

Hidropneumotórax espontâneo: manifestação inicial rara do mesotelioma pleural

Spontaneous hydropneumothorax: a rare presentation of pleural mesothelioma

Eurico Oliveira, Lénea Porto, Paula Manuel, Paulo Batista, Ana Campos, Simões Torres, João Alexandre, Pedro Henriques

Resumo

O mesotelioma maligno é uma neoplasia invariavelmente fatal de células mesoteliais pleurais, peritoneais, pericárdicas ou da túnica vaginalis. Estima-se que representem menos de 1% de todas as neoplasias e a sua incidência tem vindo a aumentar nos últimos anos. A apresentação clínica mais frequente é a dor torácica associada a dispneia e derrame pleural recidivante, de difícil resolução. Os autores apresentam um caso clínico de um homem de 80 anos com um hidropneumotórax, cuja investigação culminou com o diagnóstico de mesotelioma maligno.

Palavras chave: Hidropneumotórax, pleura, mesotelioma, asbestose, amianto.

Abstract

Malignant mesothelioma is an invariable lethal neoplasia that arises from mesothelial cells from pleura, peritoneum, and pericardium or tunica vaginalis. It represents less than 1% of all tumors and its incidence is rising in the recent years. The typical clinical presentation is thoracic pain, dyspnea and recurrent pleural effusion. The authors present a clinical case of an 80 year-old man with a hydropneumothorax, which etiologic investigation culminated with the diagnosis of malignant mesothelioma.

Key words: Hydropneumothorax, pleura, mesothelioma, asbestosis, asbestos.

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam um caso de um doente do sexo masculino, de 80 anos de idade, reformado, antigo trabalhador da construção civil, sem hábitos tabágicos, enviado ao serviço de urgência do nosso hospital pelo seu médico de família, por alteração na auscultação pulmonar verificada numa consulta de rotina.

O doente apresentava antecedentes de hipertensão arterial (HTA), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e dislipidemia mista. Era seguido em consulta de Cardiologia, tendo sido submetido a duas toracocenteses evacuadoras no contexto de derrame pleural direito de difícil resolução, uma há cerca de 2 anos e outra há cerca de 6 meses, que decorreram sem complicações, nomeadamente sem formação de pneumotórax iatrogénico, devidamente comprovada em radiogramas de controlo normais, realizados após as abordagens do espaço pleural.

Estava medicado habitualmente com ácido acetil-salicílico 150 mg por dia, espironolactona 25 mg por dia, sinvastatina 20 mg/dia, carvedilol 12,5 mg/dia e valsartan 160 mg/dia.

Ao exame objectivo na admissão estava vigil e orientado; eupneico, apresentava pele e mucosas coradas e hidratadas. Apresentava auscultação cardíaca normal e auscultação pulmonar com diminuição do murmúrio vesicular nos 2/3 inferiores no campo pulmonar direito. Não apresentava edemas periféricos ou adenopatias nos locais de eleição.

Fez análises à entrada que não mostraram alterações significativas (*Quadro I*).

Fez electrocardiograma que revelou ritmo compatível com fibrilhação auricular (de novo) e alterações inespecíficas do segmento ST.

Fez radiograma de tórax póstero-anterior que revelou volumoso hidropneumotórax à direita (*Fig. 1*). Na gasimetria arterial a ar ambiente apresentava pH 7,45, pO₂ 64 mmHg, pCO₂ 38 mmHg, HCO₃ 26,7 mmol/L e SatO₂ 93%.

Foi colocado dreno torácico, com melhoria do quadro clínico e melhoria radiológica, e o doente foi internado para estudo etiológico do hidropneumotórax.

Realizou TC torácica que revelou múltiplas formações nodulares pleurais à direita, quer na pleura

Hospital de São Teotónio – Viseu
Recebido para publicação a 22.10.09
Aceite para publicação a 15.05.10

QUADRO I

Das análises á entrada não se verificavam alterações relevantes

Leucócitos	10,7 x10 ⁹ /L
Neutrófilos	47,4 %
Linfócitos	44,4 %
Monócitos	6,7 %
Eosinófilos	1,1 %
Basófilos	0,4 %
Eritrócitos	3,88 x10 ¹² /L
Hemoglobina	11,5 g/dL
Hematócrito	34,7 %
Volume Globular Médio	89,2 fL
Hemoglobina Corpuscular Média	29,7 pg
Tempo de Protrombina	12,4 segundos
Protrombinémia	92 %
INR	1,05
Sódio	140 mmol/L
Potássio	4,8 mmol/L
Cloro	102 mmol/L
Glicose	118 mg/dL
Ureia	38 mg/dL
Creatinina	1,0 mg/dL
GGT	29,0 UI/L
GPT	35 UI/L
GOT	25 UI/L
LDH	251 UI/L
Proteína C Reactiva Ultrassensível	4,65 mg/dL

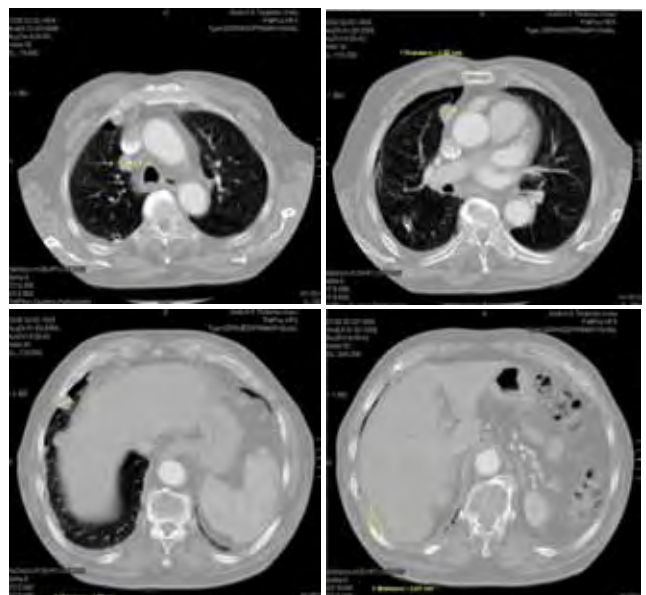
parietal, quer na pleura visceral, com dimensões variáveis até aos 2,8 cm de diâmetro, compatíveis com lesões metastáticas. Sem alterações do parênquima pulmonar ou do mediastino (Fig. 2).

Apesar da melhoria clínica e radiológica o doente mantinha fuga aérea apesar do dreno torácico em aspiração activa. Após discussão do caso do doente, foi decidido envia-lo para realização de toracoscopia cirúrgica e biopsia dos nódulos pleurais em Cirurgia Torácica. Foi realizada minitoracotomia postero-lateral direita com introdução de videotoracoscópio,



Radiograma de Tórax pósterio-anterior revelando volumoso hidropneumotórax à direita.

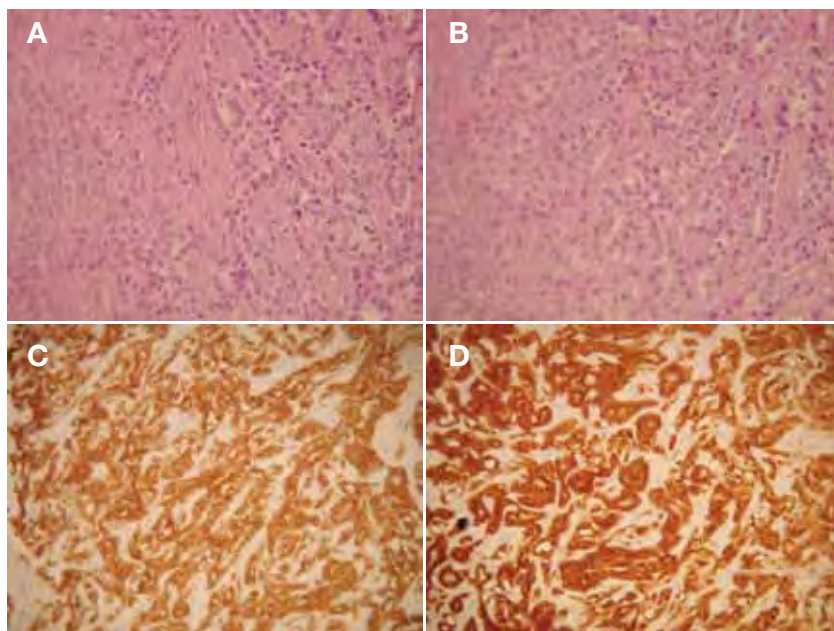
FIG. 1



TC-torácica revelando múltiplas formações nodulares pleurais à direita a maior das quais com 2,8 cm de maior eixo.

FIG. 2

e foram visualizadas múltiplas lesões nodulares da pleura e também pulmonares. Realizou-se biopsia de nódulo pleural que revelou exame morfológico compatível com neoplasia maligna de células grandes, com citoplasma abundantemente eosinofílico e núcleo vesiculoso com nucléolo evidente. O estudo imunohistoquímico revelou intensa e difusa positividade para citoqueratina 7 e calretinina e negatividade



Imagens histológicas: A - Exame morfológico compatível com neoplasia maligna de células grandes, com citoplasma abundantemente eosinofílico e núcleo vesiculoso com nucléolo evidente. Hematoxilina & Eosina. Ampliação 200x. B - Maior ampliação que mostra o pormenor das células com citoplasma eosinofílico, núcleos grandes e nucléolos evidentes. Hematoxilina & Eosina. Ampliação 400x. C - Coloração com citoqueratina 7, que marca de forma positiva o citoplasma das células neoplásicas. Ampliação 200x. D - Coloração com calretinina, que marca de forma positiva o citoplasma e núcleo das células neoplásicas. Ampliação 200x.

FIG. 3

para a citoqueratina 20, TTF-1 e marcadores linfocitários (Fig. 3).

Assim, a morfologia do tumor equacionada com o estudo imunohistoquímico permitiu o diagnóstico de mesotelioma pleural maligno de tipo epitelióide.

O doente iniciou quimioterapia com cisplatina e pemetrexed, tendo até ao momento realizado 2 ciclos. É presentemente seguido em consulta de Pneumologia e Oncologia, com razoável estado geral e sem queixas significativas.

DISCUSSÃO

O mesotelioma pleural é uma neoplasia rara, de evolução insidiosa, que surge das superfícies mesoteliais da pleura, peritoneu, da túnica vaginalis ou do pericárdio. Cerca de 80% dos casos são de origem pleural e em cerca de 70% dos casos há história ambiental bem documentada de exposição ao amianto.

A incidência do mesotelioma pleural tem aumentado cerca de 50% na última década^{1,2} e espera-se que esta continue a aumentar até por volta do ano 2015.

A partir desta altura é previsível uma diminuição da incidência desta doença, como resultado da legislação vigente, que reduz drasticamente a exposição da população ao amianto^{1,3}

Amianto é a designação comercial genérica para um grupo de minerais do grupo dos silicatos, que se encontram em formações rochosas naturais.^{1,3} Trata-se de um material com grande interesse na indústria por apresentar propriedades físico-químicas de grande resistência térmica, largamente utilizado desde há milhares de anos.⁴

Operários que lidam diariamente com fibras de amianto apresentam cerca de 50% de probabilidade de virem a falecer por uma doença neoplásica (nomeadamente por neoplasia pulmonar ou pleural), enquanto o cidadão normal apresenta uma probabilidade de cerca de 18%. Existe um período de latência de aproximadamente 30 a 40 anos entre a exposição a amianto e o desenvolvimento do mesotelioma pleural.⁵ Parece haver uma relação directa entre a intensidade e duração da exposição ambiental com o desenvol-

vimento da doença,⁵ assim como existe uma relação inversa entre exposições mais pesadas e o período de latência até ao surgimento da doença.⁶

Apesar de menos evidente do que para o mesotelioma pulmonar, a exposição ambiental ao amianto parece também ser responsável por substancial número de casos de mesoteliomas peritoneais.⁷

Entre outras possíveis causas para o aparecimento de mesoteliomas pleurais temos a radioterapia supra-diafragmática^{8,9} e oncogenes virais, nomeadamente o poliovírus SV-40, que apresenta potencial oncogénico, por provável inactivação de genes supressores tumorais.^{10,11,12}

Os mesoteliomas pleurais apresentam-se mais frequentemente entre a 5ª e 7ª década de vida. Geralmente há história de dispneia e dor torácica não pleurítica. Em casos mais raros o doente está assintomático e o diagnóstico é suspeitado após constatação de derrame pleural unilateral no radiograma de tórax^{13,14} Ao exame objectivo é comum, para além da abolição do murmúrio vesicular na área do derrame,

maciez unilateral à percussão, massas palpáveis na parede torácica e escoliose em direcção ao lado com a neoplasia.^{13,14,15}

Em relação ao diagnóstico diferencial há que considerar reacções inflamatórias como empiemas crónicos organizados, envolvimento metastático da pleura de tumores primários pulmonares, mamários, gástricos, renais, ováricos ou prostáticos, fibrosarcomas ou histiocitomas fibrosos malignos.¹³

O diagnóstico definitivo pode ocasionalmente ser feito através duma toracocentese diagnóstica ou da biopsia pleural, porém estas frequentemente não permitem uma colheita suficiente de tecido que permita a correcta distinção histológica entre adenocarcinomas pulmonares e mesoteliomas.¹⁶ O exame complementar que melhores resultados apresenta no correcto diagnóstico é a toracoscopia vídeo-assistida (VATS), com 98% de diagnósticos correctos, comparados com 26 e 39% respectivamente da toracocentese diagnóstica e da biopsia pleural, isto num estudo retrospectivo de 17 anos e 188 doentes com mesoteliomas.¹⁷

A broncofibroscopia flexível é de pouco interesse em casos de mesoteliomas, uma vez que lesões endobrônquicas são raras nesta entidade. Em casos seleccionados pode ter interesse na distinção com o adenocarcinoma pulmonar.

O estadiamento do mesotelioma é efectuado imagiologicamente e/ou cirurgicamente. A TC torácica é de grande utilidade em detectar invasão da parede torácica, costelas e estruturas mediastínicas,^{18,19} e a ressonância magnética não apresenta clara vantagem sobre a TC.¹⁸

Ao exame morfológico directo os mesoteliomas são tumores de consistência dura, de cor cinzenta, de crescimento a partir de uma superfície pleural (visceral ou parietal) formando nódulos ou placas. Estruturas adjacentes são envolvidas em estádios precoces da doença e a metastização hematogénea é mais frequente, particularmente para o fígado, pulmão, osso e glândulas supra-renais.²⁰

Histologicamente existem três variedades distintas: epitelióide, sarcomatoide e bifásica.²⁰ Os tumores de tipo epitelióide compreendem cerca de 50-60% de todos os mesoteliomas e apresentam prognóstico mais favorável. Os mesoteliomas sarcomatoides podem mimetizar tumores malignos mesenquimatosos, como por exemplo fibrosarcomas ou leiomiomas, e apresentam pior prognóstico. O tipo bifásico ou misto apresenta características de ambos os anteriores.²⁰

QUADRO II

Principais marcadores imunohistoquímicos usados no diagnóstico diferencial do mesotelioma pleural maligno com o adenocarcinoma pulmonar

Marcador	Adenocarcinoma pulmonar (n=50)	Mesotelioma pleural (n=60)
	Porcentagem de positividade	Porcentagem de positividade
Calretinina	8	100
Citoqueratina 5/6	2	100
WT1	0	93
Trombomodulina	14	77
Mesotelina	38	100
TTF-1	74	0
CEA	88	0
Ber-EP4	100	18
B72.3	84	0
Leu-M1	72	0
EMA	100	93
Vimentina	38	55

Legenda: WT1: *Wilm's tumor 1 gene product*; TTF-1: *thyroid transcription factor 1*; EMA: *epithelial membrane antigen*.

Quadro adaptado de: Ordonez, NG. The Immunohistochemical Diagnosis of Mesothelioma: A Comparative Study of Epithelioid Mesothelioma and Lung Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(8):1031-1051.

Apesar de não haver nenhum marcador que isoladamente tenha suficiente sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de mesotelioma, os estudos de imunohistoquímica são de grande utilidade na diferenciação entre mesoteliomas epitelioides e neoplasias pulmonares primárias.^{21,22} O *Quadro II* resume alguns dos principais marcadores imunohistoquímicos usados no diagnóstico diferencial de mesoteliomas com o adenocarcinoma pulmonar.

Em termos de evolução clínica, os mesoteliomas pleurais apresentam, regra geral, muito mau prognóstico. A sobrevida média varia entre os 4-13 meses para doentes não tratados,²³ e entre os 6-18 meses para doentes submetidos a qualquer tipo de terapêutica^{24,25} Existem vários factores que são preditivos de pior prognóstico à admissão, nomeadamente trombocitose, leucocitose, anemia, febre, idade superior a 65

anos, sexo masculino e tipos sarcomatoide ou misto.²⁶ A morbidade e, em última instância, a mortalidade dos mesoteliomas, são consequência da sua lenta mas inexorável invasão local. Os doentes tipicamente referem dispneia e dor torácica com a proliferação tumoral e obliteração do espaço pleural. Há gradual encapsulamento do pulmão, com efeito de *shunt*, o que leva a fadiga, dispneia de esforço e hipoxemia crónica, muitas vezes refractária à terapêutica com oxigénio suplementar.¹

Por outro lado o crescimento e invasão intratorácica leva frequentemente a compressão de estruturas vizinhas, podendo resultar em disfagia, rouquidão, síndrome de Horner, síndrome da veia cava superior ou compressão do plexo braquial.^{1,2}

CONCLUSÃO

Apresentamos um caso clínico de uma neoplasia considerada rara e que no doente em causa teve uma apresentação invulgar, sob a forma de hidropneumotórax. Segundo a literatura médica actual de língua inglesa, apenas foram descritos anteriormente três casos de mesoteliomas com esta apresentação inicial,²⁷ pelo que o clínico deve estar alertado e incluir o mesotelioma pleural maligno no diagnóstico diferencial do hidropneumotórax. ■

Agradecimento

Os autores agradecem à Dra. Manuela Meruje, do Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar de Coimbra, pela gentil disponibilização das imagens histológicas do doente.

Bibliografia

1. Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 1993; 103:3735.
2. Pisani RJ, Colby TV, Williams DE. Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:1234.
3. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ et al. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005; 92:587.
4. Murray R. Asbestos: a chronology of its origins and health effects. *B J Ind Med* 1990; 47:361-365.
5. Hansen J, de Klerk NH, Musk AW, Hobbs MST. Environmental exposure to crocidolite and mesothelioma. Exposure-response relationships. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:69.
6. Pira E, Pelucchi C, Buffoni L et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. *Br J Cancer* 2005; 92:580.
7. Boffetta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Oncol* 2007; 18:985.
8. Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC et al. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006; 107:108.
9. Teta MJ, Lau E, Scurman BK, Wagner ME. Therapeutic radiation for lymphoma: risk of malignant mesothelioma. *Cancer* 2007; 109:1432.
10. De Luca A, Baldi A, Esposito V et al. The retinoblastoma gene family pRb/p105, p107, pRb2/p130 and simian virus-40 large T-antigen in human mesotheliomas. *Nat Med* 1997; 3:913.
11. McLaren BR, Haenel T, Stevenson S et al. Simian virus (SV) 40 like sequences in cell lines and tumour biopsies from Australian malignant mesotheliomas. *Aust N Z J Med* 2000; 30:450.
12. Carbone M, Pass HI. Evolving aspects of mesothelioma carcinogenesis: SV40 and genetic predisposition. *J Thoracic Oncology* 2006; 1:169.
13. Testa JR, Pass HI, Carbone M. Benign and malignant mesothelioma. In: *Principles and Practice of Oncology*, 6th Ed, 2001;1937.
14. Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 1993; 103:3735.
15. Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: Review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983; 77:321.
16. Bueno R, Reblando J, Glickman J et al. Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2005; 78:1774.
17. Boutin C, Rey F, Gouvernet J et al. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: A prospective study of 188 consecutive patients. *Cancer* 1993; 72:389.
18. Heelan RT, Rusch VW, Begg CB et al. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172:1039.
19. Marom EM, Erasmus JJ, Pass HI, Patz EF Jr. The role of imaging in malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29:26.
20. Gulmez I, Kart L, Buyukoglan H et al. Evaluation of malignant mesothelioma in central Anatolia: a study of 67 cases. *Can Respir J* 2004; 11:287.
21. Attanoos RL, Dojcinov SD, Webb R, Gibbs AR. Anti-mesothelial markers in sarcomatoid mesothelioma and other spindle cell neoplasms. *Histopathology* 2000; 37:224.
22. Lucas DR, Pass HI, Madan SK et al. Sarcomatoid mesothelioma and its histological mimics: a comparative immunohistochemical study. *Histopathology* 2003; 42:270.
23. Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: A review. *J Clin Oncol* 1996; 14:1007.
24. Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 1993; 103:3735.
25. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38:111.
26. Curran D, Sahnoud T et al. Prognostic Factors in Patients with Pleural Mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Experience. *J Clin Oncol* 1998; 16:14.
27. Hasturk S, Hanta Ismail et al. Spontaneous hydropneumothorax: an unusual presentation of malignant pleural mesothelioma. *Turkish Res J* 2002;3 (3):127-129.