

CASO CLÍNICO/CLINICAL CASE

Hemangioendotelioma epitelióide pulmonar, um caso clínico

Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma, a case report

TERESA ALFAIATE¹, FERNANDO BARATA², MANUELA MERUJE³, ANA FIGUEIREDO⁴,
FERNANDO MATOS⁵, CORREIA DE MATOS⁶

Serviço de Pneumologia. Centro Hospitalar de Coimbra
Director: Dr. Jorge Pires

RESUMO

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente do sexo feminino, de 48 anos, com história de diabetes mellitus tipo 2, que desenvolveu um quadro de hemoptises associado a manifestações radiológicas difusas.

Foi-lhe diagnosticado um hemangioendotelioma epitelióide pulmonar, tumor de natureza vascular,

ABSTRACT

The authors report the clinical case of a 48-year-old female patient, with a history of diabetes mellitus type 2. She developed hemoptysis associated with widespread radiological manifestations. An epithelioid hemangioendothelioma of the lung was diagnosed. This is a tumor of a vascular nature with an intermediate behaviour between a benign heman-

¹ Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

² Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia

³ Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica

⁴ Assistente Hospitalar de Pneumologia

⁵ Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia

⁶ Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Torácica

Recebido para publicação: 99.03.24

Aceite para publicação: 99.12.07

com comportamento intermédio entre os hemangiomas benignos e os angiossarcomas.

Não há descrição na literatura quanto ao benefício da utilização de radioterapia ou quimioterapia, pelo que, o tratamento preconizado nesta situação foi apenas sintomático.

REV PORT PNEUMOL 2000; VI (2): 155-162

Palavras-chave: Hemangioendotelioma; Tumor; Diagnóstico.

gioma and a angiossarcoma.

As there is no description of the benefits of radiotherapy or chemotherapy in the literature, the treatment recommended in this case for this condition was simply symptomatic.

REV PORT PNEUMOL 2000; VI (2): 155-162

Key-words: Hemangioendotelioma; Tumor; Diagnosis.

INTRODUÇÃO

O hemangioendotelioma epitelióide pulmonar é um tumor raro (1), de natureza vascular (2), com baixo grau de malignidade. Em 1975, Dail e Liebow relataram os primeiros casos de um tumor pulmonar raro, designado como carcinoma bronquíolo-alveolar vascular ou com marcada invasão vascular (3). Em 1982, Weiss e Enzinger descreveram uma série de tumores de tecidos moles, por vezes com marcado compromisso pulmonar, histologicamente semelhantes aos descritos por Liebow, e designados por hemangioendotelioma epitelióide (4,5).

Esta neoplasia pulmonar pode envolver apenas o pulmão, geralmente de forma multifocal, ou acompanhar tumores em outros órgãos (fígado, ossos e tecidos moles) (1), de uma forma multicêntrica ou metastática (6).

Considerado de natureza indolente, a sobrevida média é todavia de cerca 4,6 anos, mas pode variar entre menos que 1 e 24 anos. Afecta sobretudo mulheres jovens (6), numa taxa de 4:1, com uma média de idades rondando os 36 anos (1).

Cerca de metade dos doentes estão assintomáticos na altura do diagnóstico, sendo os tumores detectados em radiogramas torácicos executados por rotina (6,7). A maioria dos sintomas e sinais clínicos, quando presentes, consistem em dor torácica tipo pleurítica, dispneia, tosse seca, hemoptises, astenia intensa e emagrecimento (1).

A análise laboratorial da expectoração é tipica-

mente normal. O radiograma torácico pode demonstrar a presença de múltiplos nódulos pulmonares bilaterais, com cerca de 1 a 2 cm de diâmetro, alguns irregularmente calcificados. É raro a doença manifestar-se com espessamento pleural, focal ou difuso, derrame pleural, nódulos grandes e solitários, ou mesmo, por apenas uma pequena quantidade de nódulos pulmonares (1,6).

O hemangioendotelioma epitelióide pulmonar entra no diagnóstico diferencial dos nódulos pulmonares múltiplos na mulher jovem assintomática ou escassamente sintomática, em conjunto com os tumores germinativos, hamartomas, malformações arteriovenosas múltiplas e linfomas. O diagnóstico definitivo requer, quase sempre, a realização de biópsia pulmonar cirúrgica.

CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso clínico de uma doente do sexo feminino, raça caucasiana, de 48 anos, doméstica e residente no Concelho da Covilhã. Foi internada no Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar de Coimbra (C.H.C.) no dia 9 de Julho de 1998, transferida do Hospital da Guarda.

Clínica

A doente iniciou um quadro de tosse com expectoração mucosa, que rapidamente se transformou em

hemoptoica, em Fevereiro de 1998. Não tinha outras queixas respiratórias. Negava perturbações gerais, do foro cardíaco, digestivo ou urinário.

Foi transferida por persistência da sintomatologia e alterações não esclarecidas na radiografia torácica (Fig. 1).

Exame físico

Apresentava-se consciente, orientada no tempo e no espaço e colaborante.

A pele e as mucosas estavam pálidas mas hidratadas.

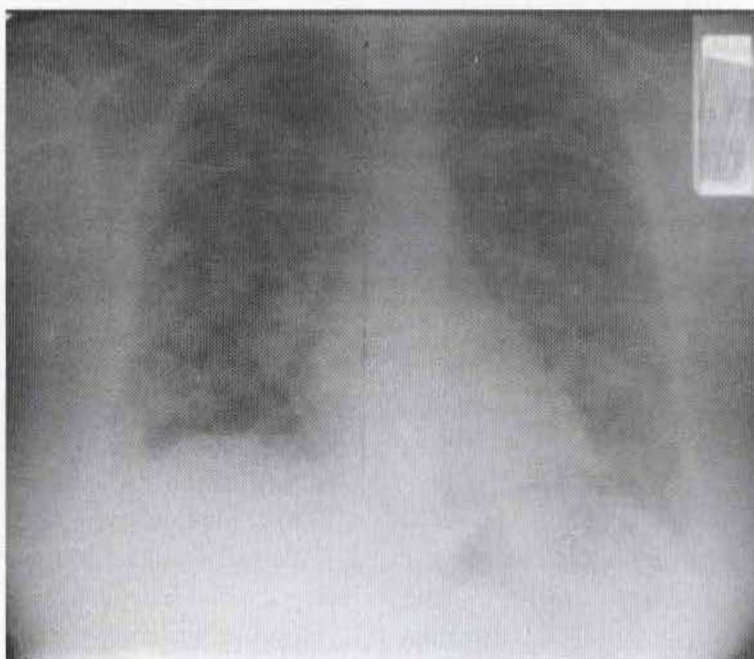


Fig. 1 – Múltiplas opacidades alveolares, bilaterais, com esboço grosseiramente nodular

Antecedentes pessoais

Trabalhadora na Indústria dos lanifícios durante 27 anos, era doméstica há cerca de 8 anos.

Dos antecedentes patológicos havia a destacar uma diabetes mellitus tipo 2, controlada com antidiabéticos orais (glibenclamida 5mg por dia), e uma gastrite antiga.

Negava hábitos alcoólicos ou tabágicos.

Tinha alergia à penicilina.

Antecedentes familiares

Eram irrelevantes.

Não tinha adenopatias palpáveis ou edemas periféricos.

Tinha um peso de 73Kg para 158cm de altura.

Apresentava: temperatura axilar de 36,8°C, 18 ciclos respiratórios por minuto, 88 batimentos cardíacos por minuto e tensão arterial de 130/80mmHg.

A auscultação cardíaca era normal.

A auscultação pulmonar revelou a existência de ralas crepitantes, bilaterais, de predomínio basal.

O exame abdominal não evidenciou qualquer alteração.

Detectou-se a presença de uma massa de contornos nodulares e de características vasculares, localizada à região perianal.

Hipóteses de diagnóstico

Nesta altura, colocaram-se algumas hipóteses de diagnóstico tendo em consideração a clínica e as alterações radiológicas referidas.

- 1) Doença neoplásica: maligna (ex. carcinoma bronquíolo-alveolar) ou benigna (ex. hamartoma).
- 2) Doença granulomatosa (ex. granulomatose de Wegener, Sarcoidose).
- 3) Doença infecciosa (ex. tuberculose).
- 4) Malformações arteriovenosas múltiplas.
- 5) Outra (ex. S. Goodpasture).

Exames Complementares de Diagnóstico

O estudo analítico efectuado revelou uma anemia hipocrómica e microcítica. A bioquímica e os tempos de coagulação eram normais, como se verifica na Tabela I.

O exame bacteriológico da expectoração, assim como o exame do aspirado brônquico obtido por broncofibroscopia, foi negativo, inclusive para bacilos ácido-álcool resistentes. A broncofibroscopia mostrou um aspecto inflamatório difuso da árvore brônquica.

Para melhor esclarecimento das lesões pulmonares encontradas no radiograma torácico, a doente realizou uma TAC torácica que demonstrou a presença de múltiplas formações nodulares dispersas por ambos os campos pulmonares, algumas de localização sub-pleural, densas, que podiam corresponder a lesões secundárias. A espessura parietal era normal, assim como o calibre da árvore brônquica principal. Não se observaram adenopatias mediastínicas ou hilares (Fig. 2).

A TAC abdominal, efectuada posteriormente, excluiu a presença de lesões semelhantes nos órgãos intra-abdominais (Fig. 3).

Após uma análise ponderada de todos os resultados obtidos até então, decidiu-se pela realização de uma toracotomia com biópsia das lesões pulmonares. Esta foi efectuada a 14 de Julho de 1998, como se descreve a seguir: "toracotomia lateral pelo 5º espaço intercostal direito. Presença de vários nódulos periféricos, espatulados, com cerca de 1 cm de diâmetro, de espessura mínima, cor avermelhada, distribuídos por todo o parênquima..."

Pela mesma altura, determinou-se a excisão da lesão subcutânea perianal.

O exame anatomopatológico de ambas as peças obtidas por cirurgia permitiu o diagnóstico histológico de *hemangioendotelioma fusocelular*.

TABELA I
Estudo analítico

Hemograma	Leucócitos = $9.00 \times 10^9/L$; Hb = 8.83g/dl; VCM = 76.8fL; MCH = 24pg; MCHC = 31.3g/dl; plaquetas = $135 \times 10^3/\mu L$
Bioquímica	Glicose = 4mmol/L; Ureia = 5.6mmol/L; creatinina = $51 \mu\text{mol/L}$; Cálcio = 2.37mmol/L; sódio = 144.9mmol/L; potássio = 3.82mmol/L; proteínas = 71 g/L; albumina = 44g/L; bilirrubina = $7.9 \mu\text{mol/L}$; fosfatase alcalina = 56IU/L; TGO = 25IU/L; TGP = 19IU/L; LDH = 430IU/L
Tempos de Coagulação	TP 11 (controlo de 11); TTP 22 (controlo 24)

Hb = hemoglobina; VCM = volume corpuscular médio; MCH = hemoglobina corpuscular média; MCHC = concentração de hemoglobina corpuscular média; TGO = transaminase glutâmica oxaloacética; TGP = transaminase glutâmica pirúvica; LDH = desidrogenase láctica; TP = tempo de protrombina; TTP = tempo de tromboplastina parcial

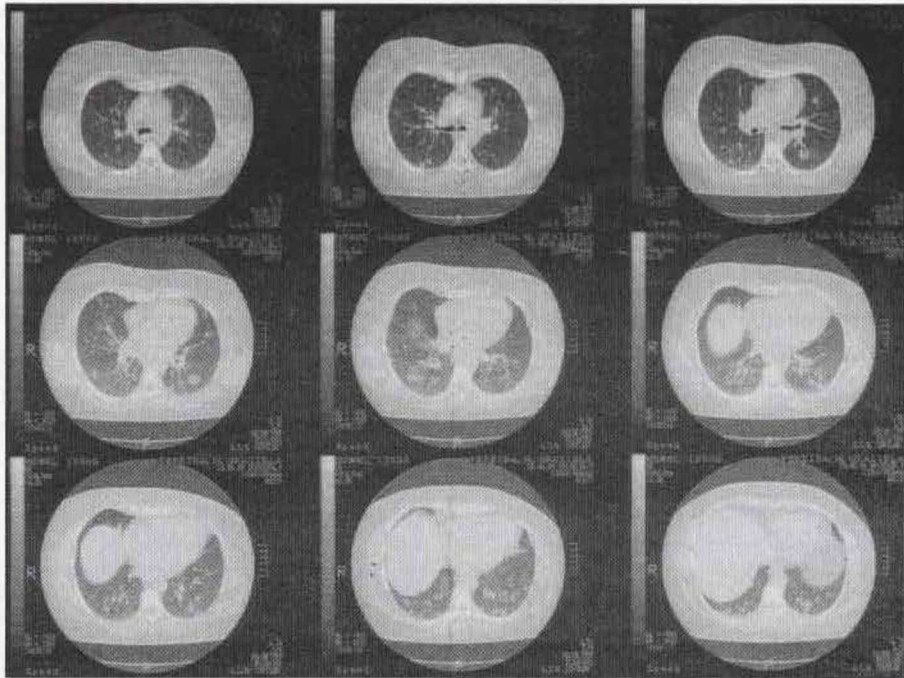


Fig. 2 – TAC torácica

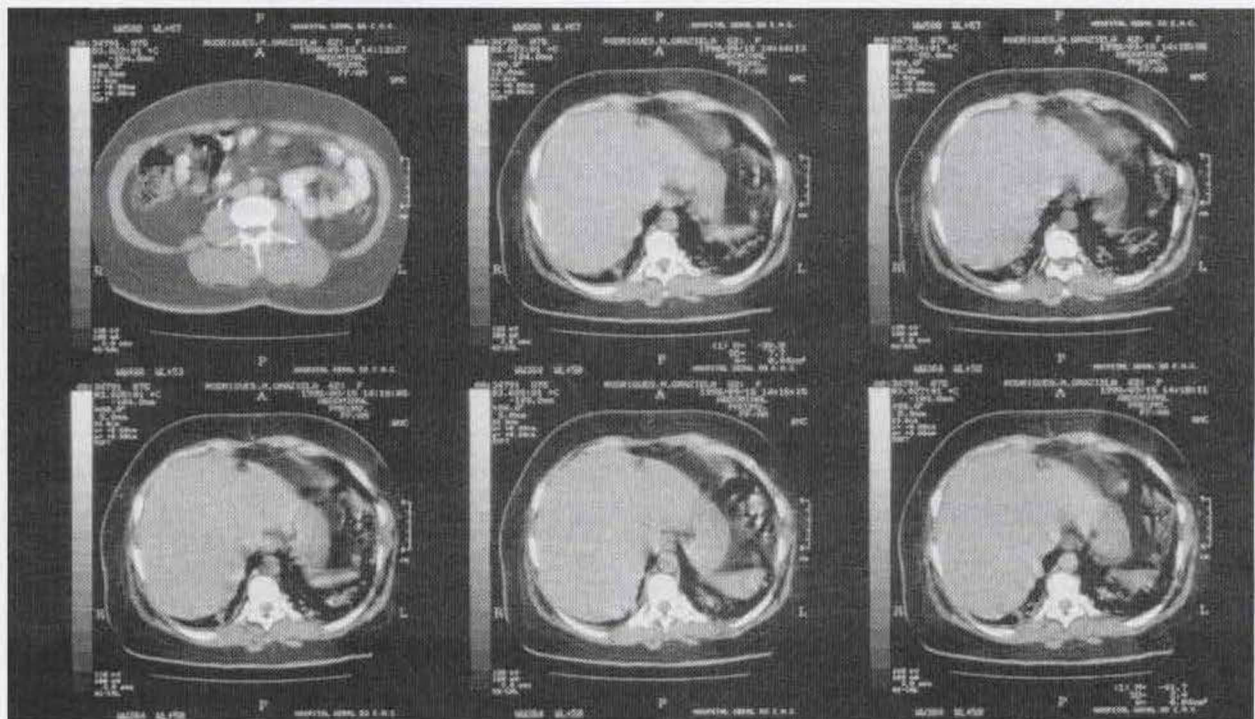


Fig. 3 – TAC abdominal

O estudo histológico da biópsia pulmonar cirúrgica mostrou que os nódulos correspondiam a lesões tumorais, de padrão vascular, constituídas por inúmeras fendas irregulares no tamanho e na forma, que comunicavam umas com as outras. Essas lesões estavam revestidas quer por células fusiformes quer por outras de aspecto epitelióide. As células tinham núcleos hiper cromáticos e faziam, por vezes, saliência para o lúmen, constituindo o padrão *papilomatoso like*. Eram evidentes ainda algumas atípias celulares (Fig.4).

O estudo imunohistoquímico evidenciou uma reacção positiva para a vimentina, CD34 e actina, além de positividade focal para a desmina. Foi negativo para o LCA, queratina e PS 100 (Fig.5).



O estudo histológico do tumor perianal revelou que este se tratava de um tumor vascular intradérmico (Fig.6), que se prolongava para a hipoderme, do tipo hemangioendotelioma de células fusiformes, por vezes com imagens de aspecto cavernoso (Fig.7).

Terapêutica e evolução

O tratamento preconizado foi apenas sintomático. Consistiu na administração de ácido aminocapróico e de um antitússico para controlar as hemoptises, além de sulfato ferroso oral para o tratamento da anemia.

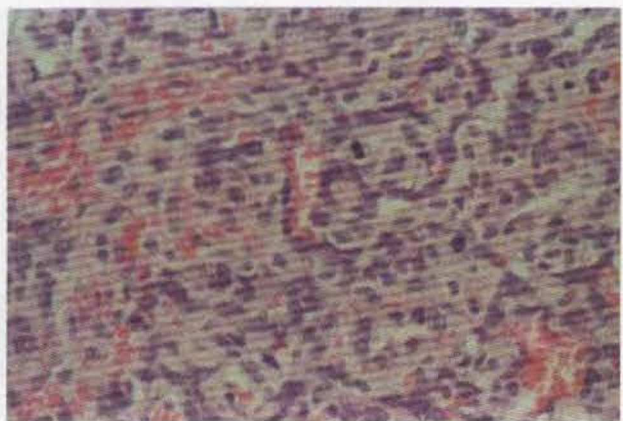


Fig. 4 – Fendas vasculares anastomosadas revestidas por células endoteliais atípicas (esquerda x250, direita x400)



Fig. 5 – Imunohistoquímica. CD34, antígeno que é detectado não só a delimitar os espaços vasculares como a marcar os grupos de células endoteliais



Fig. 6 – Tumor vascular intradérmico



Fig. 7 – Grupos de células endoteliais atípicas dentro de espaços vasculares (esquerda x250 e direita x400)

Provavelmente a lesão primitiva correspondia à lesão tumoral de localização perianal, descrita no exame clínico, e as metástases correspondiam às lesões pulmonares encontradas. A doente continuou a ser seguida em Consulta externa, onde foram detectadas novas lesões cutâneas localizadas ao tronco e com características vasculares. Mais tarde, foi novamente internada, agora no Hospital Distrital da Covilhã, por um quadro de dificuldade respiratória e poliartralgias, associado à presença de múltiplas lesões cutâneas de natureza vascular. O prognóstico foi considerado reservado.

DISCUSSÃO

Os nódulos tumorais no hemangioendotelioma epitelióide são translúcidos, semelhantes a um tecido cartilágneo. Pode existir uma opacidade central, ou mesmo uma calcificação, que sugere um processo de necrose (4). Não são encapsulados, têm zonas periféricas celulares e centros hipocelulares. Normalmente crescem para o espaço alveolar, bronquíolos e vasos, sem destruir completamente a sua arquitectura. É o padrão de crescimento que lhes dá uma aparência microlobulada.

O diagnóstico histológico revela, habitualmente, células grandes na periferia dos nódulos, com cito-

plasma eosinófilo abundante, vacúolos intracitoplasmáticos (alguns com eritrócitos ou fibrina no interior (5), núcleo redondo, com cromatina periférica bem condensada e nucléolo proeminente (6). Corrin *et al*, e mais tarde Weldon-Line e colaboradores, descreveram a presença de corpos de Weibel-Palade nas células tumorais, que corresponderiam a organelos de processamento ou armazenamento de factor VIII (3).

O tumor tem um padrão maligno de proliferação, com pleomorfismo nuclear e atípicas celulares. Embora não metastize com frequência à distância, é complexo o controlo local, com alta taxa de recidivas.

A natureza vascular do tumor, ou seja, a sua origem em células endoteliais ou pré-endoteliais, é demonstrada por microscopia electrónica, pela reactividade com *Ulex europeus-1* (lectina que se liga a células endoteliais) e pela identificação do factor VIII, CD31 ou CD34 (6,7,8).

Os factores associados com um mau prognóstico incluem a presença de sintomas, de nódulos hepáticos proeminentes e adenopatias periféricas, assim como a evidência da extensão da doença a nível intravascular, endobrônquico, intersticial ou pleural (1,6).

Não há casos descritos na literatura que mostrem o benefício da introdução de radioterapia ou quimioterapia (6). A maioria dos doentes recebe apenas tratamento sintomático, não específico (6), para alívio da sintomatologia, a não ser que o tumor seja ressecável (1). No

entanto, pela sua natureza multicêntrica habitual, a cirurgia raramente constitui opção terapêutica.

A possibilidade de existir uma influência hormonal no desenvolvimento do hemangioendotelioma epitelióide (5), levou a que alguns autores tivessem explorado uma modulação hormonal, nomeadamente a exposição estrogénica e progesterónica, para o

tratamento da doença. Mas, publicações recentes têm concluído pela ineficácia desta terapêutica.

A morte sobrevem, habitualmente, por instalação de insuficiência respiratória aguda (6) ou por desenvolvimento de complicações do tumor extra-torácico (3), como por exemplo falência hepática.

BIBLIOGRAFIA

1. KOSS M, TRAVIS W, MORAN C. Pulmonary sarcomas, blastomas, carcinosarcomas and teratomas. – in Spencer's pathology of the lung, 5ª ed, McGraw Hill Interamericano, 1996; 1074-1077.
 2. NASCIMENTO AG, KEENEY GL, SCIOT R, FLETCHER CD. Polymorphous hemangioendothelioma: a report of two cases, one affecting extranodal soft tissues, and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1997; 21 (9): 1083-1089.
 3. VERBEKEN E, BEYLS J, MOERMAN P, KNOCKAERT D, GODDEERIS P, LAUWERYUS JM. Lung metastasis of malignant epithelioid hemangioendothelioma mimicking a primary intravascular bronchioalveolar tumor. *Cancer* 1985; 55: 1741-1746.
 4. WEISS S, ENZINGER F. Epithelioid hemangioendothelioma - a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 970-980.
 5. BOLLINGER B, LASKIN W, KNIGHT C. Epithelioid hemangioendothelioma with multiple site involvement. *Cancer* 1994; 73: 610-615.
 6. WARNOCK ML. Diagnosis: multifocal epithelioid hemangioendothelioma of lung. <http://pathhsw5m54.ucsf.edu/case14/discussion14.html>, 1998.
 7. ERASMUS J, MCADAMS H, CARRAWAY M. A 63-year-old woman with weight loss and multiple lung nodules. *Chest* 1997; 111: 236-238.
 8. LAMB D. Tumores - classification and pathology - in *Respiratory Medicine*, Baillière Tindell, 1990; 812.
 9. POLETTI V, CASADEI G, BOARON M, BERTANTI T, VENTURI P, COLINELLI C, BARUZZI. Epithelioid haemangioendothelioma of the lung imitating clinical features of pulmonary histiocytosis X. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52 (4): 346-348.
 10. MITA Y, DOBASHI K, SAITOH R, TSUCHIYA S, NAKANO H, WATANABE S, MAKIMOTO T, ISHIHARA S, MORI M. Malignant hemangioendothelioma associated with chronic pyothorax. *Jpn J Thorac Dis* 1997; 35 (6): 656-659.
-