopteína III o la concavalina, un reconocido inhibidor de la tromboplastina (7). En sujetos con adenocarcinoma de próstata y melanoma se ha encontrado una resistencia adquirida a la proteína C activada, disminución en el inhibidor del factor tisular, producción de la proteinasa del complemento p41 C3, y la expresión de algunos activadores del plasminógeno como el activador del plasminógeno similar a la urokinasa (u-PA) (8,9).

El tratamiento de la CID es controvertido; en general, existe una percepción global de que la terapéutica es a menudo fútil, y la mayoría de los comentarios publicados están basados sobre tradiciones más que sobre hechos, y en emociones más que en juicios clínicos. La base fundamental del tratamiento es la eliminación del desencadenante de la coagulopatía, lo que permite minimizar la lesión endotelial restaurando la microcirculación. La corrección de la activación proteolítica local y de la liberación precoz de mediadores inflamatorios

por medios farmacológicos constituyen medidas complementarias. Diversos anticuerpos monoclonales e inhibidores contra el TNF (factor de necrosis tumoral), IL-1, endotelina-1, FAP (factor activador plaquetario), FT, y demás mediadores están en estudio, algunos de ellos con resultados alentadores (10).

Algunos modelos experimentales animales han demostrado la utilidad de la heparina no fraccionada en el manejo de las manifestaciones trombóticas de la CID, especialmente en los casos de púrpura fulminante, leucemia promielocítica aguda, embolia de líquido amniótico y síndrome de feto muerto retenido cuando hay manifestaciones como la necrosis cutánea, gangrena de partes acras, hemólisis masiva y trombosis masiva. Sin embargo, las indicaciones para su uso y las dosis requeridas no están establecidas. Ninguno de los estudios publicados ha demostrado una reducción de la mortalidad en pacientes tratados con diversos esquemas de anticoagulación y es posible que su administración pueda agravar la hemorragia o causar hipersensibilidad (11).

El tratamiento con proteína C activada y concentrado de antitrombina III ha demostrado reducción de la mortalidad asociada a la CID en pacientes con sepsis. Otros como los inhibidores sintéticos de las serinoproteasas, el gabexate mesilato y el nafamostast mesilato, han tenido buenos resultados en sujetos seleccionados (10).

Distintos inhibidores naturales, como el C1-INH, la alfa-1-AT de Pittsburg, el FTPI y la r-TRM, han logrado efectos favorables en estudios animales y en humanos. Algunos recomiendan la combinación de inhibidores de la vía intrínseca (C1-INH), de la extrínseca (TFIP o monoclonal anti-TF) y de concentrados de AT-III o de proteínas C y S más la reposición de factores con hemoderivados. Por el momento, los altos costos de estos tratamientos limitan su uso rutinario (11).

## REFERENCIAS

1. De Jonge E, Levi M, Stoutenbeek CP, van Deventer SJ. Current drug treatment strategies for disseminated intravascular coagulation. *Drugs* 1998; 55:767-77.
2. Carey MJ, Rodgers GM. Disseminated intravascular coagulation: clinical and laboratory aspects. *Am J Hematol* 1998;59:65-73.
3. Levi M, van Gorp E, Cate H. Disseminated intravascular coagulation. In Handin RI, Lux SE, Stossel TP, editores: *Blood: Principles and Practice of Hematology*. Philadelphia: J.B. Lippincott; 2002.
4. Levi M Cancer and DIC. *Haemostasis* 2001;31 Supl 1:47-48.

5. Bromberg ME, Konigsberg WH, Madison JF, Pawashe A, Garen A. Tissue factor promotes melanoma metastasis by a pathway independent of blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8205-8209.
6. Feinstein D. Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation: the role of heparin therapy. *Blood* 1982;86:284-7.
7. Sampson MT, Kakkar AK Coagulation proteases and human cancer. *Biochem Soc Trans* 2002;30:201-207.
8. Falanga A: Mechanisms of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy. *Haemostasis* 1998;28 (Supl 3):50-60.
9. Pasquini E, Gianni L, Aitini E, Nicolini M, Fattori PP, Cavazzini G et al. Acute disseminated intravascular coagulation syndrome in cancer patients. *Oncology* 1995;52(6):505-8.
10. Levi M, Ten Cate H, van Der PT. Endothelium: Interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med* 2002;30:Supl 5:220-224.
11. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586-592.