

# Mesotelioma Intraparenquimatoso Difuso: Uma Apresentação Rara

## Diffuse Intraparenchymal Mesothelioma: An Atypical Presentation



Ana PAIS<sup>✉</sup>1, Nicole PINTO<sup>1</sup>, João CARDOSO<sup>1</sup>, Manuel FERNANDES<sup>1</sup>, Ana Isabel COUTINHO<sup>1</sup>, Ana Sofia OLIVEIRA<sup>1</sup>, Lurdes CARVALHO<sup>1</sup>, Cristina BÁRBARA<sup>1</sup>

Acta Med Port 2020 Feb;33(2):143-146 • <https://doi.org/10.20344/amp.11406>

### RESUMO

O mesotelioma pleural é uma doença associada à exposição ao amianto. Embora raro, é a principal neoplasia maligna da pleura, sendo o seu diagnóstico difícil e o seu prognóstico reservado. O caso clínico apresentado refere-se a um doente de 62 anos, do género masculino, com história ocupacional de exposição prolongada a amianto e clínica arrastada, com meses de evolução, de dispneia para pequenos esforços e tosse produtiva. Imagiologicamente, apresentava um envolvimento intersticial extenso com marcado espessamento dos septos interlobulares e centrilobulares, associado a ténues alterações pleurais. Várias hipóteses diagnósticas foram equacionadas tais como, asbestose, pneumonia organizativa criptogénica, pneumonia intersticial descamativa, metástases pleuropulmonares, e/ou patologia infecciosa broncopulmonar, mas o resultado histológico e imunohistoquímico foi compatível com mesotelioma pleural - uma neoplasia maligna rara, de origem pleural, com uma taxa de mortalidade elevada.

**Palavras-chave:** Amianto; Exposição Ocupacional; Mesotelioma Pleural

### ABSTRACT

Pleural mesothelioma is a disease associated with exposure to asbestos. Although rare, it is the most common malignant pleural neoplasm. It is difficult to diagnose and it has a poor prognosis. We report the case of a 62-year-old male patient with a history of prolonged occupational exposure to asbestos, with dyspnea for minor exertion and productive cough, for several months. Imaging studies revealed extensive interstitial involvement with marked thickening of the interlobular and centrilobular septa and tenuous pleural involvement. Several differential diagnoses were considered such as, asbestosis, cryptogenic organizing pneumonia, desquamative interstitial pneumonia, pleuropulmonary metastases, and/or bronchopulmonary infection, but the histological and immunohistochemical results were compatible with pleural mesothelioma - a rare malignant neoplasm, with pleural origin, with a high mortality rate.

**Keywords:** Asbestos; Pleural Mesothelioma; Occupational Exposure

### INTRODUÇÃO

As doenças associadas ao amianto ou às fibras de asbestos são, em regra, resultantes da exposição profissional prolongada a este material, destacando-se a asbestose, as placas pleurais, o mesotelioma e o carcinoma do pulmão.<sup>1</sup>

As fibras de asbestos presentes em diversos tipos de materiais, com numerosas aplicações na indústria da construção, foram particularmente utilizadas no século XX. Em Portugal, a sua utilização é proibida desde 2005 (Decreto-Lei nº 101/2005, de 23 de junho).<sup>2</sup> No entanto, a sua utilização não regulamentada em países industrializados como a Índia, Brasil e Rússia, faz com que estas doenças continuem a ser um problema de saúde global que tem vindo a aumentar na última década, estando previsto um pico de incidência em 2020.<sup>3</sup>

O mesotelioma é uma neoplasia maligna das células mesoteliais presentes nas superfícies serosas que revestem os órgãos nomeadamente a pleura, o peritонеu, o pericárdio ou a túnica vaginal dos testículos. O mesotelioma pleural é o mais comum (90% dos casos) e o que tem uma relação mais direta com a exposição a amianto.<sup>4-6</sup>

O mecanismo da carcinogénese é multifatorial. As fibras de amianto são inaladas e acumulam-se no espaço pleural, causando irritação e um processo inflamatório crónico, penetram nas células mesoteliais induzindo mutações

genéticas e a expressão de proto-oncogenes, resultando numa proliferação celular anormal e crescimento tumoral.<sup>1,3</sup>

O período de latência médio, entre a exposição a amianto e o início da sintomatologia é de trinta a quarenta anos.<sup>1,3</sup> Manifesta-se geralmente, por sintomas inespecíficos como dispneia, toracalgie e/ou perda ponderal. A manifestação imagiológica típica é o espessamento pleural difuso com pequenas e múltiplas irregularidades pleurais dispersas, associado a extenso derrame pleural, habitualmente unilateral. A invasão direta do parênquima pulmonar subjacente ocorre em cerca de 21% dos casos, e a disseminação linfagítica intrapulmonar em cerca de 14%, estando ambas as situações associadas a estadios mais avançados da doença. O envolvimento intraparenquimatoso sem a presença de alterações pleurais valorizáveis é extremamente raro, com poucos casos descritos na literatura.<sup>7</sup>

A confirmação histológica é necessária para um diagnóstico definitivo. O estudo imunohistoquímico utiliza vários marcadores que suportam o diagnóstico. A positividade para calretinina, citoqueratina 5 (CK5) e para a proteína do tumor de Wilms (WT1), assim como a negatividade para o fator de transcrição da tiróide (TTF1) e para o anticorpo monoclonal contra o antigénio epitelial BerEP4, sugerem o diagnóstico de mesotelioma.<sup>8,9</sup>

1. Serviço de Pneumologia. Hospital Pulido Valente. Centro Hospitalar de Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Ana Pais. [anafspais@gmail.com](mailto:anafspais@gmail.com)

Recebido: 10 de outubro de 2018 - Aceite: 08 de março de 2019 | Copyright © Ordem dos Médicos 2020



A coloração hematoxilina-eosina permite distinguir os quatro principais subtipos histológicos: epitelial, sarcomatoso, bifásico ou misto.<sup>10</sup>

O subtipo histológico é um fator prognóstico importante, estando o mesotelioma sarcomatoso associado a um pior prognóstico e o mesotelioma epitelial a um melhor prognóstico.<sup>10</sup>

Contudo, de forma geral, o prognóstico desta doença é reservado, com uma sobrevida média de quatro a 14 meses após o diagnóstico, sendo as terapêuticas atualmente disponíveis, limitadas.<sup>4,6</sup>

## CASO CLÍNICO

Doente de 62 anos do género masculino, ex-fumador desde há 35 anos com carga tabágica de 15 unidades maço ano. Com história conhecida de diabetes *mellitus* tipo 2, hipertrofia benigna da próstata e tireoidectomizado por patologia nodular benigna. É profissional de isolamento desde há 45 anos. Durante os primeiros trinta anos da sua atividade profissional trabalhou como operário, durante uma média de dez horas por dia, seis dias por semana, tendo tido contacto diário com amianto e fibrocimento, sem uso de máscara protectora. Nos últimos quinze anos, negava contacto com amianto ou fibrocimento, mas referia exposição a outros materiais, como lã de vidro, lã de rocha, colas de contacto e tintas.

Com vista a esclarecimento de quadro arrastado de dispneia para pequenos esforços e tosse produtiva com três meses de evolução, associado a alterações em teleradiografia do tórax, foi encaminhado a consulta de Pneumologia (Fig. 1).

Realizou inúmeros exames complementares de diagnóstico dos quais se destacam: análises com aumento dos parâmetros inflamatórios (PCR 11,2 mg/dL), gasimetria

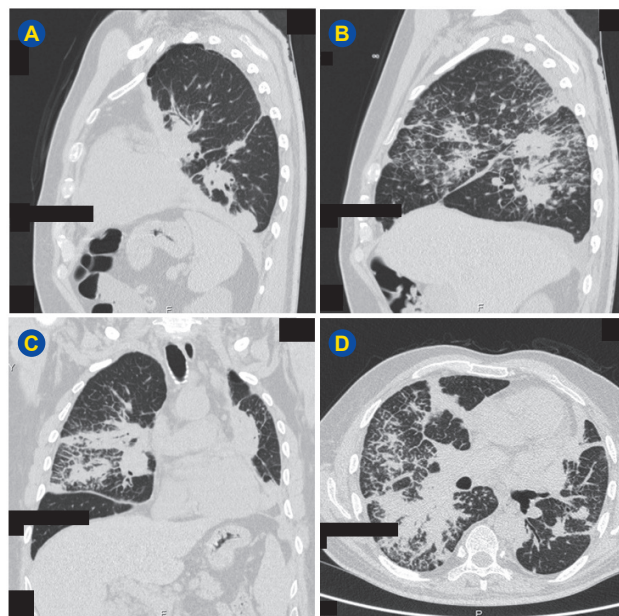


**Figura 1** – Telerradiografia do tórax- colapso do lobo inferior do pulmão esquerdo e infiltrado intersticial bilateral, com maior expressão à direita

arterial com insuficiência respiratória parcial e sinais de hiperventilação alveolar (PaO<sub>2</sub> 61 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 30 mmHg), estudo funcional respiratório com restrição pulmonar moderada e diminuição moderada da capacidade de difusão da membrana alvéolo-capilar, capacidade vital forçada (FVC) 1,21 L (33%, volume expiratório máximo no primeiro segundo (FEV1) 1,09 L (38%), índice de Tiffeneau (FEV1/FVC) 90%, volume residual (RV) 2,43L (105%), capacidade pulmonar total (TLC) 3,86 L (62%), capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DLCO) 44% e tomografia computadorizada (TC) torácica que revelou diminuição do volume do pulmão esquerdo, espessamento difuso da pleura mediastínica esquerda, restante pleura sem alterações valorizáveis, pequeno derrame pleural direito e marcado espessamento dos septos interlobulares e centrilobulares (Fig. 2).

De seguida, foi submetido a videobroncofibroscopia, que revelou uma mucosa hiperemiada e sinais inflamatórios inespecíficos na árvore brônquica direita. Realizou-se um lavado broncoalveolar (LBA) a nível de B5, que foi enviado para contagem celular, estudo citomorfológico, pesquisa de corpos asbestosos e exame microbiológico. A contagem diferencial celular do LBA revelou 65% macrófagos, 26% linfócitos (com uma relação CD4/CD8 de 0,3) e 5% eosinófilos. A pesquisa de corpos asbestosos e de células neoplásicas foram negativas. O exame microbiológico foi negativo para bactérias, fungos e micobactérias.

Face a um rápido agravamento clínico com insuficiência respiratória grave, e episódios de expectoração hemoptóica, ficou internado no Serviço de Pneumologia do Hospital



**Figura 2** – TC torácica- diminuição do volume do pulmão esquerdo, espessamento difuso da pleura mediastínica esquerda, restante pleura sem alterações valorizáveis, pequeno derrame pleural direito e marcado espessamento dos septos interlobulares e centrilobulares.

(A) plano coronal, (B) plano sagital (esquerdo), (C) plano sagital (direito), (D) plano axial.



Pulido Valente. Cumprido curso de antibioterapia empírica, sem evidência de qualquer resposta clínica, laboratorial ou imagiológica. Posteriormente, na possibilidade de se tratar de uma doença do interstício pulmonar de etiologia inflamatória, iniciou-se corticoterapia na dose de 1 mg/kg/dia. Paralelamente, foi submetido a broncoscopia rígida, sob anestesia geral, com realização de cinco criobiópsias pulmonares, quatro a nível do lobo inferior direito (LID), mais precisamente a nível de B8 e B9, e uma ao nível do lobo médio (LM). O resultado anátomo-patológico revelou infiltração do parênquima pulmonar por células com citoplasma eosinofílico e núcleos finamente granulares, cuja marcação imunohistoquímica revelou positividade para calretinina (Fig. 3A), citoqueratina 5 (CK5) (Fig. 3B) e para a proteína do tumor de Wilms (WT1) (Fig. 3C), com negatividade para o fator de transcrição da tiróide (TTF1) (Fig. 3D), e para o anticorpo monoclonal contra o antígeno epitelial BerEP4 (Fig. 3E), favorecendo o diagnóstico de mesotelioma epitelial.<sup>1,4</sup>

Teve alta do internamento referenciado ao hospital de dia de Pneumologia Oncológica.

Tendo em conta o mau *performance status* do doente, classificado como grau 3, na escala da *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), correspondendo a um doente dependente e acamado em mais de 50% do dia, e após discussão multidisciplinar, considerou-se não haver indicação para qualquer tipo de tratamento dirigido, tendo sido referenciado aos cuidados paliativos, para controlo sintomático. O doente faleceu cerca de dois meses após o diagnóstico.

## DISCUSSÃO

O interesse do caso clínico descrito assenta principalmente na rara e extensa disseminação ao parênquima pulmonar, de uma doença de origem pleural. A apresentação e evolução temporal com quadro arrastado seguido de agravamento clínico galopante, não é, também, comum nem sugestivo de mesotelioma pleural. Como diagnósticos diferenciais destacam-se a asbestose, a pneumonia organizativa criptogénica, a pneumonia intersticial descamativa, as metástases pleuropulmonares, e/ou a patologia infecciosa broncopulmonar.<sup>4,6</sup> A histologia e a imunohistoquímica são métodos diagnósticos determinantes na distinção destas patologias.<sup>7</sup>

A biópsia pulmonar, ao invés da biópsia pleural, justifica-se no diagnóstico do mesotelioma intraparenquimatoso difuso. A criobiópsia é uma técnica que utiliza temperaturas negativas (-80°C), de forma a melhorar a preservação da arquitetura histológica e aumentar a aderência do tecido, resultando na recolha de peças de maiores dimensões e de melhor qualidade, face às biópsias tradicionais.<sup>11</sup>

No caso apresentado, com extenso e predominante envolvimento parenquimatoso, o diagnóstico foi realizado por criobiópsia. A confirmação histológica por biópsia pleural não foi realizada tendo em conta a pouca expressão das alterações pleurais e a sua difícil acessibilidade.

Tal como na situação descrita, esta doença é habitualmente diagnosticada em estadios avançados, onde a cirurgia e a radioterapia curativa têm um papel muito limitado. Em doentes que apresentem um estado funcional que o

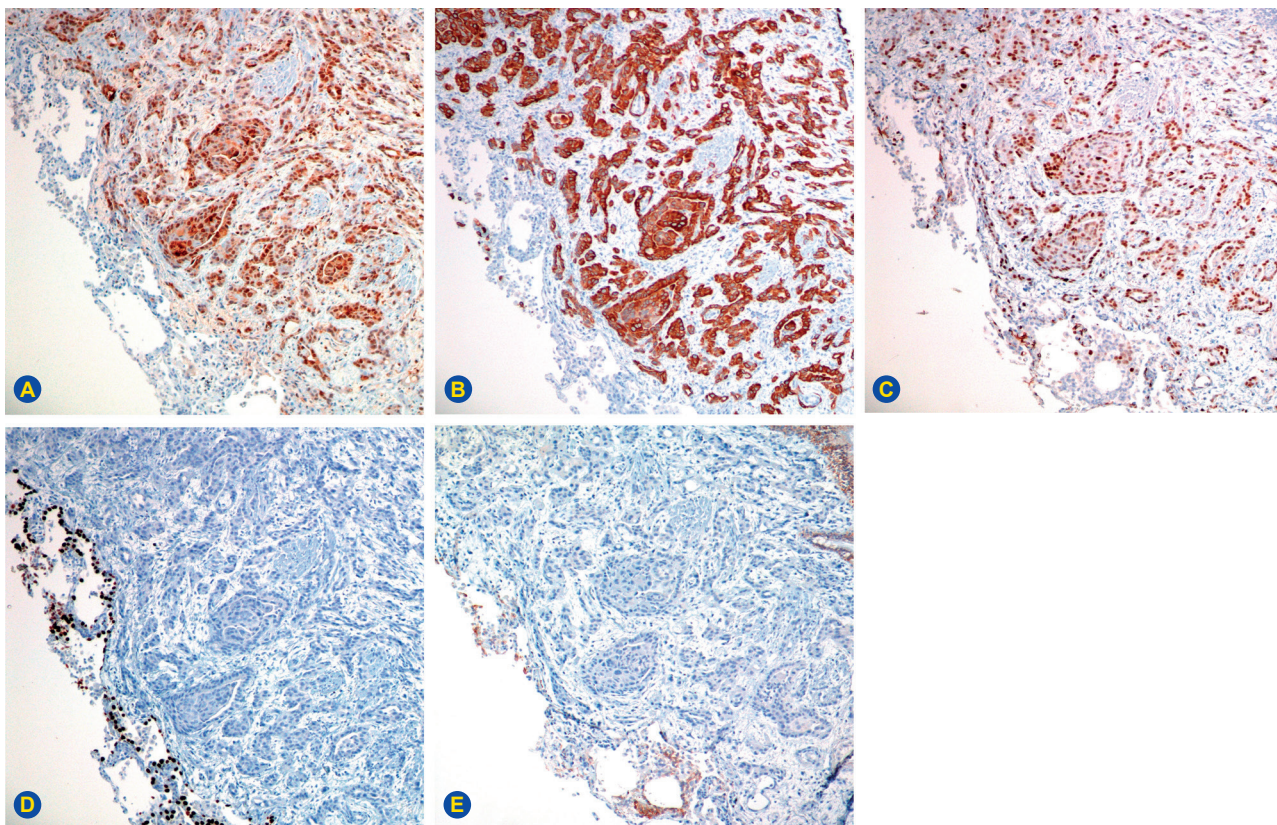


Figura 3 – Marcação imunohistoquímica do parênquima pulmonar, (A) Calretinina+, (B) CK5+, (C) WT1+, (D) TTF1 -, (E) BerEP4-

permita, o tratamento atualmente disponível assenta fundamentalmente na quimioterapia com pemetrexedo e sais de platina. A imunoterapia, já amplamente utilizada em oncologia, está a ser investigada para o tratamento do mesotelioma. A terapêutica dirigida com o anticorpo monoclonal bevacizumab (anti-VEGF) tem se mostrado eficaz em vários ensaios clínicos, em combinação com o esquema *standard* de quimioterapia, mostrando um aumento estatisticamente significativo na sobrevida aos 18 meses ( $p = 0,017$ ).<sup>6</sup> Terapêuticas dirigidas a ligandos específicos como ao fator de crescimento plaquetário (PDGF), que se expressa com bastante frequência no mesotelioma e ao qual se associa um pior prognóstico, e a receptores da mesotelina, que se expressam apenas no subtipo epitelial, estão de momento em estudo, e mostram-se promissores no controlo tumoral e no prognóstico desta doença.<sup>10</sup>

A descrição deste caso pretende sensibilizar os clínicos para as possíveis apresentações desta doença, para os diagnósticos mimetizantes, e para a importância de um diagnóstico histológico definitivo, o mais precoce possível, de forma a melhorar o prognóstico e aumentar a sobrevida nestes doentes.

## REFERÊNCIAS

1. Ndlovu N, Rees D, Murray J, Vorajee N, Richards G, teWaterNaudes J. Asbestos related diseases in mineworkers: a clinicopathological study. ERJ Open Res. 2017;3:pil: 00022-2017.
2. Decreto Lei nº 101/2005. Diário da República, I Série A, nº 119 (2005/06/25). p.3937-9.
3. Neumann V, Loseke S, Nowak D, Herth F, Tannapfel A. Malignant pleural mesothelioma. Dtsch Arztebl Int. 2013;110:319-26.
4. Bonomi M, Filippis C, Lopci E, Gianoncelli L, Rizzardi G, Cerchiaro E, et al. Clinical staging of malignant pleural mesothelioma: current perspectives. Lung Cancer. 2017;8:127-39.
5. Porpodis K, Zarogoulidis P, Boutsikou E, Papaioannou A, Machairiottis N, Tsakiridis K, et al. Malignant pleural mesothelioma: current and future perspectives. J Thorac Dis. 2013;5:S397-S406.
6. Bibby A, Tsim S, Kanellakis N, Ball H, Talbot DC, Blyth KG, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. Eur Respir Rev. 2016;25:472-86.
7. Larsen B, Klein J, Hornyková H, Nuti R, Thirumala S, Leslie KO, et al. Diffuse intrapulmonary malignant mesothelioma masquerading as interstitial lung disease. A distinctive variant of mesothelioma. Am J Surg Pathol. 2013;37:1555-64.
8. Ordóñez N. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between epithelioid mesotheliomas and squamous carcinoma of the lung: a comparative study. Mod Pathol. 2006;19:417-28.
9. Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, Abe S, Takakura K, Hiroshima K, et al. Diffuse intrapulmonary malignant mesothelioma presenting with miliary pulmonary nodules: a case report. Pathol Int. 2015;65:318-23.
10. Rodriguez Panadero F. Diagnóstico y tratamiento del mesotelioma pleural maligno. Arch Bronconeumol. 2015;51:177-84.
11. Sharp C, McCabe M, Adamali H, Medford A. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease - a systematic review and cost analysis. QJM. 2017;110:207-14.

## PROTECÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

## CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

## CONSENTIMENTO INFORMADO

Obtido.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Não foi utilizada nenhuma bolsa ou subsídio para a realização do trabalho.