

Disseminated Intravascular Coagulation as the First Manifestation of Breast Cancer: Clinical Case Description

Coagulação Intravascular Disseminada como Primeira Manifestação de Neoplasia da Mama: Descrição de Caso Clínico

Sofia Picao Eusébio^{1,2} , Sofia Cunha^{1,2} , Ana Raquel Soares^{1,2} , Afonso Rodrigues^{1,2}, Teresa Garcia^{1,2}

Abstract:

Disseminated intravascular coagulation (DIC) can be defined as an acquired syndrome characterized by excessive and deregulated activation of the coagulation cascade, resulting from the formation of microthrombi and the consumption of coagulation factors and platelets, ultimately leading to multi-organ dysfunction. Both its acute and chronic forms can be associated with hemorrhage and/or thrombosis. The authors present a case of DIC, which initially presented as chronic and evolved into acute, requiring hospitalization in an intensive care unit. Under supportive therapy, the patient evolved unfavorably, and the post-mortem results revealed the association of CID with pluri-metastasized lobular and mucinous breast carcinoma.

The authors would like to draw attention to the need for early recognition of DIC, especially in its chronic form, and its association with neoplasia as a rare but potentially fatal entity.

Keywords: Breast Neoplasms; Disseminated Intravascular Coagulation.

Resumo:

A coagulação intravascular disseminada (CID) pode ser definida como uma síndrome adquirida caracterizada por ativação excessiva e desregulada da cascata de coagulação, causada por formação de microtrombos e consumo de fatores de coagulação e plaquetas, resultando, em última análise, em disfunção multiorgânica. Tanto a sua forma aguda como a crônica podem estar associadas a hemorragia e/ou trombose. Os autores apresentam o caso de CID que se apresentou inicialmente como crônica evoluindo para aguda com necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos. Sob terapêutica de suporte, a doente evoluiu desfavoravelmente e os resultados *post-mortem* revelaram a associação da CID com carcinoma lobular e mucinoso da mama pluri metastizado.

¹Unidade Funcional Medicina 4, Unidade local de saúde São José, Hospital Santa Marta, Lisboa, Portugal

²Centro Clínico Académico de Lisboa, Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.349>

Com a descrição deste caso clínico, os autores pretendem alertar para a necessidade de reconhecimento precoce da CID sobretudo na sua forma crônica e da associação com a neoplasia como uma entidade rara, mas potencialmente fatal.

Palavras-chave: Coagulação Intravascular Disseminada; Neoplasias da Mama.

Learning Points

1. A coagulação intravascular disseminada resulta da ativação desregulada da cascata de coagulação que exige reconhecimento precoce.
2. O diagnóstico da causa subjacente da coagulação intravascular disseminada pode ser desafiante e a neoplasia deve ser sempre considerada.
3. A coagulação intravascular disseminada associada a neoplasia é uma entidade rara, mas potencialmente fatal que necessita de uma abordagem multidisciplinar.

Introdução

A coagulação intravascular disseminada (CID) pode ser definida como um estado de hipercoagulabilidade generalizada que pode levar à coagulação micro e macrovascular e ao comprometimento do fluxo sanguíneo, podendo resultar em disfunção multiorgânica. À medida que este processo evolui e existe consumo dos fatores de coagulação e plaquetas, pode ocorrer hemorragia, podendo este ser o primeiro sintoma.¹ A CID normalmente ocorre como complicação de outras condições subjacentes como a sepsis, as doenças linfoproliferativas, as neoplasias, o trauma grave ou as complicações obstétricas. Pode decorrer enquanto evento agudo ou como um processo com evolução crônica e indolente.^{2,3} Tanto a sua forma aguda como a crônica podem estar associadas a hemorragia e/ou trombose.³

Na CID aguda, verifica-se um consumo acentuado de fibrinogénio e plaquetas, aumentando o risco de hemorragia e podendo traduzir uma emergência médica. A CID crônica pode desenvolver-se quando o sangue é exposto contínuo

ou intermitentemente a pequenas quantidades de fator tecidual (ou outras substâncias pró-coagulantes). Os tempos de coagulação podem ser normais e o número de plaquetas pode ser normal ou ligeiramente reduzido. A trombose geralmente predomina sobre a hemorragia, embora muitos doentes sejam assintomáticos.⁴

A Sociedade Internacional de Trombose e Hemostase (ISTH) recomenda a aplicação de um conjunto de critérios laboratoriais para avaliar, em doentes com patologia suscetível, a probabilidade de CID, no entanto, o diagnóstico continua a ser complexo.⁵ Novos biomarcadores estão a ser estudados, desde logo, os medidores de formação da trombina que estão a ser apontados como mais específicos para o diagnóstico e gravidade da doença.⁶

A gestão desta patologia baseia-se em terapêutica de suporte e tratamento dirigido à etiologia subjacente sendo que o objetivo é eliminar o fator desencadeante do desequilíbrio da cascata de coagulação. A CID pode ser encontrada em neoplasias sólidas em estádios avançados como estômago, gástrico, próstata, mama e ovário, assim como em alguns subtipos de leucemia aguda.⁷ Desenvolve-se em 7% das neoplasias sólidas e 15%-20% das neoplasias linfoproliferativas e está associada a mau prognóstico, independentemente do estadió da doença oncológica subjacente.^{1,8} A mortalidade está dependente da idade, anomalias hemostáticas e disfunção orgânica associada.

O caso clínico que apresentamos representa a dificuldade de diagnóstico da causa desta síndrome, mostrando ainda a possibilidade da interação em ambas as fases de CID – crónica e aguda.

Caso Clínico

Os autores apresentam o caso de uma mulher de 67 anos com história médica conhecida relevante de hipertensão arterial essencial, tabagismo pregresso com carga tabágica de 18 UMA, síndrome de apneia obstrutiva do sono, dislipidemia, alopecia androgénica feminina e doença mamária fibrocística com seguimento anual em consulta de Ginecologia. História ginecológica de três gestações, dois partos e um aborto espontâneo, em menopausa desde os 47 anos. Programas de rastreios oncológicos da comunidade atualizados, incluindo mamografia atualizada. Medicada cronicamente com finasterida 5 mg; atorvastatina 10 mg e furosemida 40 mg.

A doente foi encaminhada para avaliação em consulta externa de Medicina Interna por quadro com três meses de evolução caracterizado por cansaço para esforços progressivamente menores, dispneia de esforço, edema bilateral dos membros inferiores. Referia início deste quadro após internamento por doença COVID-19 moderada com alterações neurológicas transitórias. Estudo complementar em ambulatório, do qual se destacava avaliação laboratorial com anemia normocítica normocrómica (Hb 10,4 g/dL), acompanhada de elevação de D-dímeros (6130 ug/mL), tempo de protrombina

de 16,2 seg, a par de padrão laboratorial de discreta citocolestase, e ecocardiograma a demonstrar fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada com pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) estimada de 40 mmHg e fina lâmina de derrame pericárdico anterior. Na observação, em consulta, apresentava edema bilateral dos membros inferiores e foi constatada insuficiência respiratória parcial de novo assim como hipocapnia ligeira (gasimetria em ar ambiente pH=7,42, PaCO₂=29,6 mmHg, PaO₂=58,5 mmHg, HCO₃=20,6 mEq/L, satO₂=90,7%). Pela suspeita de insuficiência cardíaca descompensada sem etiologia esclarecida, foi realizado novo estudo analítico que documentou NT-proBNP 737 pg/mL, agravamento da anemia, ligeira trombocitopenia de novo (119x10⁹/L), reticulocitose (105,60x10⁹/L, 2,93%), consumo de fibrinogénio (0,8 g/L), elevação de D-dímero (48000 ug/mL), consumo de factor VII (46%), factor V 73,70% (valor de referência 62 - 139), haptoglobina diminuída (0,1 g/L), lactato desidrogenase (LDH) aumentada (332 U/L), elevação da bilirrubina total 1,75 mg/dL à custa da fração indireta (bilirrubina direta 0,73 mg/dL) e aspartato aminotransferase (AST) 62 U/L, alanina aminotransferase (ALT) 57 U/L. Perante o quadro de provável hemólise intravascular, foi ainda realizado teste indireto de antiglobulina que se revelou negativo.

Tendo ainda em conta o quadro de insuficiência cardíaca com elevação de D-dímeros e consumo de fibrinogénio, levantada a hipótese diagnóstica de tromboembolismo pulmonar pelo que foi realizada angiotomografia computadorizada pulmonar multidetores (angio-TC) de tórax que EXCLUÍ a mesma, assim como alterações do parênquima pulmonar que explicassem o quadro de insuficiência respiratória, evidenciando moderado derrame pleural bilateral, ascite também em quantidade moderada e cardiomegalia. Desta forma, a doente ficou internada no serviço de medicina interna para estudo etiológico.

No decorrer deste internamento, no que diz respeito ao quadro de hemólise intravascular, em conjunto com as especialidades de Hematologia e Imunohemoterapia, foi colocada como hipótese diagnóstica principal de coagulação intravascular disseminada (CID) indolente de etiologia a esclarecer. Considerando a investigação etiológica da CID, foram afastadas as causas infecciosas e autoimunes, procedendo-se à investigação de causa neoplásica. A doente realizou ecografia abdominal que documentou provável lesão vegetante vesicular e tomografia (TC) toraco-abdominopélvica que evidenciou nódulo pulmonar estável desde há 8 anos e ovário direito globoso com heterogeneidade, a par de pequena quantidade de ascite no fundo de saco de Douglas, sem outras lesões suspeitas de malignidade.

No que diz respeito ao quadro de sobrecarga hídrica, excluída proteinúria, diminuição das proteínas séricas e alterações da função tireoideia. Repetiu ecocardiograma trans-torácico que revelou FEVE preservada, sem disfunção valvular significativa, dilatação biauricular, sem dilatação ventricular, mantendo elevação da PSAP (47 mmHg) e ainda mínimo

derrame pericárdico com pericárdio retroauricular fibrótico. Assumida insuficiência cardíaca direita em relação com provável hipertensão pulmonar de etiologia não totalmente esclarecida, mas possivelmente em relação com síndrome da apneia obstrutiva do sono de que a doente padecia, tendo indicação para estudo em ambulatório.

Não se registrando eventos trombóticos ou hemorrágicos, e estando a doente euvolêmica, teve alta para continuar estudo em ambulatório, sem terapêutica hipocoagulante.

Manteve seguimento em ambulatório onde, para estudo etiológico de hipertensão pulmonar, realizou ainda cintigrafia de ventilação/perfusão que excluiu tromboembolismo pulmonar crônico. Prosseguiu, também, o estudo de CID crônica, tendo em conta os achados no internamento. Realizou ressonância magnética (RM) abdominopélvica que identificou pequena lâmina de ascite abdomino-pélvica e adenomiomatose fúndica vesicular. Para estudo das alterações do ovário direito, realizou-se ecografia endovaginal que relatava heterogeneidade do ovário direito a sugerir aspecto patológico. Foi ainda realizada uma tomografia por emissão de positrões (PET) utilizando 18fluoro-D-glicose (18FDG) que não mostrou áreas de captação anômala.

Três meses depois, a doente foi novamente internada no serviço de medicina interna por agravamento do quadro de sobrecarga hídrica refratário à terapêutica diurética e aparecimento de gengivorragias espontâneas. Durante o internamento, para complementar o estudo de hipertensão pulmonar, a doente foi submetida a um cateterismo direito, que que confirmou pressão da artéria pulmonar média aumentada (36 mmHg) com pressão capilar pulmonar também aumentada (30 mmHg) e ainda com curvas indicativas de pericardite constritiva, sugerindo, assim hipertensão pulmonar do grupo 2 e portanto de etiologia em doença do pericárdio. Foi sugerida a realização de ressonância magnética para melhor caracterização, mas, devido ao agravamento do seu estado clínico, a doente não teve condições para prosseguir o estudo etio-morfológico de pericardite constritiva.

O internamento foi pautado por múltiplos fenómenos hemorrágicos com necessidade de administração de hemocomponentes, hemoderivados e anti-fibrinolíticos. A par da discrasia hemorrágica, a doente evoluiu com disfunção renal, hepática e neurológica, o que motivou a transferência para unidade de cuidados intensivos (UCI). Pelo agravamento progressivo da disfunção hepática e suspeição imagiológica de neoplasia anexial, após discussão com a Cirurgia Geral, a doente foi submetida, sem intercorrências major, a laparoscopia diagnóstica. Durante o procedimento, foi realizada uma anexectomia direita devido ao aumento, endurecimento e aspeto multilobulado do ovário direito, bem como uma biópsia hepática, uma vez que o fígado apresentava um aspeto nodular macroscópico e consistência dura. A anatomia patológica do líquido ascítico intraoperatório revelou-se negativa para células neoplásicas. Considerando a elevada suspeição de

etiologia neoplásica da CID, foi repetida TC toraco abdominopélvica de estadiamento que identificou micronódulos pulmonares e padrão mineral ósseo difusamente heterogêneo, enquadrável em lesões secundárias.

A doente evoluiu desfavoravelmente com disfunção multiorgânica com discrasia hemorrágica, falência hepática, renal e infecção nosocomial, verificando-se o óbito ao décimo sétimo dia de internamento hospitalar. O estudo anatomopatológico, concluído posteriormente ao óbito, identificou infiltração difusa hepática por carcinoma lobular e mucinoso da mama e metástase ovárica de carcinoma lobular e mucinoso da mama. Assim, o caso clínico descrito apresenta-se como síndrome paraneoplásica de neoplasia da mama com metastização hepática e do ovário.

Discussão

A CID define-se como uma síndrome adquirida caracterizada por ativação excessiva e desregulada da cascata de coagulação.⁹ A CID ocorre como complicação rara de múltiplas patologias, incluindo neoplasias.^{10,11} O fator tecidual expresso pelas células cancerígenas promove uma ativação contínua e sustentada da via extrínseca da cascata da coagulação.¹¹ O espectro clínico associado a esta patologia é amplo e a CID associada a neoplasias apresenta-se inicialmente assintomática, apenas com discretas alterações laboratoriais como a anemia, trombocitopenia e discretas alterações das provas de coagulação.^{1,12} De forma indolente, a ativação permanente da cascata de coagulação pode evoluir para CID aguda, na qual predomina a hemorragia pela extinção de fatores de coagulação e plaquetas.¹ A literatura relaciona a CID com neoplasias em estadios avançados ou metastáticos, porém, em raras vezes, a coagulopatia está descrita como primeira apresentação da neoplasia.^{1,3} A associação com tumores mucinosos tem vindo a ser descrita na literatura pela sua produção de fatores pró-coagulantes, contribuindo para o estado de hipercoagulabilidade.¹³ O diagnóstico é clínico e laboratorial e pode ser considerado apenas com base nas alterações laboratoriais da coagulação.¹² O tratamento é de suporte e dirigido à sua etiologia, sendo fulcral o seu reconhecimento.³ Recentes estudos têm demonstrado avanços na terapêutica hipocoagulante dirigida a doentes com fenótipo predominante de trombose. Alternativas como o fator inibidor da cascata tecidual, anti-coagulantes naturais como a proteína C e a trombomodulina têm vindo a ser apresentados, no entanto, ainda carecem de mais investigação. O prognóstico, apesar dos avanços dos últimos anos, permanece sombrio e dependente da etiologia.⁶

O caso apresentado representa um exemplo extremo de CID associada à neoplasia, diagnosticada apenas com base nas alterações laboratoriais dos parâmetros de coagulação. Na primeira admissão hospitalar, analiticamente verificou-se elevação muito significativa dos D-dímeros (>5 do limite superior da normalidade), ligeiro prolongamento do tempo de protrombina (16,2 seg) e consumo do fibrinogénio (0,8 g/dL). Os

critérios laboratoriais da ISTH foram aplicados e, pela pontuação de 5, assumiu-se o diagnóstico de CID.

Mesmo com diagnóstico atempado de CID, a doente evoluiu de forma indolente, concordante com a literatura descrita para importante discrasia hemorrágica e progressiva disfunção multiorgânica. A dificuldade no reconhecimento da etiologia subjacente foi o grande desafio na gestão do caso clínico apresentado, apesar da extensa investigação.

A particularidade da síndrome enquanto primeira manifestação da doença oncológica representa um desafio acrescido.

Deve, ainda, referir-se que nesta doente houve um achado que ficou não totalmente explicado e estudado, a pericardite constritiva. Tendo em conta o quadro neoplásico identificado, poder-se-ia hipotetizar que a pericardite constritiva também se enquadraria numa manifestação paraneoplásica, havendo descrição de casos na literatura,¹⁴ não sendo possível, no entanto, confirmar, retrospectivamente, a etiologia desta.

Em suma, com a descrição deste caso clínico, os autores pretendem alertar para o reconhecimento precoce da CID e da sua associação com a neoplasia como uma entidade rara, mas potencialmente fatal. ■

Contributorship Statement

SPE, SC, ARS, AR, TG - All authors contributed equally to the design and writing of the article.

All authors approved the final version to be published.

Declaração de Contribuição

SPE, SC, ARS, AR, TG - Todos os autores contribuíram de igual forma no desenho e escrita do artigo.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare. Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer-reviewed.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Report 2025. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Report 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

Corresponding Author/ Autor Correspondente:

Sofia Picao Eusébio - sofia.peusebio@gmail.com

Unidade local de saúde São José, Hospital Santa Marta, Lisboa, Portugal

Rua de Santa Marta, 50, 1169-024 Lisboa, Portugal

Received / Recebido: 2024/11/13

Accepted / Aceite: 2025/09/11

Published online / Publicado online: 2025/11/28

Published / Publicado: 2025/11/28

REFERÊNCIAS

1. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018;131:845–54. doi: 10.1182/blood-2017-10-804096.
2. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care*. 2014;2:15. doi: 10.1186/2052-0492-2-15.
3. Sohal S, Thakur A, Zia A, Sous M, Trelles D. Disseminated Intravascular Coagulation and Malignancy: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Oncol Med*. 2020;2020:9147105. doi: 10.1155/2020/9147105.
4. Shinagawa Y, Kamimura K, Sakai N, Daisuke Kumaki, Ogawa K, Rie Azumi, et al. Two cases of cholangiocellular carcinoma complicated with Trousseau's syndrome. *Kanzo*. 2017;58:528–35.
5. Takuya Kanamaru, Kido S, Abe A, Okubo S, Kimura K. A case of embolic stroke associated with undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Nosotchu*. 2023;46:168–73.
6. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86:1327–30.
7. Adelborg K, Larsen JB, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Br J Haematol*. 2021;192:803–18. doi: 10.1111/bjh.17172.
8. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2007;35:2191–5. doi: 10.1097/01.ccm.0000281468.94108.4b.
9. Roy AM, Konda M, Goel A, Sasapu A. Epidemiology and Factors Affecting Mortality of Hospitalized Patients with Disseminated Intravascular Coagulation in the United States. *Blood*. 2019;134:2404–4.
10. Rocha F, Nascimento M, Malheiro F, Garção Baptista S, Bayão Horta A. Acidente Vascular Cerebral Isquémico como Primeira Evidência Clínica de Coagulação Intravascular Disseminada Associada a Neoplasia. *Rev Port Med Interna*. 2024;29:194–8.
11. Popescu NI, Lupu C, Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood*. 2022;139:1973–86. doi: 10.1182/blood.2020007208.
12. Levi M. Disseminated Intravascular Coagulation in Cancer: An Update. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45:342–7. doi: 10.1055/s-0039-1687890.
13. Xiao M, Sun A, Yu F, Xiao Y, Li L, Shen D, et al. Intraductal papillary neoplasm of intrahepatic bile ducts complicated by chronic disseminated intravascular coagulation and thrombosis: A case report. *Medicine*. 2021;100:e24454. doi: 10.1097/MD.00000000000024454.
14. Lorenzo-Esteller L, Ramos-Polo R, Pons Riverola A, Morillas H, Berdejo J, Pernas S, et al. Pericardial Disease in Patients with Cancer: Clinical Insights on Diagnosis and Treatment. *Cancers*. 2024;16:3466. doi: 10.3390/cancers16203466.