

Relato de Caso

Hemangioendotelioma epitelióide de pleura*

Epithelioid hemangioendothelioma of the pleura

PATRÍCIA K.VITÓRIO^(TE SBPT), ESTER M. COLETTA, NELSON MORRONE^(TE SBPT),
CARLOS H. LIMA^(TE SBPT), GUILHERME J. COSTA^(TE SBPT), DANIEL INOUE, FABIAM B. HERNANDES^(TE SBPT)

Relata-se o caso de um paciente exposto profissionalmente a asbesto por dez anos e portador de um tumor pleural muito raro, o hemangioendotelioma epitelióide. O paciente apresentava derrame pleural sero-hemorrágico, sem evidência de células neoplásicas e com predomínio de linfócitos. A biópsia pleural por agulha revelou processo inflamatório crônico inespecífico, com áreas de tecido mixóide. A videotoracoscopia mostrou nódulos difusos nas pleuras parietal e visceral. A biópsia revelou neoplasia mesenquimal e eram semelhantes às áreas focais observadas na primeira biópsia. O estudo imunohistoquímico demonstrou a presença dos marcadores vasculares CD31, CD34 e Fator VIII, caracterizando a origem vascular do tumor. O paciente foi tratado com cisplatina e ectoposide, tendo o óbito ocorrido três meses após o diagnóstico.

Epithelioid hemangioendothelioma (EHE), a very uncommon pleural tumor, was diagnosed in a 61-year-old man with work-related exposure to asbestos. Serohemorrhagic pleural effusion was diagnosed in the work-up of this patient, whose complaints were chest pain and weight loss. A lymphocytic predominance was present in the effusion, but no malignant cells were seen; pleural needle biopsy disclosed only a non-specific inflammatory process. Video thoracoscopy revealed nodules in parietal and visceral pleurae. A biopsy revealed a mesenchymal neoplasm; vascular markers CD 31, CD 34 and VIII factor were present; therefore, diagnosis of HE was accepted. The tumor was not responsive to cisplatin or etoposide and the patient died 3 months after the diagnosis.

(*J Bras Pneumol* 2004; 30(1) 60-5)

INTRODUÇÃO

O derrame pleural é uma afecção comum em pneumologia e em geral é consequência de pneumopatias ou de doenças em outros órgãos, sendo menos frequentes as primariamente pleurais. Insuficiência cardíaca, neoplasia metastática, tuberculose, pneumonia e embolia/infarto pulmonar englobam 80% dos casos. Em cerca de 10% dos casos, mais de 50 causas devem ser lembradas, incluindo algumas muito raras, como síndrome da hiperestimulação ovariana, linfoma cavitário associado a AIDS e síndrome hipereosinofílica, enquanto que nos outros 10% a causa não é identificada.

Na investigação da causa são utilizados dados clínicos, radiológicos e laboratoriais. Em geral, a causa é identificada com certa facilidade, mas ocasionalmente métodos especiais devem ser empregados para melhor definição, como por exemplo na caracterização precisa da natureza de uma neoplasia em espaço pleural.

A maior parte destas neoplasias é metastática, sendo raros os tumores primitivos da pleura, como por exemplo o tumor fibroso pleural e o mesotelioma.

O hemangioendotelioma epitelióide (HE) é um tumor maligno raro, de origem vascular

Descritores: Hemangioendotelioma Epitelióide. Neoplasias Pleurais. Asbesto. Derrame Pleural. Mesotelioma

Key words: Hemangioendothelioma, epithelioid. Pleural neoplasm. Asbestos. Pleural effusion. Mesothelioma

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho: HE - Hemangioendotelioma epitelióide.

* Trabalho realizado nos Serviços de Doenças do Aparelho Respiratório(DAR) e de Anatomia Patológica Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE/SP).

Endereço para correspondência: Patrícia Kittler Vítório. Rua da Contagem, 322. CEP 04146100 - São Paulo, SP. Tel (11) 50716120. e-mail kittler@uol.com.br
Recebido para publicação, em 20/3/03. Aprovado após revisão, em 5/10/03.

Vitório (TE SBPT), Patrícia K., et al
Hemangioendotelioma epitelióide de pleura*

(célula endotelial epitelióide), ocorre em tecidos moles, pulmão, fígado, ossos e raramente na tireóide e pleura⁽¹⁾. Nesta, o número de casos descritos é inferior a duas dezenas.

O objetivo do presente relato é apresentar o caso de um homem de 61 anos com história de exposição a asbesto e no qual foi feito o diagnóstico de HE de pleura.

RELATO DO CASO

Homem de 61 anos, branco, aposentado, natural de Osasco (SP) e procedente de Carapicuíba (SP), trabalhou como assistente técnico de televisão e marceneiro. Na última atividade, por dez anos, trabalhou em telhados raspando freqüentemente telhas de amianto, tendo esta exposição cessado completamente há dez anos.

O paciente referiu dor torácica esquerda, há um mês, de forte intensidade, que piorava com a movimentação e com a palpação, progressiva e acompanhada de perda ponderal de 4kg. Referiu ser portador de diabetes mellitus, controlado com dieta, e de hipertensão arterial sistêmica, com uso de captopril e clortalidona. Era ex-tabagista (80 anos/maço), tendo abandonado o vício havia dois anos.

Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, e eupneico, com PA de 160 x 110 mmHg. No tórax havia dor à compressão da área do quinto e sexto espaços intercostais, anteriormente, e o murmúrio vesicular estava diminuído no terço inferior de hemitórax esquerdo. O fígado era palpável a 4cm do rebordo costal direito, com borda fina e indolor. Havia ausência de baqueteamento digital e de adenomegalias periféricas. A próstata, ao toque, tinha pequeno aumento de volume, com contornos lisos. O restante do exame físico não demonstrava nenhuma anormalidade.

Os exames laboratoriais mostraram os seguintes resultados: hemograma: hematócrito 39%; hemoglobina: 14,2g/dl; leucócitos, 8510/ μ L (segmentados: 65%; linfócitos: 28%; monócitos: 5,4%; esinófilos: 0%; e basófilos: 1,1%); plaquetas: 262 000/ μ L; glicemia: 220 mg/dl; proteína total: 7,5g/dl (albumina 4,3); sódio, potássio, uréia, creatinina, ALT, AST,

fosfatase alcalina e gama GT normais; pesquisa de BAAR no escarro e as sorologias para hepatite B, C e HIV negativas; marcadores tumorais séricos (CEA, alfa-fetoprotéina e CA 19,9) normais; CA-125, 153 u/mL (VN: até 33); PSA 11ng/mL (VN: até 4). No radiografia do tórax foi evidenciado pequeno derrame pleural à esquerda. À tomografia de tórax, além do derrame pleural esquerdo, foram visualizados espessamento pleural e pequeno nódulo pleural à esquerda (Figura 1). A biópsia da próstata não evidenciou malignidade. A ultrassonografia abdominal mostrou apenas fígado de dimensões aumentadas. No ecocardiograma apareceu hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo de grau moderado. A broncoscopia foi normal. Na tomografia computadorizada de crânio foram visualizadas alterações compatíveis com microangiopatia inespecífica. A cintilografia óssea foi normal. A biópsia não evidenciou malignidade.

O paciente foi submetido à punção-biópsia pleural, com saída de 500ml de líquido sero-hemorrágico. A análise do líquido revelou: pH 7,13, glicose 156mg/dl, proteínas totais 5,6g/dl (albumina 3,3), DHL 1155 μ /L, ADA 19,3u/L, CEA 1,1 μ /L; na citologia havia 1106 hemácias e 44000 células/mm³, das quais 64%



FIGURA 1: Derrame pleural e nódulo pleural único, com ausência de comprometimento de pleura mediastinal

eram linfocitos, 20% neutrófilos e 16% histiócitos; não foram identificadas células neoplásicas. A biópsia pleural revelou pleurite crônica, com hiperplasia mesotelial e proliferação de fibroblastos jovens, com áreas de aspecto mixóide.

Por não haver diagnóstico definitivo, procedeu-se à videotoroscopia, em que foram identificados vários nódulos pleurais endurecidos, predominando na pleura parietal. Na biópsia de congelação destes nódulos, foi constatada malignidade. A seguir, foram feitos os procedimentos usuais para estabelecer pleurodese com talco em suspensão.

O exame anatomopatológico mostrou que a neoplasia formava arranjos nodulares, constituídos por proliferação de células com discreto pleomorfismo e com núcleos alongados, em meio a tecido mixóide vascularizado (Figura 2), de aspecto era semelhante às áreas focais observadas na primeira biópsia. Pelo perfil imunohistoquímico, foi diagnosticada neoplasia de histogênese mesenquimal. A ampliação da imunohistoquímica demonstrou a presença dos marcadores vasculares CD31, CD34 e Fator VIII (Figura 3), caracterizando a origem vascular da neoplasia, o que permitiu firmar o diagnóstico de hemangioendotelioma epitelióide de pleura.

A tomografia de tórax realizada três meses após início da investigação (Figura 4) demonstrou com clareza a extensão do comprometimento da lesão, e do derrame pleural, encarcerando todo hemitórax esquerdo.

O paciente foi tratado com cisplatina (100mg) e ectoposide 300mg divididos em três dias consecutivos. Não houve resposta clínica e o paciente faleceu três meses após o diagnóstico.

DISCUSSÃO

O paciente apresentava derrame pleural, e não havia evidência clínica ou laboratorial de pneumopatia ou doença generalizada, incluindo neoplasia. Como é habitual, foi realizada a punção-biópsia pleural parietal. A análise bioquímica demonstrou tratar-se de exsudato, mas a citologia e a biópsia pleurais foram inconclusivas. Considerando a idade do paciente e o aspecto do líquido, a possibilidade de tratar-se de neoplasia pleural era alta (a concentração normal de CEA não afasta a possibilidade)⁽²⁾.

Ao se associar a dor torácica à exposição prévia ao asbesto e aos aspectos tomográficos, o diagnóstico presuntivo de mesotelioma impunha-se, embora em 99% das vezes o período de latência seja superior a 15 anos⁽³⁾. Para outros diagnósticos etiológicos do derrame pleural, como tuberculose, embolia/infarto pulmonar e pneumônico, não havia nenhum subsídio clínico, laboratorial ou radiológico. Repetição da biópsia pleural por agulha e novo estudo citológico do líquido pleural poderiam propiciar o diagnóstico definitivo mas, se negativos, não excluíam a possibilidade de mesotelioma.

Optou-se, então, pela pleuroscopia porque o rendimento diagnóstico é muito maior e a

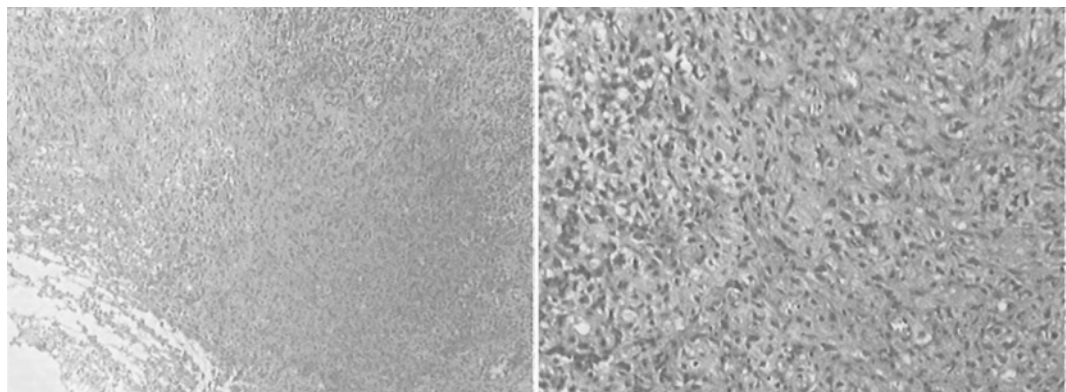


FIGURA 2: Neoplasia fusocelular com arranjos nodulares e áreas de aspecto mixóide (HE-40x) e (HE-100x), com discretas atipias e proliferação de vasos de pequeno porte

Vitório (TE SBPT), Patrícia K., et al
 Hemangioendotelioma epitelióide de pleura*

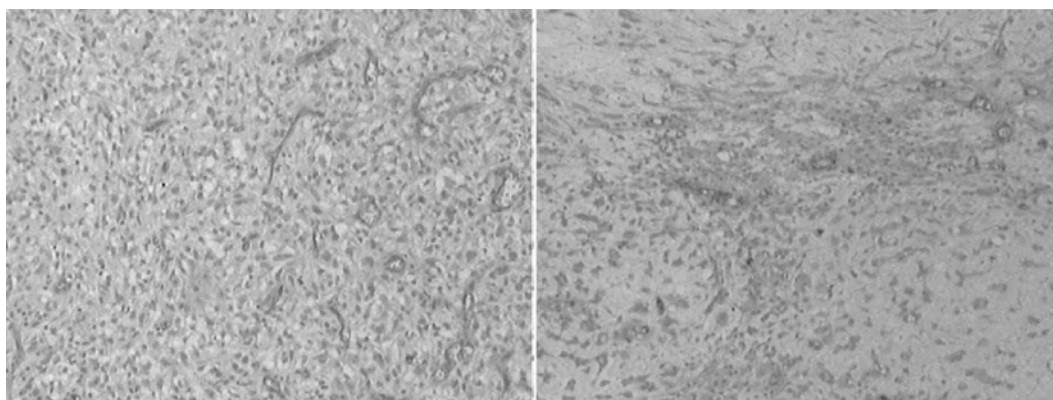


FIGURA 3: Marcadores imunohistoquímicos CD 34 (100x) e Fator VIII (100x), confirmando histogênese vascular da neoplasia

morbidade pouco expressiva. Os achados macroscópicos eram sugestivos de malignidade metastática pleural visceral e parietal. A biópsia por congelação confirmou a malignidade das lesões, posteriormente classificadas, após exame anatomopatológico e imunohistoquímico positivo para marcadores vasculares, como hemangioendotelioma epitelióide de pleura. Procedimentos visando à pleurodese foram realizados no mesmo ato, como é habitual neste tipo de paciente.

Os aspectos que suscitam maior interesse no caso são a relação deste tumor pleural com as apresentações pulmonares, o diagnóstico diferencial com mesotelioma e a exposição ao asbesto.

O HE recebeu inicialmente várias denominações, como sarcoma vascular intersticial esclerosante, tumor

bronquioloalveolar intravascular esclerosante, tumor angiogênico esclerosante, tumor endotelial esclerosante, tumor endotelial esclerosante e decidose pulmonar⁽⁵⁾. A denominação tumor intravascular bronquioloalveolar foi introduzida por Daei e Liebow, pois foi interpretado como uma forma particular do tumor bronquioloalveolar com envolvimento vascular, mas sua origem vascular só foi reconhecida posteriormente⁽⁶⁾.

Trata-se de um tumor raro e embora possa comprometer vários órgãos, os pulmões são a sede primária mais freqüente. Duas revisões estabeleceram os aspectos mais significativos: a primeira foi realizada nos Estados Unidos e analisou 20 casos encaminhados para exame anatomopatológico⁽⁶⁾, enquanto que a segunda reviu 21 casos publicados em vários países da Ásia⁽⁴⁾.

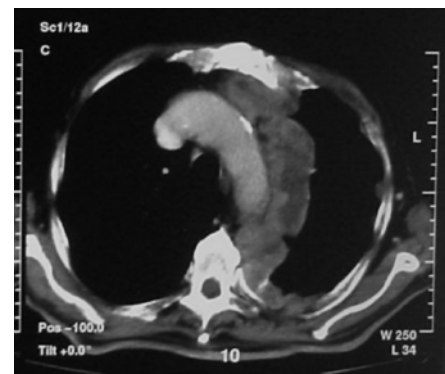
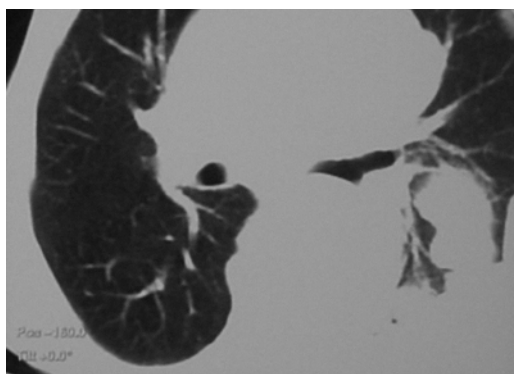


FIGURA 4: Massas pleurais irregulares e espessamento pleural extenso com comprometimento da pleura mediastinal, provocando redução volumétrica do hemitórax esquerdo

Nessas revisões fica patente ser a incidência acentuadamente maior nas mulheres. O acometimento em geral é de pacientes com menos de 40 anos de idade, sendo raros os maiores de 50 anos. Frequentemente o tumor é detectado em radiografias de rotina, embora sintomas e sinais como dispnéia, emagrecimento, hemoptise, adenopatias periféricas e baqueteamento digital possam estar presentes. Exposição ambiental potencialmente deletéria só foi identificada em dois pacientes, sendo um deles trabalhador com material de telhado. Os radiografias de tórax em geral revelam nódulos pulmonares bilaterais disseminados, mas com predomínio nas bases. Essa distribuição e a simultaneidade de lesões bilaterais sugerem a hipótese de a doença estar ligada a algum fator inalatório. Delimitação precisa dos nódulos, extensão através dos poros de Kohn, calcificação ou condrocalcificação e até mesmo ossificação são aspectos anatomopatológicos marcantes. A evolução é variável, podendo haver cura espontânea, por cirurgia, por quimioterapia ou piora, lenta ou explosiva. Receptores para estrógeno e progesterona foram verificados em um caso, o que poderia justificar a predominância no sexo feminino e, eventualmente, representarem implicação terapêutica⁽⁷⁾. Como em nosso paciente, CA-125 elevado foi verificado no soro de um paciente com derrame pericárdico, que entretanto não foi puncionado (8). Esses achados sugerem que eventualmente marcadores tumorais possam estar presentes.

Localização exclusivamente pleural é muito rara, mas o comprometimento pleural extenso, com encarceramento pulmonar, e infiltração das cissuras em casos de localização pulmonar inicial foram verificados quer em radiografias quer em necrópsias^(4,6,9). Esse envolvimento pleural é muito semelhante ao do mesotelioma, sendo muitas vezes impossível sua distinção macroscópica. O envolvimento pleural exclusivo geralmente é unilateral, mas pode ser bilateral e, inclusive, estender-se ao pericárdio e ao peritônio⁽⁷⁾.

A localização pleural ocorre principalmente em homens em torno da sexta década de vida. Os principais sintomas são dor torácica, dispnéia e emagrecimento. Outros sintomas

como tosse, hemoptise, febre, astenia, fadiga e anorexia podem estar presentes. Derrame pleural, espessamento pleural, nódulos e diminuição volumétrica do lado comprometido são os aspectos radiológicos mais comuns^(1,4). Na tomografia de tórax observa-se derrame pleural, eventualmente loculado, espessamento pleural nodular ou liso, espessamento interlobular, massas ou nódulos pleurais ou pulmonares e linfonomegalia mediastinal difusa, como ocorreu em nosso caso. Invasão de diafragma, parede torácica, mediastino ou pericárdio também podem ocorrer.

O diagnóstico geralmente é feito por biópsia a céu aberto, por videotoroscopia ou biópsia pleural. O tumor forma uma 'casca' ao redor do pulmão que pode se estender para o parênquima pulmonar ao longo das cissuras e septos interlobulares, além da presença de nódulos pleurais que são firmes⁽¹⁾. À microscopia eletrônica são observadas células poligonais e ovais, fatores citoplasmáticos e quantidade variada de organelas, o que serve para confirmar características da diferenciação endotelial, incluindo vesículas de pinocitose periférica e anticorpos de Weibel-Palade^(1,9).

Nosso paciente apresentou quadro clínico, radiológico e evolutivo superponível aos casos anteriormente descritos, além da exposição anterior ao asbesto.

Attanos *et al.*⁽¹⁰⁾ relataram três casos que lhes foram encaminhados para fins médico-legais porque o diagnóstico inicial fora mesotelioma. A exposição ao asbesto variou entre 18 meses e 5 anos e o tempo de latência entre 17 e 42 anos. Os autores compararam os achados dos três pacientes com hemangioendotelioma pleural com 92 casos de arquivo de mesotelioma e destacaram como diferença fundamental a ausência de expressão dos marcadores CD31, CD 34 e fator VIII nos últimos. Esse achado permite o diagnóstico diferencial definitivo entre esses tumores e deveria ser empregado rotineiramente na suspeita de mesotelioma. Por outro lado, a ausência desses marcadores nos mesoteliomas invalida a hipótese aventada anteriormente de os mesoteliomas poderem apresentar diferenciação vascular. Os autores ainda relataram que concentrações anormalmente elevadas de

crocidolita foram verificadas nos cortes histológicos da pleura de um dos pacientes. A ausência nos demais foi explicada pelo tempo curto de permanência do mineral em sua forma de crisotila, à qual os pacientes teriam sido expostos. Sexo, idade e quadro clínico-radiológico eram muito semelhantes aos do nosso paciente. Entretanto, a exposição ao asbesto foi mais prolongada, e o tempo de latência muito inferior. Como quantificar a exposição é impossível em nosso paciente, é aceitável que a intensidade e duração da mesma sejam importantes, à semelhança do que ocorre na silicose.

As relações entre o tumor pleural e os pulmonares são difíceis de serem estabelecidas. Se por um lado a evolução de muitos portadores de tumores pulmonares para o comprometimento pleural sugere ser a forma pleural uma apresentação incomum da mesma doença, por outro a evolução usual e o quadro clínico são muito díspares entre eles.

A ressecção cirúrgica é considerado o tratamento de escolha quando possível. Quimioterapia e radioterapia não demonstram grande benefício^(1,4). O prognóstico é ruim, com média de sobrevida de dez meses, sendo que indicadores de pior prognóstico incluem sintomas na apresentação, linfangite, metástase hepática e linfadenopatia periférica^(1,6,9). Entretanto, sucesso terapêutico tem sido relatado. Assim, remissão completa após quimioterapia (seis ciclos com carboplatina e ectoposide) foi observado em um paciente com envolvimento múltiplo de serosas⁽⁷⁾. A remissão parcial após um ano de tratamento com alfa-interferon foi obtida em um paciente com hemangioendotelioma epitelióide envolvendo pele, osso, pulmão e fígado⁽¹¹⁾.

Em nosso paciente o tratamento instituído foi ineficaz, havendo rápida extensão das lesões. O óbito ocorreu três meses após, não tendo sido realizada necropsia.

Referências:

1. Crotty EJ, Mcadams HP, Erasmus JJ, Sporn TA, Roggli VL. Epithelioid hemangioendothelioma of the pleura: clinical and radiologic features. *AJR* 2000; 175: 1545-9.
2. Cruvinel MC, Morrone N, Rassi IE, Marineheiro AM, Santana JH, Cestari Filho F. Importância diagnóstica da determinação sérica e no líquido pleural do antígeno cárcino-embriônico em portadores de derrame pleural. *Rev med IAMSPE* 1982; 13:19-24.
3. Lamphear BP, Buncher CR. Latent period of malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med* 1992;7:718-22. In Attanoos RL et al-ref.10.
4. Kitaichi M, Nagai S, Nishimura K. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J* 1998; 12: 89-96.
5. Datta CK, Mossallati S, Hess DR, Brager PM, Basha IS. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a peculiar rare tumor of vascular origin. *The West Virginia Medical Journal* 2000; 96: 364-6.
6. Dail DH, Liebow AA, Gmelich JT, et al. Intravascular, bronchiolar, and alveolar tumor of the lung (IVBAT): an analysis of twenty cases of a peculiar sclerosing endothelial tumor. *Cancer* 1983; 51: 452-64.
7. Pinet C, Magnan A, Garbe L, Payan M-J, Vervloet D. Aggressive form of pleural epithelioid haemangioendothelioma: complete response after chemotherapy. *Eur Respir J* 1999; 14: 237-8.
8. Bharadwaj R, Hejmadi R, Mistry R, Desai S. Pericardial effusion and raised CA-125 level-unusual manifestations of primary pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. *Indian Journal of Cancer* 1999;36: 194-7.
9. Taguchi T, Tsuji K, Matsuo K, Takebayashi S, Kawahara K, Hadama T. Intravascular bronchioloalveolar tumor: report of an autopsy case and review of literature. *Acta Pathol. Jpn* 1985;35:631-42.
10. Attanoos RL, Suvama SK, Rhead E, Stephens M, Locke TJ, Sheppard MN, Pooley FD, Gibbs AR. Malignant vascular tumours of the pleura in "asbestos" workers and endothelial differentiation in malignant mesothelioma. *Thorax* 2000; 55: 860-3.
11. Roudier- Pujol C, Enjolras O, Lacronique J. Multicentric epithelioid hemangioendothelioma in partial remission with interferon treatment. *Ann Dermatol Venereol* 1994; 121: 898-904.