

# MULTIPLE HYPERCOAGULABILITY DISORDERS IN A PATIENT WITH OCCULT MALIGNANCY

P. Cardinali, I. Paolino, R. Angeloni, F. Forconesi, C. Speranzini, M. Signorino

U.O. di Neurologia, OSPEDALE CIVILE di FERMO "A. Murri"



## INTRODUZIONE

Il disordine da ipercoagulabilità è una Sindrome paraneoplastica comunemente associata a vari tipi di cancro, e può presentarsi come prima manifestazione di malattia. Il processo di emostasi e trombosi è saldamente regolato dall'interazione di piastrine, fattori della coagulazione e rivestimento endoteliale dei vasi. Il fallimento di questa regolazione può condurre allo stato di ipercoagulabilità, caratterizzata sia da trombosi venosa che arteriosa.

## CASO CLINICO

Giunge all'osservazione della UOC di Neurologia una donna di 63 che manifesta improvvisamente emiparesi sinistra ed afasia. L'obiettività neurologica in acuto evidenzia NIHSS 9 e TC encefalo negativa. Rientra nei criteri di inclusione per fibrinolisi per cui viene sottoposta a terapia con Actylise 0,9mg/kg ev (10% in bolo, 90% in 60 minuti). Al termine dell'infusione NIHSS 7. Da circa due mesi la paziente presentava tumefazione solida in ipocondrio destro dolente alla palpazione superficiale e profonda in attesa di ulteriori accertamenti. Alla RM encefalo a 24 ore (Fig.1) presenza di multipli focolai ischemici acuti cerebrali bilaterali, i due più grandi, oltre a quello parasilviano dx non, situati in parieto-occipitale dx (diametro trasverso massimo 1,3 cm) e temporo-occipitale a sinistra (diametro trasverso massimo 4,3 cm), entrambi circondati da edema e con screezo emorragico contestuale. La paziente è stata successivamente sottoposta a vari accertamenti tra cui:

- esami ematologici di routine, funzionalità epatica, pancreatica, renale e tiroidea: leucocitosi, grave anemia (Hb 8,3), amilasi pancreatica 78 U/l
- Markers oncologici: CEA 181 ng/ml, Ca125 227 U/mL, Cyfra 21- 1101,31
- Ricerca Mutazione Fattore V e II di Leiden: negativa.
- Ecocardiogramma: riscontro di ipertensione polmonare (circa 50 mmHg), versamento pleurico sinistro.
- Ecocardiogramma (controllo a 2 gg): Vsx non dilatato con funzione sistolica conservata e pareti lievemente ispessite in particolare il SIV medio-basale. Lieve fibrosclerosi valvolare mitro-aortica. Cavità dx nei limiti. Al doppler: pattern mitralico da alterato rilasciamento. Minima IV mitralica. Minima steno-insufficienza V. aortica. PAPs nei limiti.
- Ecodoppler venoso arti inferiori: Trombosi completa asse femoro-popliteo sx.
- ECO-DOPPLER VASI EPIAORTICI: Carotidi comuni di calibro regolare, normosfigmiche. Presenza all'origine della art. carotide int. destra di placca iso-ipoecogena a superficie regolare, con stenosi emodinamica di circa 50%. Nella norma le velocità di flusso alle arterie vertebrali.

• TC ENCEFALO (controllo a 5 gg): Rispetto al precedente esame si evidenziano tre aree ipodense cortico-sottocorticali frontale posteriore dx e cortico-sottocorticale occipitale posteriore bilaterale di significato ischemico subacuto. Linea mediana in asse. Modesta riduzione delle aree di sanguinamento nel contesto degli ematomi intraparenchimali precedentemente segnalati. (Fig.2-3)

• TC TORACE-ADDOME (senza e con m.d.c.):

A livello toracico: Nodulo nodulo calcifico apicale dx. Non linfadenomegalie in sede ilo-mediastinica. Non versamento pleurico...Formazione nodulare della mammella dx (14 mm) che presenta intensa impregnazione contrastografica dopo m.d.c., meritevole di correlazione eco-mammografica.

A livello addominale: A carico del IV segmento epatico si evidenzia grossolana area (7,2x8,4 cm) ipodensa all'esame di base e con aspetto ipodenso centrale e margini frastagliati e impregnazione contrastografica marginale dopo m.d.c.: analoga formazione si apprezza al VI segmento epatico di 2,7 cm e altre millimetriche al VI e VIII segmento; reperti di non sicura interpretazione (raccolte ascessuali? metastasi?). Inferiormente all'area sopradescritta si apprezza colecisti idropica con calcolo di 2,8 cm incuneato a livello infundibolare; le pareti della colecisti si presentano assottigliate nella porzione anterosuperiore a contatto con l'area stessa. Dilatazione del coledoco con diam.max di 12 mm, visibile sino a livello della papilla senza evidenti sicure lesioni focali locoregionali. A carico della milza si apprezzano alcune alterazioni focali ipodense di aspetto triangolariforme e a margini frastagliati, la maggiore in sede polare superiore di ca 2,5 cm, di univoca interpretazione (infarti splenici?); analoga formazione si apprezza in sede corticale mesopolare inferiore al rene sn. All'ilo epatico evidenza di formazione ovoidale ipodensa con cerine ipodense periferico (19 mm ca), in contiguità e senza un chiaro piano di clivaggio con l'istmo pancreatico. Regolare il calibro dell'aorta addominale con calcificazioni nel tratto distale e rilievo di irregolare apposizione trombotica a carico della parete anteriore al passaggio dorso-lombare. (Fig.4-5)

• ANGIO- TC CEREBRALE: Ateromasia calcifica dell'arco aortico, dell'emergenza dei vasi epiaortici, delle biforcazioni carotidiche. Origine comune dall'arco aortico del tronco brachiocefalico di dx e dell'arteria carotide comune di sinistra...Ipoplasia l'arteria vertebrale di destra, con netta prevalenza volumetrica dell'arteria vertebrale di sinistra. Stenosi di tipo lieve a livello dell'origine di entrambe le carotidi interne, più evidente a destra. Immagine di plus subito dopo l'origine dell'arteria carotide interna di sinistra, come per ulcerazione parietale. (Fig.6-7)

• ECOGRAFIA MAMMARIA MONOLATERALE: Esame condizionato dalle condizioni cliniche della paziente.

Parenchimi mammari disomogeneamente iperecogeni con presenza al QSI DX, in corrispondenza del reperto palpatorio, di una formazione nodulare ipoecogena a margini irregolari del diametro max di 11 mm circa riferibile verosimilmente ad eteroplasia: necessaria agobiopsia per esame microistologico sottoguia ecografica. Nulla da segnalare alla mammella sinistra.

• ECOGRAFIA EPATICA E DELLE VIE BILIARI: Fegato aumentato di dimensioni ad ecostuttura disomogenea per il rilievo di area disomogeneamente ipoecogena interlobare del diam max di 9 cm circa. Colecisti iperdistesa con lume pressoché completamente occupato da calcoli e sabbia biliare. Vie biliari non dilatate. Pancreas e grossi vasi addominali non esplorabili.

• BIOPSIA EPATOBILIARE ECOGUIDATA: Eseguito prelievo citologico e microistologico in nodularità disomogeneamente ipoecogena del IV segmento. Frustolo e 4 vetrini inviati al reparto.

• Esame Istologico epatico (1°): frustoli di tessuto fibroso denso inglobante tessuto necrotico. Non è possibile una conclusione diagnostica.

• Esame Istologico epatico (2°): tessuto necrotico comprendente un adenomero ghiandolare con atipie e mitosi che scompare all'esame seriato ed alle indagini immunohistochimiche.

• Esame Citologico epatico: materiale prevalentemente ematico.

• Esame Istologico biopsia mammaria dx: carcinoma duttale infiltrante poco differenziato (G3)B5.

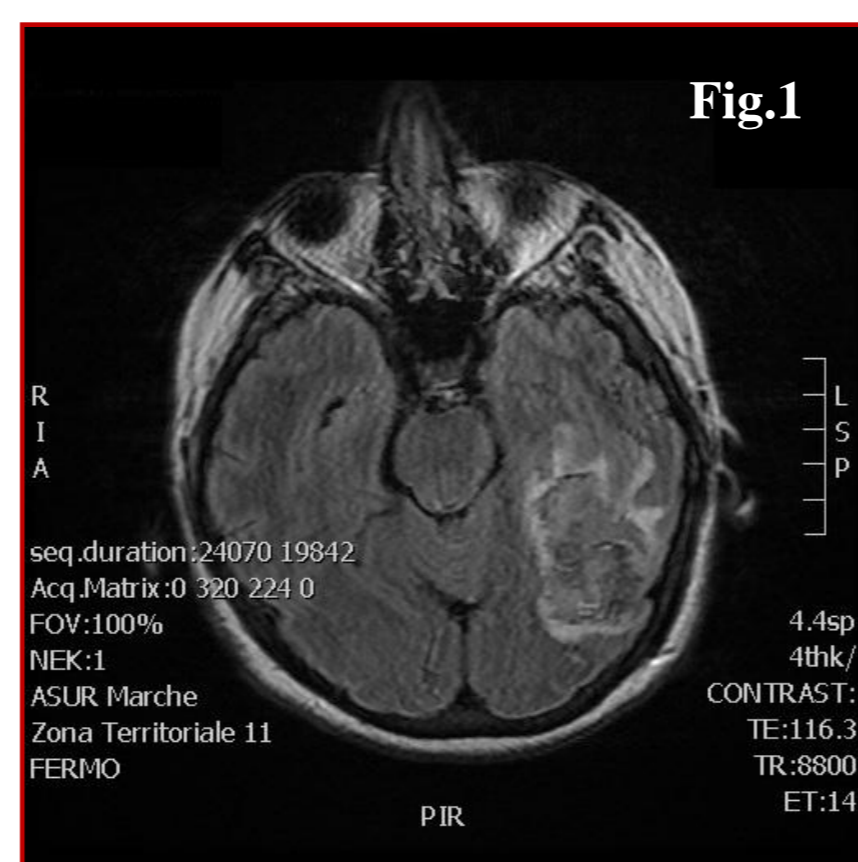


Fig.2

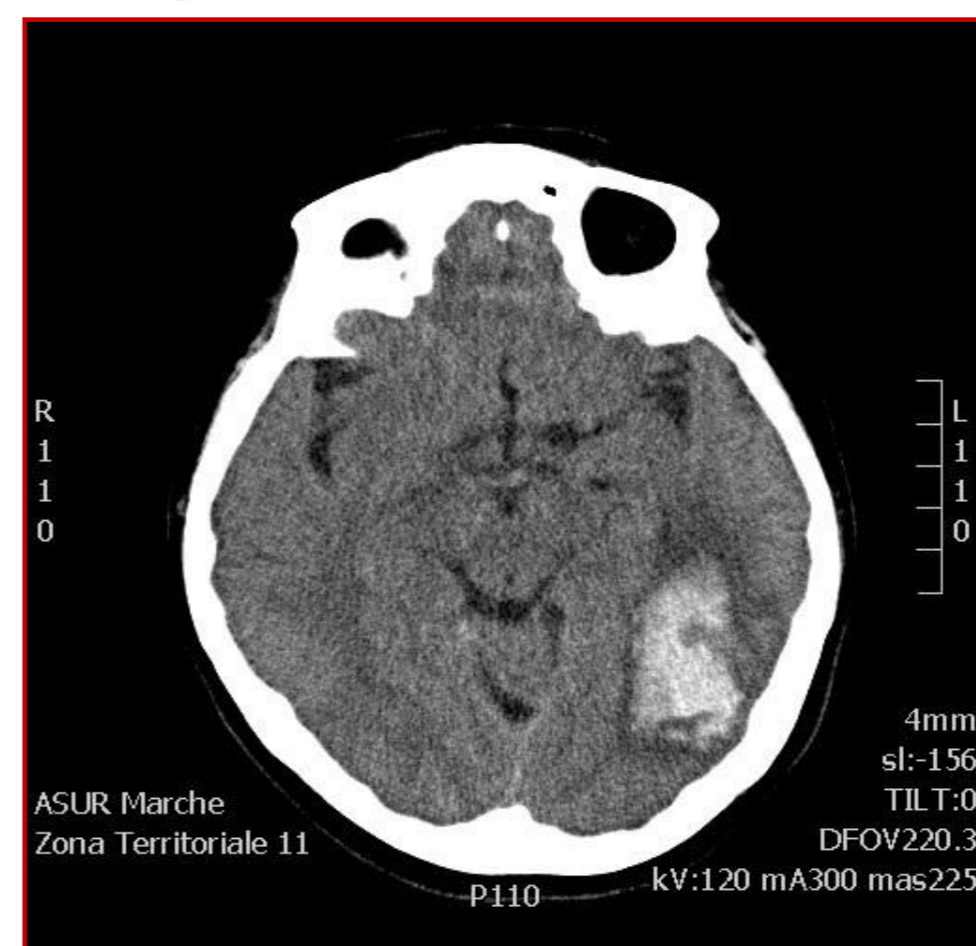


Fig.3

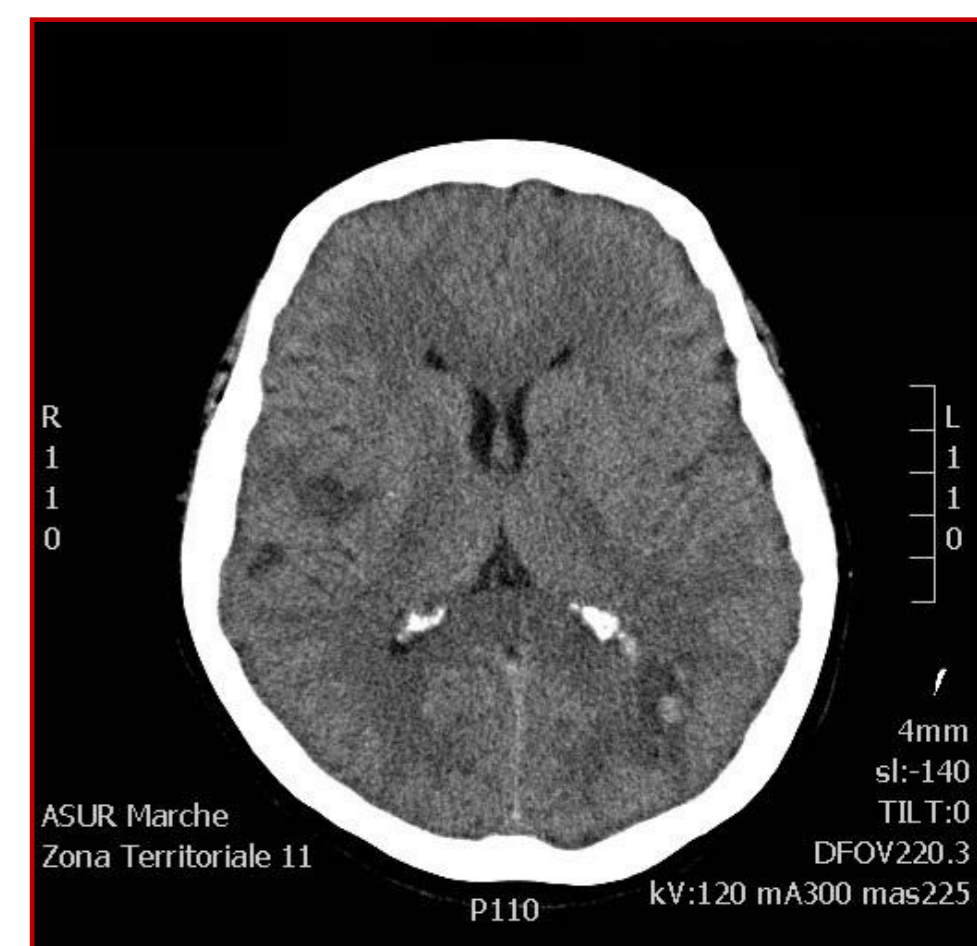


Fig.4

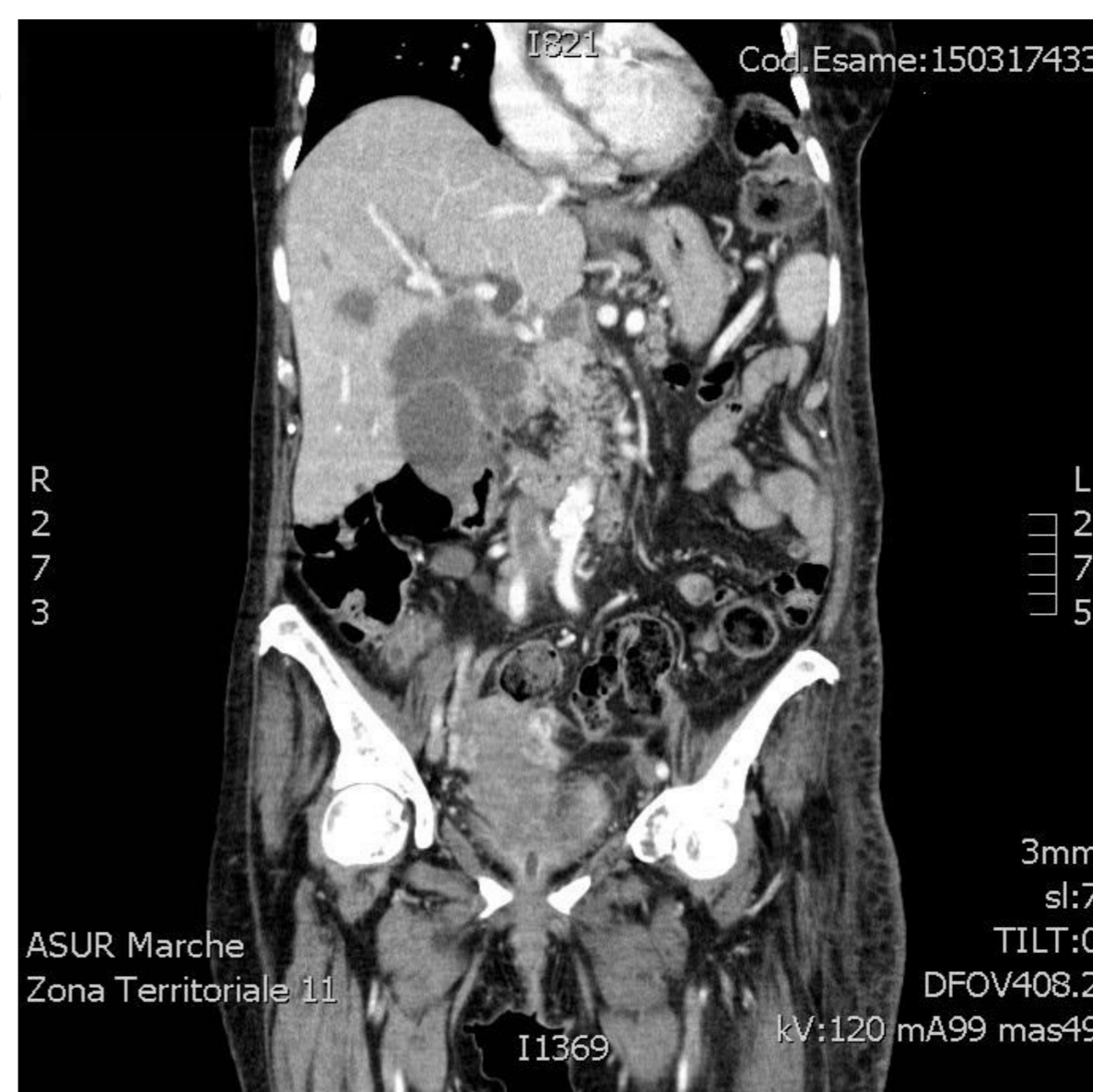


Fig.5

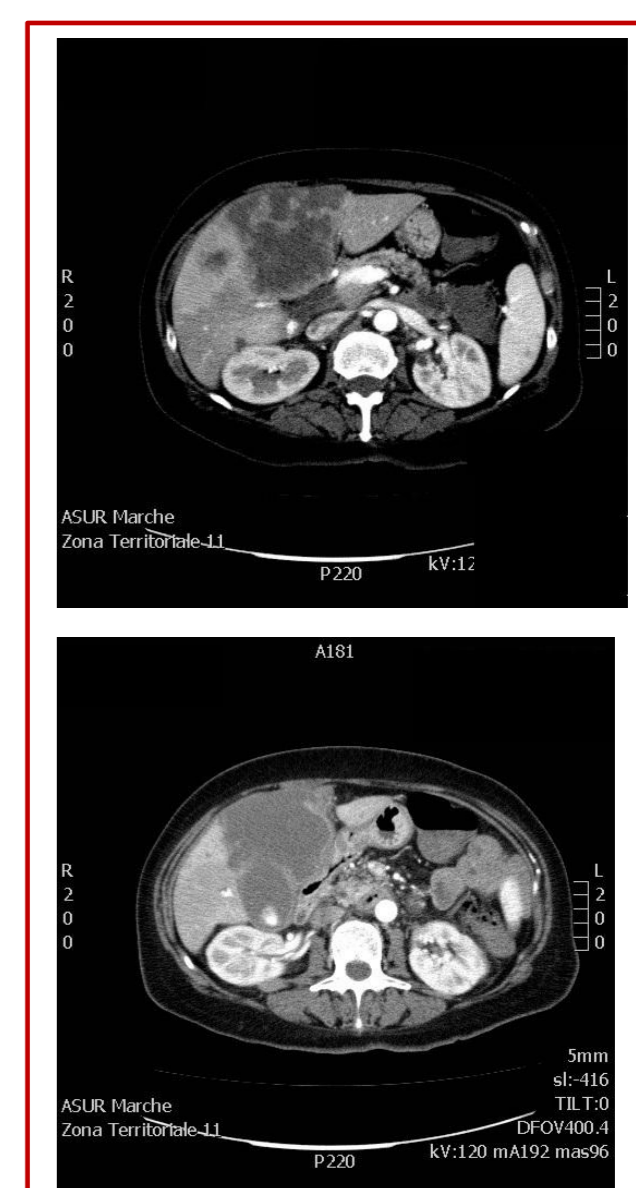


Fig.6

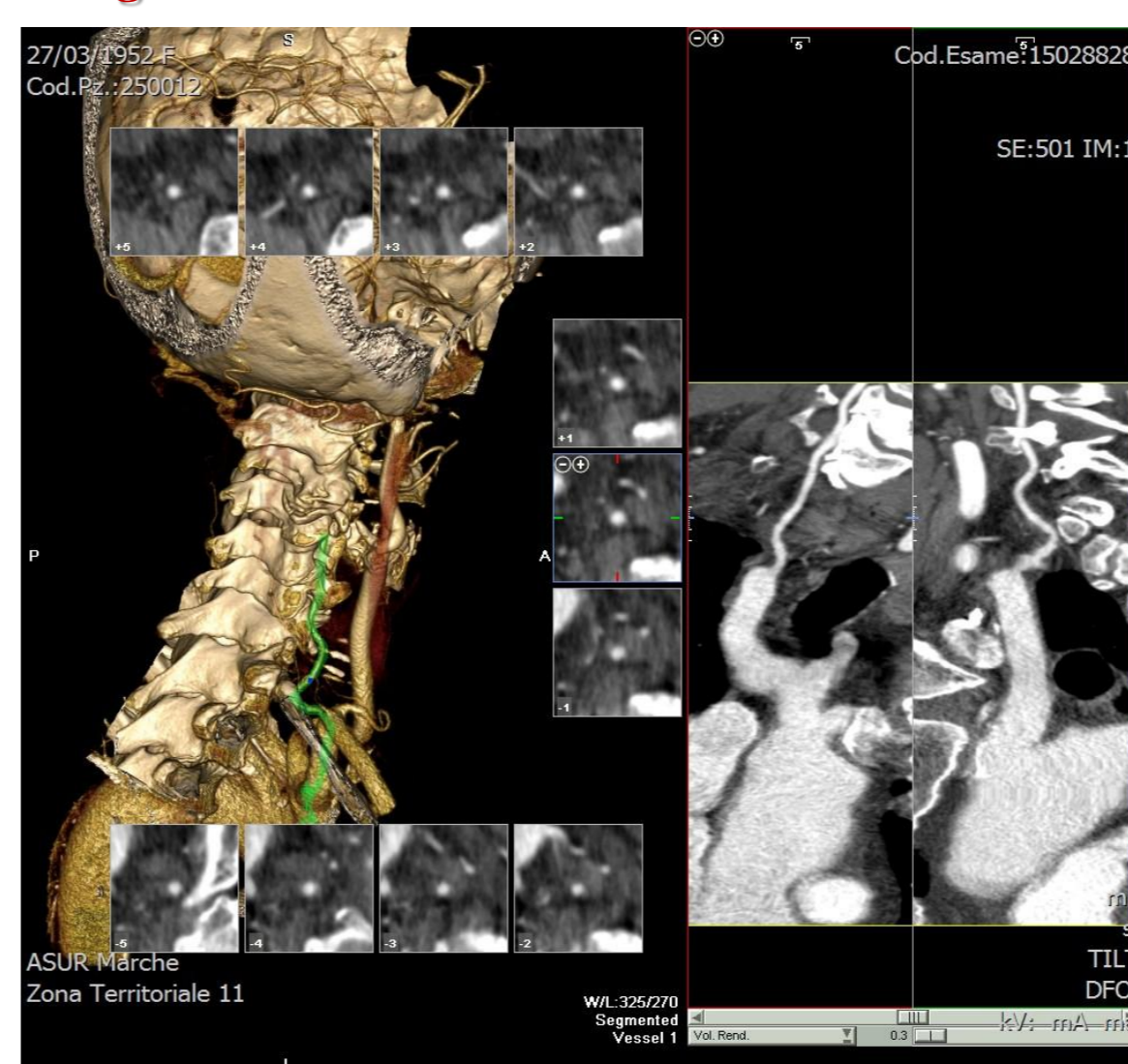
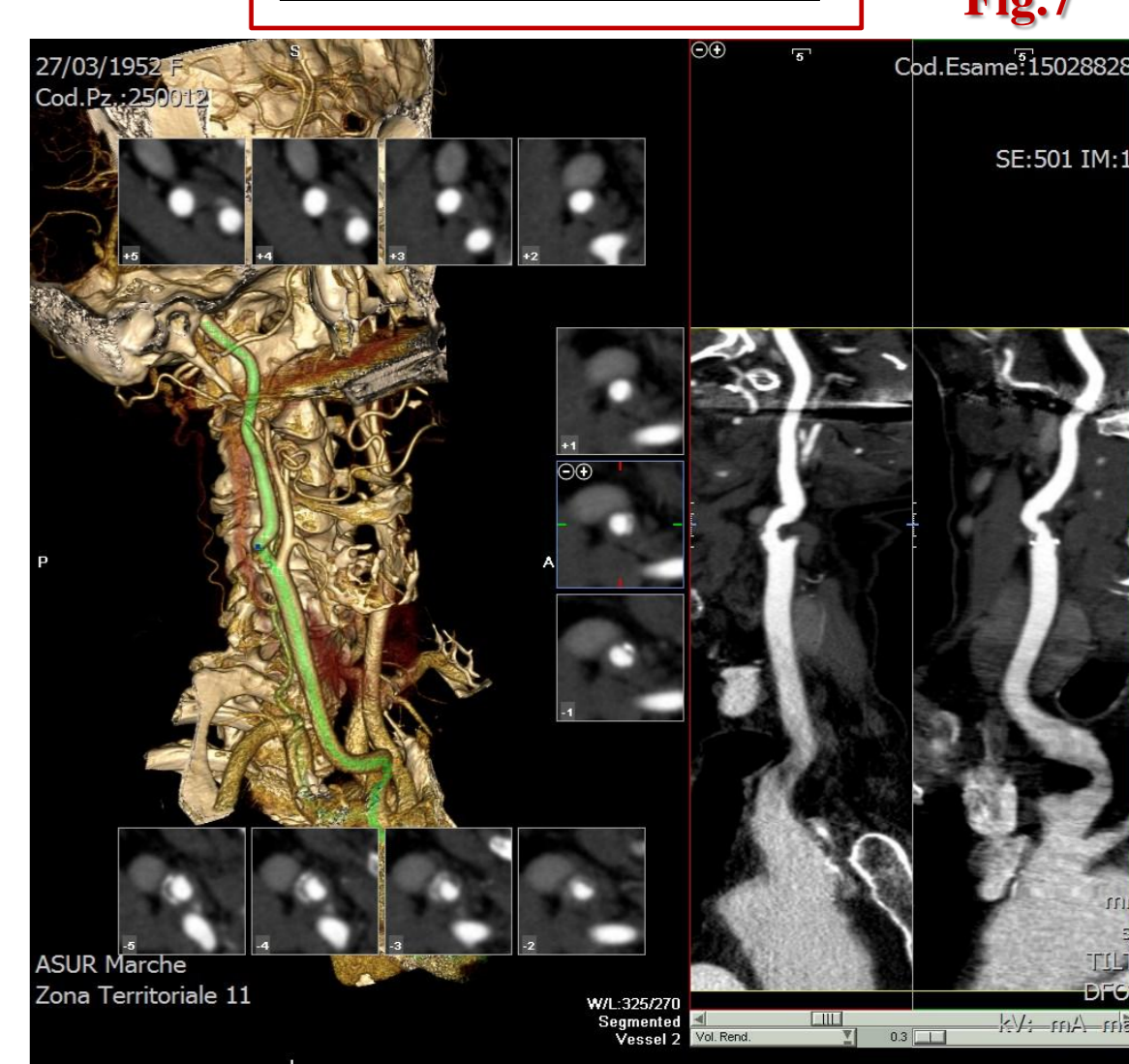


Fig.7



RM ENCEFALO: L'esame RM odierno, rispetto al precedente TC del 2/11/2015, oltre a confermare (con maggior cospicuità) le lesioni ischemiche di recente insorgenza già documentate, con trasformazione emorragica nel contesto di quelle di maggiori dimensioni, mostra la presenza di multiple più minute alterazioni di segnale, sempre su base ischemica recente, sia a livello cerebellare che in sede cerebrale d'ambo i lati, a quest'ultimo livello più numerose a destra. La contrastografia venosa mostra alterazione di permeabilità della barriera emato-encefalica in alcune delle lesioni note, che risultano non sincrone.

All'angio RM dei vasi del poligono dei Willis è presente una ridotta rappresentazione dei rami periferici dell'arteria cerebrale media di sinistra. (Fig.8-9)

Fig.8

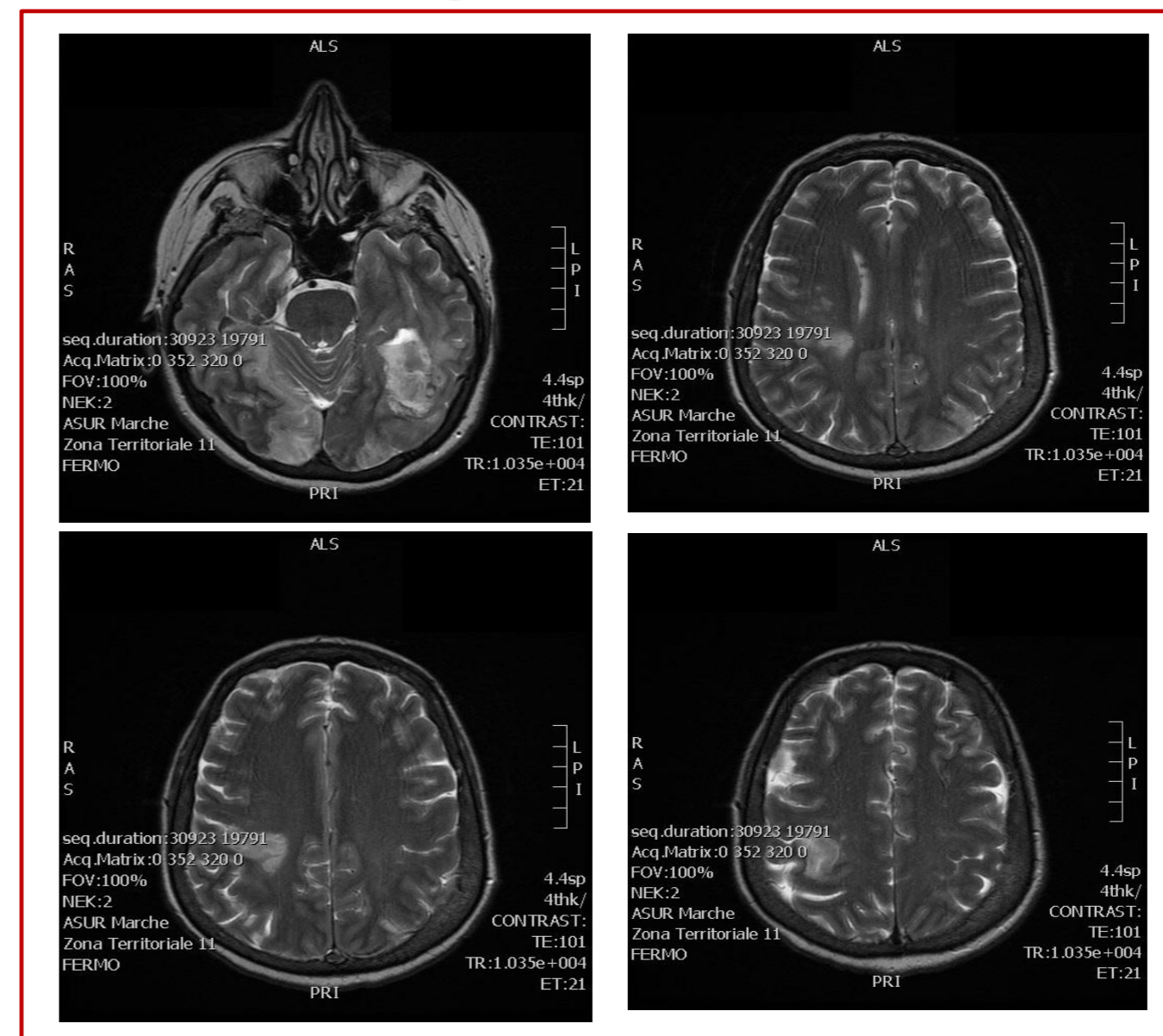
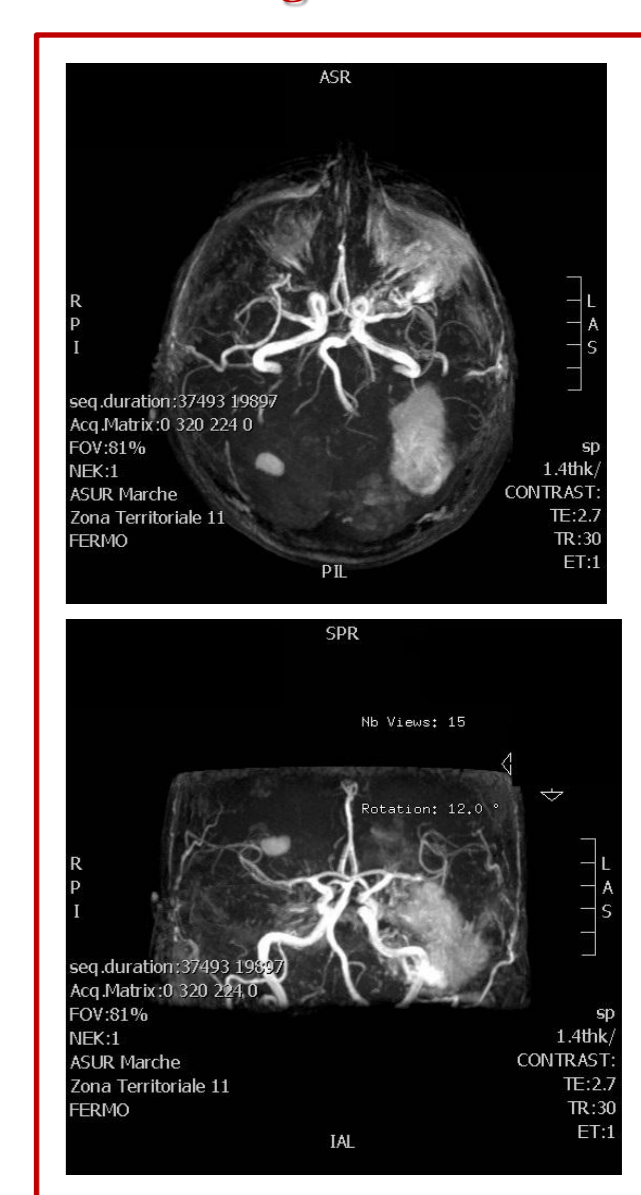


Fig.9



## CONCLUSIONI

Questo caso è molto interessante in quanto in letteratura solo il 15% dei pz affetti da cancro manifestano disordini da ipercoagulabilità; il 50% dei pz oncologici mostrano segni da ipercoagulabilità all'autopsia. Lo stato da ipercoagulabilità associata a cancro si può presentare anche come Sindrome di Trousseau (tromboflebite superficiale migrante), come trombosi arteriosa, coagulazione intravascolare disseminata (CID) oppure come endocardite trombotica non batterica. Inoltre ancora più interessante che in questo caso non sia possibile identificare a quale specifico cancro è associata la Sindrome da Ipercoagulabilità.

## BIBLIOGRAFIA

1. Steven Austin, Hannah Cohen, Nick Lossef. Haematology and Neurology. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78; 334-341
2. Jeong Min Lee, MD Junhyeok et al. Multiple Hypercoagulability Disorders at presentation of non small cell lung cancer. Tuberc Respir Dis 2014; 77: 34-37
3. Ami Schattner. Unusual Venous Thrombosis in a 35 year old man. CMAJ 2014. DOI10.1503