

ANGIOSSARCOMA, DOENÇA DE RAYNAUD E MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA DO TUBO DIGESTIVO. RELAÇÃO CAUSAL OU ASSOCIAÇÃO FORTUITA?

FÁTIMA VAZ, JOSÉ TAVARES DE CASTRO, VERA TOMÉ, J.M. BRAVO MARQUES,
VALENTIM DE CARVALHO

Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil. Centro de Lisboa

RESUMO

Descreve-se o caso clínico de uma doente com angiossarcoma, doença de Raynaud e malformação arteriovenosa do tubo digestivo. A coexistência de três doenças vasculares, leva-nos a propor uma associação causal ainda não descrita. É importante o estudo de mais casos desta associação numa tentativa de identificar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

SUMMARY

Angiossarcoma, Raynaud's disease and arteriovenous malformation of the intestine. A common link?

A case of angiossarcoma, Raynaud's disease and arteriovenous malformation of the intestinal tract is presented. We propose the association of these three vascular diseases, which has not yet been described. The study of more cases is important in order to understand the phy-siopathological mechanisms involved.

INTRODUÇÃO

Os angiossarcomas são neoplasias pouco frequentes (2% de todos os sarcomas dos tecidos moles)¹, com elevado potencial metastático, que ocorrem em adultos e com maior frequência na pele, osso, mama², fígado e baço o que contrasta com a localização profunda da maioria dos sarcomas dos tecidos moles¹. Respondem à quimioterapia (taxa de respostas superior a 50%) mas a sobrevivência aos cinco anos não ultrapassa os 10%.³

A etiologia, como para a maioria dos sarcomas, é desconhecida. No entanto, alguns tipos de angiossarcoma estão associados à exposição a determinados agentes ou a situações patológicas de base. Os angiossarcomas da pele e tecidos moles podem desenvolver-se em áreas de estase vascular ou linfedema crónico^{4,5,6}, em áreas previamente irradiadas ou de longa permanência de corpos estranhos⁷. Outros enxertam-se em neoplasias pré-existentes, sejam benignas

como hemangiomas ou neurofibromas^{2,8} ou malignas como os tumores mediastínicos ou retroperitoneais de células germinais².

O angiossarcoma hepático está associado à cirrose, à hemocromatose e à exposição ao torotraste, arsénico e cloreto de vinilo³. As doenças ocupacionais que resultam da exposição ao cloreto de vinilo incluem, além do angiossarcoma hepático e outras neoplasias, anomalias capilares das extremidades com esclerodermia e síndrome de Raynaud além de anomalias cromossómicas⁹. Por outro lado, são detectadas com alguma frequência malformações arteriovenosas da pele e do tubo digestivo em doentes com esclerodermia ou síndrome CREST (calcinose, Raynaud, alterações da motilidade esofágica, esclerodactilia, telangiectasias). As lesões do tubo digestivo podem ser causa de hemorragia gastrointestinal aguda ou crónica¹⁰.

Descreve-se um caso de angiossarcoma, diagnosticado numa doente do sexo feminino com história pessoal e

familiar de outras doenças vasculares, algumas das quais acima mencionadas. Propomo-nos estabelecer relação causal entre elas.

CASO CLÍNICO

Mulher de 38 anos, raça branca, natural de Lisboa, secretária, internada em Abril de 1992 por dispneia e dor no membro inferior esquerdo.

Saudável até ao início de Janeiro de 1986, altura em que refere, em contacto com o frio, palidez dos dedos das mãos com a duração de alguns minutos, a que se seguem dor, cianose e, posteriormente, eritrocianose dos dedos. Foi estudada tendo sido excluída esclerodermia e feito diagnóstico de doença de Raynaud. Medicada com Diltiazem, 90 mg, duas vezes por dia, melhorou significativamente.

Em Janeiro de 1989 é internada de urgência por hematoquécia abundante, que resolve, espontaneamente, ao fim de algumas horas. Os métodos de diagnóstico convencionais são negativos e é feito o diagnóstico presumptivo de angiodisplasia do intestino.

Passa bem até Outubro de 1990, altura em que nota um pequeno nódulo na região isquio-rectal esquerda. Em Março de 1991, é submetida a excisão da formação nodular e o diagnóstico histológico é o seguinte: *Vaso sanguíneo com hiperplasia papilar endotelial. Hemangioma de Mas-son.*

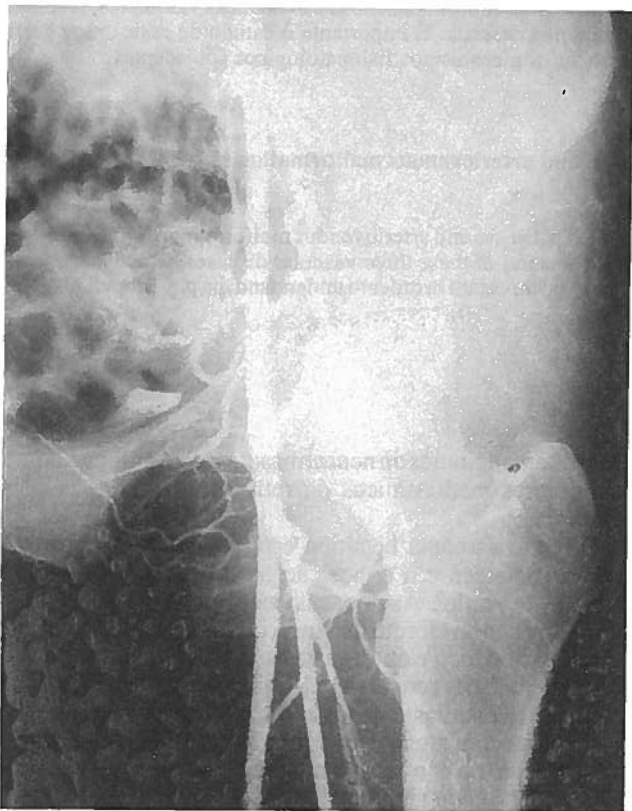


Fig. 1 - Pormenor de arteriografia selectiva do membro inferior esquerdo. Observa-se, na fossa ilíaca esquerda neoformação constituída por múltiplos vasos de pequeno calibre e morfologia aberrante

Dois meses depois refere, na zona biopsada, nódulo vegetante de dois cm de diâmetro de aspecto ulcerado e hemorrágico. É executado eco-doppler dos membros inferiores que revela: *angioma da região glútea esquerda, parcialmente trombosado, alimentado por arteríola da face interna da região, sem sinais de baixa resistência. Veia sem evidência de macrofistula arteriovenosa.* Na sequência deste exame faz arteriografia selectiva do membro inferior esquerdo em Outubro de 1991 (Fig. 1) que mostra uma lesão vascular nodular, na fossa ilíaca esquerda, constituída por múltiplos vasos de pequeno calibre e morfologia aberrante. Um mês depois é submetida a exérese alargada do tumor vascular com remoção de retalho da pele supra-jacente. O diagnóstico histológico da nova lesão é semelhante ao do nódulo já anteriormente excisado.

A partir de Janeiro de 1992 verifica-se quebra acentuada do estado geral, perda de 5 kg peso, febrícula vespertina e dor na região glútea esquerda com irradiação e compromisso funcional do membro inferior homolateral. Refere um episódio de dor súbita, tipo pontada, no hemitórax esquerdo, que a faz recorrer ao serviço de urgência de um Hospital Central donde tem alta após observação clínica e radiografia do torax considerados normais. É medicada com analgésicos não esteroides e corticoides que aliviam parcialmente as queixas. Os exames então feitos mostram: -Electromiograma - lesão parcial do nervo ciático esquerdo; TAC do plexo lombo-sagrado (Fig. 2) - lesão das partes moles, com 3,6 cm de diâmetro, considerada como correspondendo a recidiva local. A lesão envolve o musculo grande glúteo esquerdo e os musculos da goteira esquerda, invade e destrói o contorno lateral e posterior do sacro em S1. São evidentes imagens lacunares ósseas, do corpo vertebral de L5 e também em ambas as asas dos ilíacos, um pouco mais notório à esquerda.

Posteriormente a doente é referida à nossa consulta onde é observada, pela primeira vez, no dia 10 de Abril de 1992.

Além das queixas já descritas referia, nas ultimas duas semanas, tosse, expectoração hemoptoica e dispneia para médios esforços. Nos antecedentes pessoais havia ainda a referir hábitos tabágicos de 40 UM/ano. Nos antecedentes



Fig. 2 - TAC do plexo lombo-sagrado. Observa-se lesão das partes moles, de 3,6cm de diâmetro. A lesão envolve os musculos grande glúteo e da goteira esquerda e destrói o contorno do sacro em S1

familiares salientava-se o facto de a mãe ter o diagnóstico de insuficiência coronária desde os 40 anos tendo já sofrido dois enfartos agudos do miocárdio.

O exame objectivo mostrava uma doente emagrecida (altura - 1,62 m; peso 53 kg), pálida, eupneica em repouso, com claudicação do membro inferior esquerdo. Na auscultação pulmonar detectavam-se ferveores crepitantes nas bases e observavam-se, na pele do epigastro e da região dorso-lombar, dois nódulos vasculares, de 5 mm de diâmetro. Palpava-se tumefacção entre o isquion e o sacro que, por toque rectal, se verificou não infiltrar o recto.

As análises mostravam Hb 9.0 gr/dl, Htc 26%, VGM 97.4, G.B 8400, plaquetas 249.000, VS 33, LDH 637. Os restantes exames laboratoriais não mostravam alterações. A radiografia do torax (Fig. 3) mostrava infiltração micronodular difusa nos hemitoraces. Foi pedido novo estudo radiológico do esqueleto, além de citologia e biópsia dirigidas da lesão das partes moles descrita na TAC do plexo lombo-sagrado.

Duas semanas depois é admitida, de urgência, por dispneia em repouso e agravamento da dor e claudicação do membro inferior esquerdo. Nos exames laboratoriais havia a referir Hg6.1gr/dl, 3 eritroblastos/100 leucocitos, VGM 91.6, Htc 18.7, G.B 13.800 (N-73%, L-23%, M-4%), plaquetas 343000, fibrinogénio 187, LDH 640. Os restantes valores, incluindo VS, TP, APTT, proteinograma e fosfatase alcalina eram normais. A radiografia do torax mostrava, além do infiltrado já descrito apagamento do seio costo-frénico direito. No estudo radiológico do esqueleto, entretanto realizado, havia diminuição da densidade óssea do colo do fémur e grande trocanter esquerdos, assim como rarefacção óssea da asa do ilíaco esquerdo. Uma cintigrafia óssea mostrou hipercaptação difusa do radiofármaco nas articulações sacro-ilíaca direita e coxo-femural esquerda e no grande trocanter esquerdo. Medicada com corticoterapia intramuscular e morfina de acção retardada melhora das queixas.

Os esfregaços de material obtido por citologia aspirativa eram constituídos por células pleomórficas, dispersas e formando agregados, alguns dos quais com configuração papilar, salientando-se a existência de glóbulos de material hialino intracelular (fig. 4). O exame histológico da biópsia

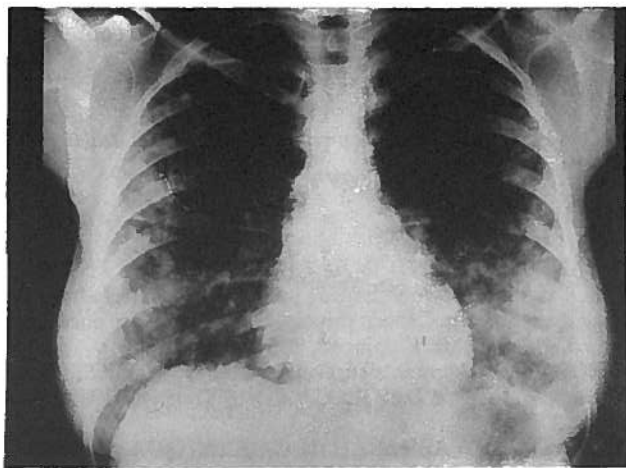


Fig. 3 - Radiografia do tórax - Observam-se infiltrados algodono- nos dispersos nos hemitoraces.

revelou tratar-se de uma neoplasia mesenquimatosa formada por canais vasculares anastomosados, revestidos por células endoteliais atípicas, entre as quais se identificava abundante colagénio hialinizado (Fig.5). O diagnóstico morfológico efectuado foi de angiossarcoma, tendo o estudo ultraestrutural confirmado a histogénese vascular da neoplasia.

Foi 60 mg/m²/d, dia programado fazer quimioterapia com Adriamicina (60 mg²/d, dia 1) e Dacarbazina (250 mg/m² de dia 1 a 5) além de radioterapia sobre o grande trocanter esquerdo para controlo da dor. Antes do início do tratamento, teve dor retroesternal súbita, transfixiva ao dorso, com queda, ansiedade, sudação, palidez intensa, pulso imperceptível, tensão arterial não mensurável, sem tosse ou ingurgitamento jugular. Tentou-se reanimação cardio-respiratória sem êxito. Não se realizou autópsia.

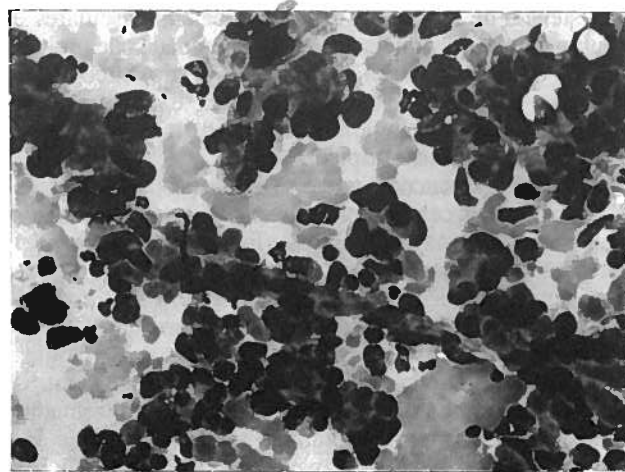


Fig. 4 - Citologia aspirativa. Observam-se células pleomórficas, dispersas e em agregados, alguns dos quais com configuração papilar, salientando-se a existência de glóbulos de material hialino.(MGG x400)

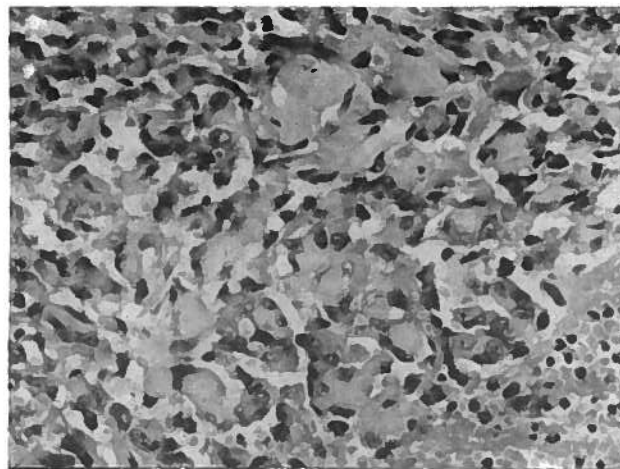


Fig. 5 - Biópsia: neoplasia mesenquimatosa formada por canais anastomosados, revestidos por células endoteliais atípicas, entre as quais se identifica abundante colagénio hialinizado. (HEx100)

DISCUSSÃO

O angioma de Masson é uma lesão, habitualmente solitária, imitando um sarcoma, que corresponde a um trombo em organização. Inicialmente Masson designou este tipo de lesões como *hemangioendotelioma vegetante intravascular*^{11,12} e, aparentemente, considerou-as como neoplásicas. A primeira descrição foi feita em vasos hemorroidários mas, posteriormente foram descritas observações semelhantes numa variedade de órgãos e lesões, como os plexos venosos pélvicos, polipos da cavidade nasal, laringe, tubo digestivo, utero, uretra feminina, hemangioma cavernoso do fígado, angiomas cutâneos e granulomas piogénicos¹¹.

Outros autores, mais recentemente, preferem denominar este fenómeno de *hiperplasia papilar endotelial intravascular*^{11,12}. Provavelmente os achados da observação correspondem a organização e recanalização exuberantes de um trombo e o seu aspecto pseudo-angiossarcomatoso deve-se à existência de formações papilares, canais vasculares e células endoteliais tumefactas²¹. Esta entidade põe problemas de diagnóstico diferencial com o angiossarcoma. A distinção pode ser feita pela natureza exclusivamente intravascular do hemangioma de Masson e a não existência de necrose ou mitoses atípicas^{21,12}.

O termo angiossarcoma refere-se a uma neoplasia maligna com origem nas células endoteliais dos vasos sanguíneos (hemangiossarcoma) ou linfáticos (linfangiossarcoma). Tem um carácter hemorrágico e altamente invasivo, não se confinando a uma localização intravascular². O aspecto histológico é variável, desde um padrão tão bem diferenciado que simula um hemangioma benigno a histologias indistinguíveis de carcinoma, melanoma maligno e outros tipos de sarcoma. As áreas diagnósticas são representadas por canais vasculares anastomosantes revestidos por células endoteliais atípicas cuja aparência pode ser epitelióide ou fusiforme, pequenas ou gigantes podendo detectar-se, ocasionalmente, elementos multinucleados^{2,7}. O índice mitótico também é variável. São frequentes focos de necrose e infiltrados linfóides. Não tem sido encontrada correlação entre o comportamento clínico e os marcadores histológicos de malignidade (índice mitótico e área de neoplasia indiferenciada). A variável histológica mais fortemente associada com uma maior sobrevivência foi o grau de infiltração linfocítica⁷.

As malformações arteriovenosas do tubo digestivo (MAV), são a causa mais frequente de hemorragia digestiva aguda ou crónica quando os métodos convencionais de diagnóstico não revelam uma causa^{13,14}.

Habitualmente a angiografia selectiva visceral é o único meio de estabelecer o diagnóstico. Há casos em que as MAV não foram detectadas por angiografia e o diagnóstico histológico foi feito em segmentos de tubo digestivo ressecados tendo como base zonas de hemorragia detectadas durante a laparotomia¹⁵.

Em 1976 Moore et al propuseram uma classificação das MAV em três tipos: No tipo I, que corresponde ao que habitualmente se denomina de angiodisplasia, a MAV é solitária, adquirida, ocorre em doentes de idade superior a 50 anos e localiza-se no colon ascendente. Existem factores *angiodisplásicos* como a arteriosclerose e está descrita a associação à estenose aórtica e à insuficiência renal crónica^{13,16}. Geralmente há história de episódios anteriores

de hemorragia digestiva, por vezes durante mais de vinte anos¹⁷.

No tipo II as malformações são congénitas, ocorrem em doentes de idade inferior a 50 anos, são de maior volume que as do tipo I e distribuem-se por todo o tubo digestivo^{13,14}.

As MAV do tipo III correspondem às telangiectasias do síndrome de Rendu-Osler-Weber^{13,14,17}. Embora a maioria destes doentes tenham telangiectasias cutâneas e mucosas, nalguns isso não se verifica. No entanto a ausência de história familiar exclui o diagnóstico. Embora a maioria dos doentes com síndrome de Rendu-Osler-Weber não tenha hemorragias digestivas importantes é essencial reconhecer a doença, que habitualmente cede à terapêutica médica.

As malformações arteriovenosas do tubo digestivo ocorrem em doentes de qualquer idade e podem envolver qualquer segmento do trato gastrointestinal. Embora em doentes mais jovens estas lesões se detectem com mais frequência no tubo digestivo alto têm sido descritos casos de angiodisplasia do colon em doentes de idade inferior a quarenta anos^{18,19,20}.

As anomalias vasculares do tubo digestivo estão associadas a lesões cutâneas e a doenças sistémicas nomeadamente a esclerodermia e o síndrome CREST (calcinose, síndrome de Raynaud, alterações da motilidade esofágica, esclerodactilia, telangiectasias)^{14,21}. As malformações arteriovenosas descritas no tubo digestivo destes doentes são endoscópica e histologicamente indistinguíveis das lesões do Rendu-Weber-Osler^{10,22}. Embora classicamente se considere que as lesões vasculares digestivas da esclerodermia raramente sangram, têm sido referidos na literatura um numero crescente de casos que testemunham o facto de poder ocorrer hemorragia digestiva grave, aguda ou crónica a partir das telangiectasias da esclerodermia, especialmente em doentes com síndrome CREST^{10,23}. A hemorragia digestiva pode ser o sintoma inicial da doença¹⁰.

Do exposto é clara a associação entre angiossarcoma hepático com esclerodermia e síndrome de Raynaud e destes com angiodisplasia do tubo digestivo. No entanto a associação entre angiossarcoma, Raynaud e angiodisplasia do tubo digestivo não está ainda descrita. Propomos que a relação entre estas três doenças vasculares não é fortuita e que o estudo detalhado de mais casos permitirá identificar os mecanismos subjacentes a uma relação causal.

AGRADECIMENTOS

À Colega Eveline Mendonça pela interpretação e cedência do material anatomopatológico.

BIBLIOGRAFIA

1. YANG JC, GLATSTEIN EJ, ROSEMBERG SA, ANTMAN KH.: Sarcomas of soft tissues. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1993: 1436-88
2. ROSAI J.: Ackerman's surgical pathology. 7th ed. St Louis, Toronto, Washington D.C, The C.V Mosby Company, 1989:1586-91.
3. LOWITZ BB, TABBARAH HJ, CASCIATO DA.: Sarcomas. In: Casciato DA, Lowitz BB, eds. Manual of clinical oncology. 2nd ed. Boston, Toronto, Little, Brown and Company, 1988: 260-71.

4. STEWART FW, TREVES N.: Lymphangiosarcoma in post-mastectomy Lymphedema: a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948; 1:64-81.
5. WOODWARD AH, IVINS JC, SOULE EH.: Lymphangiosarcoma arising in chronic lymphedematous extremities. *Cancer* 1972; 30:526-72.
6. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 18-1993). *N Engl J Med* 1993; 328: 1337-43.
7. MADDOX JC, EVANS HL. Angiosarcoma of skin and soft tissue: A study of forty four cases. *Cancer* 1981 ; 48: 1907-21.
8. MILLSTEIN DI, TANG CK, CAMPBELL EW.: Angiosarcoma developing in a patient with neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Cancer* 1981; 47: 950-54.
9. HALAMA J, BECKER SS, HALAMA JM.: Hemangiosarcoma of the liver in workers of the PVC industry and other VC-induced diseases with angiologic-dermatologic, hepatologic, radiologic and neurologic symptoms. *Radiologie* 1985; 25 (1): 22-29. Abstract.
10. ROSEKRANS PC, DEROOY DJ, BOSMAN FT, BOSMAN FT, EULDERINK F, CATS A.: Gastrointestinal telangiectasia as a cause of severe blood loss in systemic sclerosis. *Endoscopy* 1980; 12: 200-4.
11. SALYER WR, SALYER D.: Intravascular angiomatosis: development and distinction from angiosarcoma. *Cancer* 1975; 36: 995-1001.
12. KUO TT, SAYERS P, ROSAI J. MASSON'S.: Vegetant intravascular hemangioendotelioma: a lesion often mistaken for angiosarcoma. Study of seventeen cases located in the skin and soft tissues. *Cancer* 1976; 38: 1227-36.
13. MOORE JD, THOMPSON NW, APPELMAN HD, FOLEY D.: Arteriovenous malformations of the gastrointestinal tract. *Arch. Surg.* 1976; 111: 381-9.
14. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 14-1992). *N Engl J Med* 1992; 326:936-44.
15. HAGIHARA PF, CHUANG VP, GRIFFEN WO.: Arteriovenous malformations of the colon. *Am. J. Surg.* 1977; 133:681-87.
16. IMBENBO AL, FITZPATRICK JL.: Benign neoplasms of the colon, including vascular malformations. In: Sabiston DC, ed. *Textbook of Surgery. The biological basis of modern surgical practice.* 14th ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1991:925-27.
17. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 36- 1974). *N Engl J Med* 1974; 291:569-75.
18. ALLISON DJ, HEMINGWAY AP.: Angiodysplasia: does old age begin at nineteen ? *Lancet* 1981; 2: 979-80.
19. MILLER KD JR, TUTTON RH, BELL KA, SIMON BK.: Angiodysplasia of the colon. *Radiology* 1979; 132: 309-13.
20. SASAKI K, NAKAGAWA H, TAKAHASHI T, SATO E.: Bleeding ectatic vascular lesion involving the sigmoid colon, endoscopically indistinguishable from angiodysplasia, in an 7-year-old boy. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 105-8.
21. NORTON WL, NARDO JM.: Vascular disease in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1970; 73: 317-21.
22. MARICQ HR, SPENCER-GREEN G, LE ROY EC.: Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis. *Am J of Med* 1976; 61:862-70.
23. KOLODNY M, BAKER WG.: Crest syndrome with persistent gastrointestinal bleeding (calcinosis, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly and telangiectasia). *Gastrointes. Endoscopy* 1976 ; 15: 16-17.