

# Cadernos de Anatomia Patológica

## *Pathologic Note Books*

Coordenadora: Lina Carvalho

Anabela Oliveira<sup>1</sup>  
Lina Carvalho<sup>2</sup>

### Hemangioendotelioma epitelióide da pleura: Sobrevida de 29 meses

#### *Epithelioid haemangioendothelioma of the pleura: 29 months survival*

Recebido para publicação/*received for publication*: 06.03.31  
Aceite para publicação/*accepted for publication*: 06.04.22

#### **Resumo**

O hemangioendotelioma epitelióide da pleura é uma neoplasia rara, com crescimento rápido, de difícil diagnóstico imagiológico e histológico e raramente submetido a tratamento cirúrgico atempado e curativo devido à sobrevida muito curta que condiciona.

Em 2005 estavam descritos 31 casos de tumores vasculares na pleura, sendo 11 hemangioendoteliomas epitelióides, aos quais se acrescenta o actual, de uma doente de 52 anos que sofreu um traumatismo toraco-abdominal. Revelou tempo de sobrevida longo (29 meses) após o diagnóstico histológico, ocorrido ocasionalmente por biópsias efectuadas em exame toraco-videoscópico para drenagem de hemotórax. Eram evidentes as lesões vasculares características na pleura direita, sem tradução imagiológica, e houve desenvolvimento de lesão nodular, documentado um mês antes do falecimento da doente.

**Rev Port Pneumol 2006; XII (4): 455-461**

**Palavras-chave:** Pleura, hemangioendotelioma epitelióide.

#### **Abstract**

Epithelioid haemangioendothelioma of the pleura is a rare neoplasia with a very poor prognosis due to aggressive involvement of the pleura and incomplete surgical treatment. Histological diagnosis and imaging is also controversial, related to discrete development of the lesions that later reveal nodules.

In 2005 there were 31 cases of vascular tumours described in the pleura. Eleven were epithelioid haemangioendotheliomas. This is another case, a 52 year old woman who suffered a traumatism and died 29 months after the histological diagnosis because CAT revealed discrete pleural involvement and a 2cm nodule was seen only one month before death.

**Rev Port Pneumol 2006; XII (4): 455-461**

**Key-words:** Pleura, epithelioid haemangioendothelioma.

<sup>1</sup> Assistente Eventual de Medicina Interna do Hospital Distrital de Aveiro

<sup>2</sup> Professora de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Coimbra

## Introdução

As lesões vasculares reconhecidas no pulmão são entidades muito particulares e distintas: hemangioendotelioma epitelióide, linfangiomatose difusa e linfangioleiomiomatose. O hemangioma esclerosante é um tumor epitelial e, correctamente, deve ser designado como pneumocitoma. O hemangioendotelioma epitelióide (HEE) é um tumor raro, com origem nas células endoteliais vasculares<sup>1</sup>.

Surge mais frequentemente no pulmão, no fígado, nos tecidos moles e no osso, sendo também descrito em muitos outros locais anatómicos<sup>2-4</sup>.

Apresenta morfologia de baixo grau de malignidade e o seu comportamento clínico situa-se entre o hemangioma benigno e angiossarcoma maligno<sup>5-7</sup>.

Com incidência pulmonar e mediastínica já conhecida, a origem pleural do HEE foi descrita pela primeira vez em 1988, e são 11 os casos descritos na literatura até ao momento. Apesar das características histológicas serem semelhantes às referidas noutras localizações, o HEE da pleura apresenta comportamento agressivo, e a sobrevida dos doentes é, na quase totalidade dos casos, de alguns meses após o diagnóstico<sup>8-11</sup>.

As autoras descrevem o caso de uma doente com HEE da pleura, cuja sobrevida foi de 29 meses, apesar de não ter efectuado qualquer terapêutica dirigida contra o tumor. Faz-se uma resenha descritiva do hemangioendotelioma epitelióide pulmonar, com ênfase na incidência pleural.

## Caso clínico

Doente do sexo feminino, com 52 anos, de raça branca, admitida no Serviço de Medicina do Hospital Infante D. Pedro, de Aveiro,

para estudo de derrame pleural direito recidivante.

A doente tinha, como antecedentes patológicos, diabetes *mellitus* tipo 2, insulino-tratada desde há ano e meio, sem repercussões micro ou macrovasculares e cirrose hepática, de etiologia alcoólica, em estágio *Child Pugg A*, e estava abstinentemente de álcool há seis meses.

Era doméstica de profissão e negava hábitos tabágicos, toxifílicos ou exposição a radiações, asbestos ou químicos potencialmente cancerígenos. Era medicada com insulina de acção intermédia e oxazepam (15 mg/dia). Aquando do exame físico, apresentava uma contusão na parede tóraco-abdominal direita e hematoma intramuscular no flanco abdominal direito, documentado por ecografia, ocorrido na sequência de uma queda, trinta e um dias antes da sua admissão no serviço de medicina.

A telerradiografia do tórax sugeria pequeno derrame pleural à direita que foi interpretado como hemotórax e abordado de forma conservadora. Analiticamente, apresentava elevação do tempo de protrombina em 6 segundos e não tinha anemia nem trombocitopenia.

A doente necessitou de dois internamentos no serviço de cirurgia, ocorridos ao 12.º e ao 24.º dias após a queda, por derrame pleural direito extenso. No primeiro internamento, o dreno torácico colocado foi retirado ao 5.º dia, tendo drenado líquido sero-hemático. No segundo internamento, também foi colocado dreno torácico; após drenagem inicial de 2000 ml de líquido sero-hemático, verificou-se persistência de drenagem de 200-300 ml/24 horas de líquido e, ao 7.º dia deste internamento, foi solicitada a colaboração do serviço de medicina.

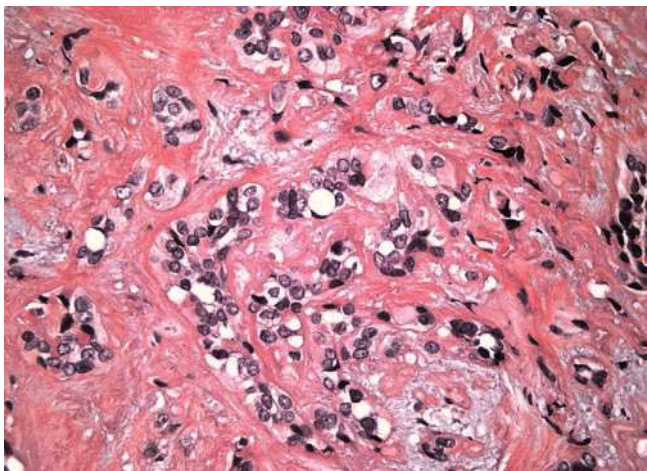
Procedeu-se, então, ao estudo do líquido pleural que mostrou tratar-se de um exsudato. O estudo citológico não revelou células neoplásicas e os exames microbiológicos directos e culturais, nomeadamente em meio de Lowenstein, foram negativos. Analiticamente apresentava: hemoglobina = 12 g/dl; VGM = 103 mm<sup>3</sup>, plaquetas = 120 000/mm<sup>3</sup> e leucograma normal. As aminotransferases e a fosfatase alcalina eram normais e a  $\gamma$ GT estava elevada em 5X o valor máximo de referência. As bilirrubinas total e directa eram normais, bem como o proteinograma. O tempo de protrombina estava elevada em 6,5 segundos. A proteína C reactiva era de 5mg/dl e a velocidade de sedimentação era de 70 mm na 1.ª hora.

A ecografia abdominal mostrou então “discreta lâmina de líquido subfrénico e também na escavação pélvica” e “fígado com ecotextura heterogénea e sem imagens nodulares”. Na TAC tórácica observou-se “pequeno derrame pleural de baixa densidade” no

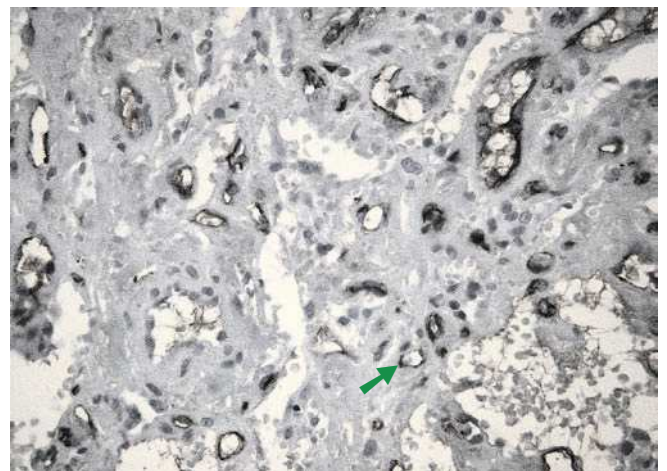
hemitórax direito. Não havia adenomegalias, lesões parenquimatosas pulmonares ou mediastínicas.

A doente foi submetida a toraco-videoscopia e foi descrita “pleura com acentuada vascularização por neovasos, em toda a sua superfície”. Foram efectuadas biópsias da pleura, cujo estudo morfológico mostrou proliferação de pequenos trajectos e espaços vasculares, limitados por células endoteliais com citoplasma claro e contendo células sanguíneas, nomeadamente eritrócitos, em lumina citoplasmáticos; o estroma intercelular era constituído por tecido conjuntivo laxo e mixóide. Estas características histológicas correspondem à morfologia habitual do hemangioendotelioma epitelióide (Figs. 1 e 2).

A doente foi então orientada para um centro de oncologia de referência, onde se optou por vigilância. Exames de TAC seriadas aos 5.º e o 15.º mês após o diagnóstico histológico mostraram “ligeiro derrame pleural à



**Fig. 1** – Pequenos grupos de células epitelióides e com citoplasma claro em estroma fibro-mixóide. Em algumas células, há um lúmen citoplasmático. Hematoxilina – eosina X 100.



**Fig. 2** – O marcador vascular CD34 evidencia os pequenos lumina celulares que por vezes contêm um eritrócito visível (seta verde). CD34 X 100.

direita, sem espessamento pleural, lesões parenquimatosos ou mediastínicas”. A doente manteve bom estado geral sem perda de peso.

Ao 26.º mês após o diagnóstico, teve recidiva do derrame pleural associado a dispneia. Fez toracocentese diagnóstica e evacuada: líquido seroso, com características bioquímicas de transudato, sem células malignas. Repetiu TAC torácica ao 27.º mês: “Derrame pleural à direita e discreto espessamento da pleura visceral nos cortes mais inferiores”. Também não foram reconhecidas metástases neste momento. A teleradiografia do tórax, efectuada ao 28.º mês, mostrou então “formação nodular periférica sob a região intercleido-hilar direita, com cerca de 2 cm de diâmetro e cujos ângulos de implantação apontam origem pleural”.

A doente viria a falecer ao 29.º mês após o diagnóstico, antes de realizar TAC torácica para esclarecimento das lesões reveladas.

### Discussão

O hemangioendotelioma epitelióide foi descrito pela primeira vez no pulmão sob a designação de tumor bronquíolo-alveolar intravascular (IVBAT) por Dail e Liebow, em 1975, e a sua origem vascular foi reconhecida em 1979 por Bryan Corin em microscopia electrónica, retirando-o assim do grupo das neoplasias de origem indeterminada. Em 1982, Sharon Weiss e Enzinger propuseram o termo hemangioendotelioma epitelióide para este tumor, com agressividade clínica entre o hemangioma e o angiossarcoma e, progressivamente, foi descrito em localizações orgânicas e estruturas, de forma isolada ou múltipla<sup>1,12-14</sup>.

Os tumores vasculares da pleura são raros. Em 2000, Zang *et al* indicavam 31 casos descritos na literatura, dos quais apenas 7 haviam sido classificados como hemangioendoteliomas epitelióides. Em 2005, estavam descritos mais 4 casos de hemangioendotelioma epitelióide da pleura por Crotty *et al*<sup>5,15-17</sup>.

O HEE de origem pleural assume características epidemiológicas e clínicas diferentes das observadas em outras localizações. Assim, quando referido ao fígado ou ao pulmão, atinge com maior frequência mulheres jovens ou de meia-idade e, apesar de serem quase sempre multifocais, têm bom prognóstico, com sobrevida estimada em 43% aos 5 anos. Quando a sua origem é pleural, atinge sobretudo homens idosos, e a sobrevida é de alguns meses após o diagnóstico. Este comportamento agressivo, semelhante ao do angiossarcoma, levou Zhang *et al* a recomendar avaliação histológica cuidadosa para estabelecer o diagnóstico diferencial entre as duas entidades. O segundo caracteriza-se pela presença de espaços vasculares limitados por células grandes com atipia nuclear marcada, raramente presentes no hemangioma epitelióide que cresce de forma lenta, com padrão epitelióide, à custa de células com citoplasma claro, amplo e com lumina, em estroma conjuntivo laxo e mixóide que, progressivamente, se densifica com deposição de colagénio e atrofia das células claras, sugerindo involução neoplásica, mas mantendo potencial proliferativo celular<sup>18-20</sup>.

O comportamento indolente do HEE, observado em outros órgãos, consideram os mesmos autores, não está demonstrado para a pleura, o que se pode dever a deficiente caracterização histológica e imagio-

**O HEE de origem pleural assume características epidemiológicas e clínicas diferentes das observadas em outras localizações**

lógica, a dificuldade de excisão do tumor pelo seu desenvolvimento difuso ou a amostragem inadequada nas biópsias efectuadas na pleura<sup>5,15</sup>.

No caso apresentado de uma doente de 52 anos, o traumatismo toraco-abdominal, antecedendo o diagnóstico da neoplasia da pleura e a cirrose hepática de etiologia etílica, podem ser considerados factores de risco para o aparecimento de um hemangioendotelioma epitelióide. Estão descritos casos de associação entre HEE do fígado e cirrose biliar primária (2 casos) e HEE do fígado e cirrose hepática por hepatite C crónica. A concomitância entre cirrose hepática e tumores vasculares malignos está descrita também em casos de exposição a cloreto de vinil e outros tóxicos externos. Embora a exposição continuada a etanol e as alterações estruturais e funcionais do fígado com cirrose não estejam descritos como factores precipitantes de tumores vasculares, ficam questionáveis neste caso<sup>21</sup>.

O HEE da pleura é diagnosticado habitualmente em fase sintomática, sendo mais habituais as queixas de toracalgia e/ou dispneia. Na maioria dos casos existe derrame pleural e os exames imagiológicos revelam espessamento ou formações nodulares da pleura. Há no entanto casos descritos de revelação poliostótica com envolvimento da pleura<sup>4,22-24</sup>.

A citologia do líquido pleural não revela habitualmente a presença de células neoplásicas e a biópsia pleural é necessária para o diagnóstico. Na quase totalidade dos casos descritos houve necessidade de biópsia pleural sob visão directa, e a pleura apresentava áreas extensas de película esbranquiçada, densa e aderente aos planos subjacentes<sup>5,8,15</sup>.

No caso presente, aquando do diagnóstico, os exames imagiológicos não mostravam outras alterações para além do derrame pleural. Exames imagiológicos seriadas só viriam a apresentar espessamento pleural ao 26.º mês e o nódulo relacionado com a pleura, ao, 28.º mês, após o diagnóstico histológico (1 mês antes do falecimento da doente). A toraco-videscopia mostrou área limitada, de intensa neovascularização, por altura do diagnóstico, de difícil caracterização nos exames seguintes.

Nos casos descritos na literatura, a sobrevivência é de alguns meses após o diagnóstico (1 a 19 meses na série de Crotty *et al*), sobretudo nos casos em que não é possível a ressecção cirúrgica do tumor. Tais factos parecem indicar que no caso apresentado o diagnóstico foi precoce, sendo a queda o factor precipitante para o desenvolvimento do derrame pleural e, quando houve visualização da lesão nodular, a neoplasia estava num estágio avançado de mau prognóstico, com falecimento imediato<sup>5</sup>.

Considera-se que o tratamento de eleição do HEE da pleura é a ressecção tumoral. Na maioria dos casos, este procedimento não é possível, pelo que se opta muitas vezes pela descorticação paliativa. Não está provado benefício da radioterapia ou de qualquer esquema de quimioterapia. A caracterização morfológica correcta é indispensável para orientação da terapêutica, ainda baseada em estudos da década de 90<sup>25-27</sup>.

A ressecção cirúrgica poderia ter sido ponderada neste caso clínico. Porém, a escassez de dados na literatura médica sobre o tratamento do hemangioendotelioma epitelióide da pleura, as alterações imagiológicas sucessivas sem significado conclusivo e o apareci-

---

***A biópsia pleural é necessária para o diagnóstico***

---

***O tratamento de eleição do HEE da pleura é a ressecção tumoral***

---

***Não está provado benefício da radioterapia ou de qualquer esquema de quimioterapia***

mento do nódulo com localização diferente das lesões inicialmente descritas e documentado muito pouco tempo antes do falecimento da doente, traduzindo envolvimento pleural extenso, não permitiram programação cirúrgica adequada. Dois meses antes desta última TAC, não se evidenciaram metástases ou outras localizações tumorais.

### Conclusão

O hemangioendotelioma epitelióide da pleura é uma entidade rara, habitualmente diagnosticada em fase sintomática e cujo envolvimento difuso da pleura impede, na maioria dos casos, abordagem cirúrgica com intuito curativo. Este facto contribui para a escassa sobrevida apresentada por estes doentes, ao contrário dos HEE de outros órgãos.

No caso apresentado, a sobrevida foi a mais longa dos casos descritos na literatura: vinte e nove meses após o diagnóstico. Este facto está aparentemente relacionado com o diagnóstico mais precoce, possibilitado pela intercorrência traumática.

### Bibliografia

1. Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink H, Harris C. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart Pathology & Genetics. WHO, IARC Press, Lyon 2004.
2. Lauffer J, Zimmermann A, Krahenbuhl L, Triller J, Baer H. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a rare hepatic tumor. *Cancer* 1996; 1(78):2318-2327.
3. Fagen K, Silverman ED, Cole RL. Detection of a pulmonary epithelioid hemangioendothelioma by FDG PET scan. *Clin Nucl Med* 2004; 29(11):758-759.
4. Endo T, Su CC, Numagami Y, Shirane R. Malignant intracranial epithelioid hemangioendothelioma presumably originating from the lung – case report. *J Neuro-Oncology* 2004; 67(3):337-343.
5. Crotty E, McAdams H, Erasmus J, Sporn T, Roggli V. Epithelioid hemangioendothelioma of the pleura – clinical and radiological features. *AJR* 2000; 175:1545-1549.
6. Massera F, Delfani R, Rocco G, Antonelli P, Donghi M, Robustellini M. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma mimicking bronchogenic carcinoma. *J Cardiovasc Surg* 2004; 45(4):397-398.
7. Jang K, Jin G, Lee Y, Lee H, kang M, Choi H, Chung M. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma – a tumor presented as a single cavitary mass. *Journal of Korean Medical Science* 2003; 18(4):599-603.
8. Diaz R, Segura A, Calderero V, Cervera I, Aparício J, Jorda M, Pellin L. Central nervous system metastases of a pulmonary epithelioid haemangioendothelioma. *Eur Resp J* 2004; 23(3):483-486.
9. Chartier A, Barbier C, Thumerelle C, Santos C, Desfachelles A, Devisme L, Deschildre A. Hypertrophic pulmonary osteo-arthropathy revealed by a pulmonary epithelioid hemangioendothelioma in a 15-year-old girl. *Arch Ped* 2003; 10(7):626-628.
10. Hristova E, Krishnamurthy S, Ro J, Ayala A. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with prominent signet ring features mimicking metastatic adenocarcinoma. *Annals Diag Pathol* 2003; 7(3):160-164.
11. Joomaye Z, Lecam-savin C, Tabardel-Maurizot M, Dambrom P, Ramdani M, Gislou J, Duhamel O. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma – a tumor with an atypical course not to be unrecognized. *Rev Med Int* 2001; 22(9): 889-890.
12. Mhoyan A, Weidner N, Shabaik A. Epithelioid hemangioendothelioma of the lung diagnosed by transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration – a case report. *Acta Cytologica* 2004; 48(4):555-559.
13. Cronin P, Arenberg D. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma – an unusual case and review of the literature. *Chest* 2004; 125(2):789-793.
14. Mukundan G, Urban B, Askin F, Fishman E. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma - atypical radiologic findings of a rare tumor with pathologic correlation. *Journal Computer Assisted Tomography* 2000; 24(5):719-720.
15. Zhang P, Livolsi V, Brooks J. Malignant epithelioid vascular tumors of the pleura – report of a series and literature review. *Human Pathology* 2000; 31(1):29-34.
16. Takahashi K, Nishimura M. A unique collision of an epithelioid hemangioendothelioma and bronchioloalveolar carcinoma in a 54-year-old Japanese woman. *Jap J Thorac & Cardiovasc Surg* 2003; 51(7):311-313.

17. Machida E, Honda T, Kurai M, Yamada T, Haniuda M, Amano J. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma coexistent with pulmonary metastasis of thyroid cancer. *Int Med* 2001; 40(8):772-774.
18. Nind N, Attanoos R, Gibbs A. Unusual intraparenchymal growth patterns of malignant pleural mesothelioma. *Histopathology* 2003; 42(2):150-155.
19. Lin B, Colby T, Gowen A, Hammar S, Mertens R, Churg A, Battifora H. Malignant vascular tumors of the serous membranes mimicking mesothelioma – a report of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(12):1431-1439.
20. Bevelacqua F, Valensi Q, Hulnick D. Epithelioid hemangioendothelioma – a rare tumour with variable prognosis as a pleural effusion. *Chest* 1993; 3:665-302.
21. Makhoul H, Ishak K, Goodman Z. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver – a clinicopathological study of 137 cases. *Cancer* 1999; 85:562-582.
22. Paciocco G, Caterino U, D'Auria D. Epithelioid hemangioendothelioma of the lung – a high malignancy case. *Monaldi Archives for Chest Disease* 1999; 54(3):231-233.
23. Dechambre S, Coche E, Roisin P, Van Eeckhout P, D'Odemont J. Epithelioid hemangioendothelioma with solitary bone location associated to multiple lung and liver lesions – a case report. *Acta Radiologica* 1999; 40(2):217-219.
24. Kitaichi M, Nagai S, Nishimura K, Itoh H, Asamoto H, Izumi T, Dail D. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Resp J* 1998; 12(1):89-96.
25. Pinet C, Magnan A, Garbe L, Payan M, Vervloet D. Aggressive form of pleural epithelioid hemangioendothelioma – complete response after chemotherapy. *Eur Respir J* 1999; 14(1):237-238.
26. Lantuejoul S, Esvant H, Brambilla C, Brambilla E. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (or IV-BAT) – report of a case of exclusively myxoid form. *Annales de Pathologie* 1997; 17(2):120-122.
27. Corrin B, Dewar A, Simpson C. Epithelioid hemangioendothelioma of the lung. *Ultrastructural Pathology* 1996; 20(4):345-347.