O desafio do manejo terapêutico do hemangioendotelioma epitelióide pleural primário: relato de caso

Challenge of therapeutic management of primary pleural epithelioid hemangioendothelioma: case report

Marina de Matos Pereira do Amaral¹ , Augusto Santos Silveira Madureira¹ , Bruno Azevedo² , Rivadávio Fernandes Batista de Amorim³

RESUMO

O Hemangioendotelioma epitelióide (HE) é um tumor maligno raro de origem endotelial vascular que pode atingir vários tecidos. Dentre as apresentações clínicas, o HE pleural primário (HEPP) é um subtipo pouco relatado com comportamento agressivo e imprevisível, mau prognóstico e baixa sobrevida. Relatamos um caso de HEPP em um homem de 51 anos, com queixa de dor torácica e abdominal, dispneia e perda de peso. Radiologicamente, apresentou derrame pleural. A histopatologia e a imuno-histoquímica confirmaram o diagnóstico de HEPP. Após cinco ciclos de quimioterapia com carboplatina e paclitaxel, a doença se manteve estável e o paciente com sintomas melhorados, porém, permaneceu vivo por 10 meses desde o diagnóstico inicial. Por se tratar de uma patologia rara, com escassez de dados terapêuticos e científicos, torna-se necessário o melhor entendimento de seu comportamento biológico e o desenvolvimento de maiores estudos futuros que contribuam com manejos terapêuticos efetivos para melhora da sobrevida do paciente.

Palavras-chave: Epitelióide; Hemangioendotelioma; Pleura; Tórax.

ABSTRACT

Epithelioid hemangioendothelioma (EH) is a rare malignant tumor of vascular endothelial origin that can affect several tissues. Among its various possible clinical presentations, primary pleural EH (PPEH) is a rarely reported subtype with aggressive, unpredictable behavior, poor prognosis, and low survival. We report a case of PPEH in a 51-year-old male who presented with chest and abdominal pain, shortness of breath, and weight loss. The diagnosis of PPEH was confirmed by histopathology and immunohistochemistry. After five cycles of chemotherapy with carboplatin and paclitaxel, the patient achieved improvement of symptoms with stable disease, however, he remained alive for 10 months after diagnosis. Given the rarity of PPEH, there is little data to guide its management. Further studies are needed to develop effective therapeutic strategies and improve patient survival.

Keywords: Epithelioid; Hemangioendothelioma; Pleura; Thorax.

1. Pós-graduandos do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília (DF), Brasil.
2. Médico residente em patologia do Departamento de Patologia, (UnB), Brasília (DF), Brasil.
3. Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, (UnB), Brasília (DF), Brasil.

✉ Marina de Matos Pereira do Amaral. Universidade de Brasília. Faculdade de Medicina. Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte. CEP: 70910-900. Brasília (DF), Brasil. marina.mpa@hotmail.com | Recebido: 16/12/2018 | Aprovado: 10/07/2019

INTRODUÇÃO

O hemangioendotelioma epitelióide (HE) é um tumor vascular raro, com origem nas células endoteliais e grau de malignidade baixo a intermediário^{1,2}. Possui crescimento lento, sobrevida longa e pode ocorrer em qualquer tecido com vasos sanguíneos, mais raramente na pleura^{2,3}. É mais frequente em mulheres jovens e de meia idade e a maioria permanece assintomática até o diagnóstico². A epidemiologia e a fisiopatologia são pouco conhecidas devido a sua baixa incidência^{4,5}.

Dentre as apresentações clínicas, o HE pleural primário (HEPP) é um subtipo pouco descrito na literatura, pois, geralmente é consequência de doenças em outros órgãos^{1,4}. Possui comportamento agressivo com rápido crescimento, potencial metastático e curta sobrevida, meses após o diagnóstico, sendo mais frequente em homens de mais idade geralmente sintomáticos^{2,3}. Não existem sintomas específicos, mas dor torácica, tosse, dispneia e perda de peso são comumente relatados^{1,4}. O prognóstico é imprevisível, mas usualmente é menos favorável que o de outros subtipos^{5,6}. Não há um tratamento estabelecido, podendo ser cirúrgico, com quimioterapia e radioterapia, porém, com baixa resposta terapêutica⁷. Por se tratar de uma patologia rara, com escassez de dados terapêuticos e científicos, torna-se necessário o relato de caso com o intuito de complementar a literatura e contribuir para estudos futuros. Assim, o objetivo do presente trabalho é relatar o caso de um paciente com doença metastática que apresentou inicialmente boa resposta clínica à quimioterapia.

RELATO DE CASO

Paciente de 51 anos, do sexo masculino, leucoderma, buscou atendimento com queixa de dor torácica e abdominal intensa e progressiva à direita, com evolução há três meses. Segundo o relato, a dor estava associada à dispneia ao repouso e perda ponderal de 15 kg no período. A história médica pregressa inclui hipertensão arterial sistêmica há 15 anos tratada com losartana e nefrolitíase de repetição. História ocupacional de exposição à asbesto e sílica intermitente durante os últimos 20 anos. Negou histórico de tabagismo. Afirmou apenas um caso de câncer de próstata em tio.

Ao exame clínico, observamos redução da expansão torácica à direita, macicez à percussão sobre a base pulmonar, dor importante à palpação das costelas inferiores e da região subcostal direita, murmúrio vesicular ausente em base direita e diminuído em ápice direito.

Uma radiografia de tórax prévia mostrou sinais de atelectasia parcial do lobo inferior do pulmão direito e atelectasias laminares no lobo pulmonar médio (Figura 1). Internamos o paciente para investigação e controle algico.

Figura 1: Radiografia de tórax pósterio-anterior evidenciando atelectasia parcial do lobo pulmonar inferior direito.

Destarte, solicitamos exame de tomografia computadorizada (TC) de tórax que demonstrou pequeno derrame pleural loculado à direita associado a espessamento fissural, irregularidade, realce pleural e atelectasias difusas (Figura 2). Diante da suspeita de neoplasia de pulmão ou mesotelioma, indicamos pleuroscopia. Visualizamos presença de moderado derrame pleural de aspecto seroso e grande quantidade de lesões pardacentas difusas por toda pleura parietal com aspecto de implante neoplásico. Em especial, observamos lesão nodular sólida em lobo pulmonar inferior, com presença de aderências em pleura visceral. Perante tais achados, procedemos a realização de biópsia pleural e pulmonar.

Figura 2: Cortes axiais de tomografia computadorizada de tórax com contraste, em janela pulmonar (A e B) e janela mediastinal (C e D), evidenciando irregularidade e realce pleural, associado a derrame pleural à direita, espessamento fissural e atelectasias.

Os cortes histopatológicos da biópsia mostraram lesão hipercelular, composta por arranjo celular coeso, disposto de forma sólida, com celularidade levemente atípica, epitelióide, citoplasma eosinofílico, núcleo hiper cromático e rechaçado para a periferia. (Figura 3).

Figura 3: Cortes histopatológicos: A) vista panorâmica da pleura com tecido fibro-conjuntivo vascularizado. B) e C) em maior aumento, lesão hipercelular, arranjo celular coeso e de forma sólida, com células epitelióides atípicas, citoplasma eosinofílico e núcleos discretamente aumentados e hiper cromáticos na periferia, nucléolos inconspícuos. D) área de descamação do tumor.

O estudo imuno-histoquímico foi positivo para os marcadores vasculares, CD 34 e CD 31, e negativo para os marcadores de mesotelioma, calretinina, citoqueratina 5/6 e Tumor de Wilms 1 (TW1). Com base nas características histopatológicas e imuno-histoquímica, estabelecemos o diagnóstico de HEPP.

Realizamos também tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (TEP/TC) para avaliação da extensão da doença, que evidenciou aumento da atividade metabólica em linfonodo cervical subcentimétrico no nível IV direito, SUVmax (*Maximum standardized uptake value*): 2,7. Observamos, ainda, espessamento pleural direito irregular, acentuadamente hipermetabólico (SUVmax: 10,1) associado a pequeno derrame pleural, e focos de discreto espessamento pleural esquerdo com aumento do metabolismo glicolítico, SUVmax: 4,1. Aumento da atividade metabólica em linfonodos subcentimétrico no introito cervicotorácico, paratraqueais superiores e inferiores direitos, subcarinal, hilares pulmonares bilaterais e retrocral também estavam presentes, SUVmax: 4,8 (Figura 4).

Figura 4: Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (TEP/TC) evidenciando aumento da atividade metabólica em linfonodos e espessamento pleural hipermetabólico.

O paciente possuía necessidade de doses elevadas de analgésicos para controle algico, fazendo uso de 900 mg q8h gabapentina, 30 mg q8h metadona, 1000 mg q6h dipirona, 8 mg q24h dexametasona

e 50 mg q24h amitriptilina. Com isso, iniciamos o tratamento quimioterápico com carboplatina e paclitaxel, visto que não apresentava tumor ressecável.

Após cinco ciclos de quimioterapia a doença se manteve estável e o paciente com sintomas melhorados, mas permaneceu vivo por 10 meses desde o diagnóstico inicial.

DISCUSSÃO

O HE foi primeiramente descrito por Dail e Liebow como tumor broncoalveolar intravascular, em 1975^{6,8}. Sua natureza vascular foi identificada quatro anos depois por Bryan Corin, em 1979, com uso de microscopia eletrônica⁷. Já em 1982, Weiss e Enzinger sugeriram o termo hemangioendotelioma epitelióide, com curso clínico entre o hemangioma e o angiossarcoma⁷.

Exposição à asbestos pode ser fator de predisposição e alguns dos indicadores de seu mau prognóstico incluem presença de sintomas respiratórios, disseminação linfática, metastização hepática ou ganglionar, derrame pleural, anemia, hemorragia alveolar, pleurite fibrosa com proliferação extrapleural de células tumorais e adenopatias periféricas^{3,6,9-11}.

Além de exames clínicos, o diagnóstico é dado por meio de imagens radiológicas, microscopia eletrônica, citologia do líquido pleural, exames histopatológico e imunohistoquímico^{5,6}.

Os aspectos radiológicos são inespecíficos, tais como a presença de derrame pleural, espessamento, formações nodulares pleurais e perda de volume no hemitórax afetado, e podem ser confundidos com outras neoplasias^{1,10}.

Uma interpretação equivocada nas imagens pode levar a um diagnóstico diferencial que inclui mesotelioma, melanoma, tumores neuroendócrinos, carcinomas de células renais, carcinoma metastático do pulmão, sarcomas como angiossarcoma ou Kaposi, hiperplasia angioliñoide, doença de Kimura, tuberculose, granuloma pseudopirgênico, adenocarcinoma pulmonar primário^{5,13,15}.

Muitas vezes, a citologia do líquido pleural é inconclusiva, por isso, a histopatologia e a imunohistoquímica são os exames de escolha para classificação do tumor e determinação da sua origem, respectivamente⁵. Histopatologicamente, o HE

tem um aspecto variado descrito na literatura, sendo seu padrão mais usual composto por proliferação de células com aspecto epitelióide, canais vasculares focais e baixa atividade mitótica embutidos em um estroma mixóide colagenoso³. Alternativamente, pode ter uma aparência papilar, ou ter um padrão de crescimento bifásico¹². O aspecto é tipicamente superposto por uma matriz mixóide ou hialina¹². Vacúolos intracitoplasmáticos são frequentemente vistos, ocasionalmente com eritrócitos em estroma fibromixóide¹². As células e seus núcleos são redondos ou ovais¹³. Variantes epitelioides e polimórficas, atípicas ou presença de mais de uma mitose em 10 campos estão relacionadas ao mau prognóstico⁵. No nosso caso, visualizamos infiltração por células plasmocitóides atípicas que geraram a hipótese diagnóstica de tumor plasmocitário, porém, o achado não era compatível com o quadro clínico, sendo necessário complementar a avaliação com o estudo imunohistoquímico.

A imunohistoquímica diferencia o HE de outros tipos de tumores, como o mesotelioma¹⁰. Há positividade para marcadores vasculares endoteliais, como Fator VIII, BNH9, CD31, CD34, FLI-1, UEA-1, ERG e para o marcador mesenquimático vimentina^{2,4,10,14,16}. A negatividade para os marcadores mesoteliais citoqueratina e calretinina exclui tumores de origem epitelial, como mesotelioma ou carcinoma^{4,8,14}. Tendo em vista a negatividade para os marcadores mesoteliais no presente relato, afastamos a possibilidade de tumores de origem epitelial. Ademais, os aspectos imunohistoquímicos eram característicos de HEPP.

Além destes exames, realizamos tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (TEP/TC) para avaliação da extensão da doença e da possibilidade de tratamento cirúrgico. Diante dos achados, a doença foi considerada irresssecável e sem possibilidade de tratamento curativo, conferindo um pior prognóstico.

Alterações genéticas foram encontradas e relatadas. Genes de fusão denominados de WWTR1-CAMTA1 e YAP1-TFE3, derivados de translocações, foram detectados pela hibridização por fluorescência *in situ* (FISH) e pela reação em cadeia da polimerase (PCR), elementos modernos e com alto valor diagnóstico, especialmente em casos mais complicados¹⁶.

As translocações parecem ser eventos causais precoces na oncogênese do HE e iniciam um novo programa de transcrição em células endoteliais¹⁶.

O WWTR1 é altamente expresso em células endoteliais, enquanto o CAMTA1 foi proposto como um oncogene sob o controle do WWTR1. Já a fusão YAP1-TFE3 foi encontrada em poucos casos¹⁶.

Estas fusões gênicas não foram identificadas em outras neoplasias, em particular outros tumores vasculares epitelióides, porém, ainda é incerto se eles são exclusivos desta¹⁶.

Devido à raridade da neoplasia e à escassez de dados clínicos relevantes, não existe tratamento estabelecido, sendo a caracterização morfológica e imuno-histoquímica indispensável na orientação da terapêutica^{4,7}. A ressecção cirúrgica tem sido eleita como tratamento e está indicada em casos de lesões ressecáveis⁶. A presença de aderência firme ao pulmão, parede torácica ou diafragma contraindica a cirurgia⁹. No nosso caso, o tumor não era ressecável e o tratamento de escolha foi quimioterápico, com carboplatina e paclitaxel, o que proporcionou melhor qualidade de vida e controle dos sintomas, com redução do uso de analgésicos e melhor estado geral. Até o momento deste relato, o paciente continua vivo seis meses após o diagnóstico inicial.

Uma variedade de condutas com ciclos de quimioterapia, incluindo carboplatina, etoposido, paclitaxel, bevacizumabe, gencitabina, doxorubicina e interferon, foram testadas com benefícios limitados ou inexistentes^{8,17}. Existem relatos de remissão espontânea anos após o diagnóstico e resposta completa após seis ciclos de quimioterapia com carboplatina e etoposido⁶.

A radioterapia pode ser eleita no tratamento paliativo de casos raros com envolvimento ósseo e quimioterapia com baixa resposta⁹. Segundo relatos, não tratar assintomáticos é uma opção relevante e o tratamento sistêmico e pleurodese paliativa em casos inoperáveis com melhor condição geral e função do órgão, pode prolongar a sobrevida^{5,14}.

CONCLUSÃO

Nosso relato traz achados que corroboram o mau prognóstico do HEPP, evidenciando que o

tratamento sistêmico com quimioterapia pode ser importante no controle sintomático da doença e, consequentemente, no aumento da sobrevida. Desta forma, acrescenta mais informações na literatura e reforça a necessidade de registros de casos de patologias raras, nas quais ainda não é possível realizar estudos de melhor qualidade metodológica.

Ressaltamos que o aprimoramento no conhecimento genético e terapias alvo dirigidas podem ser uma nova perspectiva terapêutica para elucidação etiológica das doenças oncológicas.

REFERÊNCIAS

1. Vitório PK, Coletta EM, Morrone N, Lima CH, Costa GJ, Inoue D, et al. Pleural epithelioid hemangioendothelioma. *J Bras Pneumol*. 2004;30:60–65.
2. Martinez D, Iturbe J, Buzeki R, Caffaratti F. Hemangioendotelioma epitelióide de pleura. Presentación de un caso con hemotórax. *Rev Arg Med Resp*. 2008;8:73–76.
3. Reade CA, Ganti AK, Kessinger A. Clinicopathologic characteristics of primary pleural epithelioid hemangioendothelioma. *Oncol Rev*. 2010;4:219–222.
4. Fan Y, Wang F, Li S, Ye C, Ying Y, Mao H. Pleural Epithelioid Hemangioendothelioma: A Case Report and Literature Review. *J Natl Med Assoc*. 2016;108:124–129.
5. Medina DM, PérezVargas JCS, DerAbraín NT, Fernández AM, Bonastre TT, Porcel JM. Pleural epithelioid hemangioendothelioma in an elderly patient. A case report and review of the literature. *Lung Cancer*. 2011;73:116–119.
6. Reis M, Tavares A, Ferreira L, Carvalho L. Hemangioendotelioma epitelióide: um tumor raro com apresentação atípica. *Galicia Clin*. 2016;77:22–24.
7. Oliveira A, Carvalho L. Hemangioendotelioma epitelióide da pleura: Sobrevida de 29 meses. *Rev Port Pneumol*. 2006;12:455–461.
8. Kanemura S, Kuribayashi K, Moriya Y, Shimizu S, Tsujimura T, Nakano T. Pemetrexed for epithelioid haemangioendothelioma of the pleura. *Respirol Case Reports*. 2016;4:6–8.
9. Yu L, Gu T, Xiu Z, Shi E, Zhao X. Primary pleural epithelioid hemangioendothelioma compressing the myocardium. *J Card Surg*. 2013;28:262–270.
10. Ferreira L, San-José E, Suárez-Antelo J, Abdulkader I, Martínez-de-Alegría A, González-Barcala FJ, et al. Spontaneous bilateral haemothorax as presentation of primary pleural epithelioid haemangioendothelioma. *The Clin Resp J*. 2016;1–7.
11. André S, Valente C, Paiva B, Pêgo A, Carvalho L, Luís AS. Hemangioendotelioma epitelióide da pleura - Uma apresentação rara a propósito de um caso clínico. *Rev Port Pneumol*. 2010;16:477–482.

12. Mucientes P, Gomez-Arellano L, Rao N. Malignant pleuropulmonary epithelioid hemangioendothelioma - Unusual presentation of an aggressive angiogenic neoplasm. *Pathol Res Pract*. 2014;210:613-618.
13. Kim EA, Lele SM, Lackner RP. Primary pleural epithelioid hemangioendothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:301-302.
14. Lee YJ, Chung MJ, Jeong KC, Hahn CH, Hong KP, Kim YJ, et al. Pleural Epithelioid hemangioendothelioma. *Yonsei Med J*. 2008;49:1036-1040.
15. Sayah M, VandenBussche C, Maleki Z. Epithelioid Hemangioendothelioma in Pleural Effusion. *Diagn Cytopathol*. 1983;43:751-755.
16. Flucke U, Vogels R, Somerhausen N, Creytens D, Riedl R, van Gorp J, et al. Epithelioid Hemangioendothelioma: Clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of 39 cases. *Diagn Pathol*. 2014;9:1-12.
17. Bansal A., Chawla M., Cohen PJ, Kwon, JS. Pleural Epithelioid Hemangioendothelioma. *Lung*. 2012;190:469-470.