

Condições Pulmonares Simulando Metástases: Relato de Dois Casos e Revisão da Literatura

Pulmonary Conditions Mimicking Metastasis: Two Case Reports and Literature Review

Wilmar José Manoel¹, Luiz de Paula Silveira Júnior¹, Erika Chaul Ferreira², Iron Pires de Abreu Neto²,
Maria Gabriela Machado Junqueira³, Élbio Cândido de Paula⁴

Resumo

Normalmente as metástases pulmonares apresentam-se como nódulos múltiplos, bilaterais e distribuídos periféricamente. A presença de múltiplos nódulos pulmonares assintomáticos é uma condição que, muitas vezes, impõe dificuldades quanto à investigação diagnóstica até mesmo a médicos experientes. Embora a principal hipótese frente a este quadro imaginológico seja o de doença metastática, etiologias diferentes podem levar a quadros similares, dentre elas: infecções granulomatosas, sarcoidose, granulomatose de Wegener (GW), neoplasias benignas, artrite reumatóide, síndrome de Churg-Strauss e hamartomas múltiplos. No presente trabalho, são apresentados dois casos de patologias distintas identificadas incidentalmente por exames imaginológicos que inicialmente simularam metástases pulmonares em pacientes assintomáticos. Em um deles fez-se o diagnóstico de linfangioleiomiomatose pulmonar e o tratamento vem sendo feito com tamoxifeno 20mg/dia há um ano e quatro meses, com lesões inalteradas. O segundo revelou tratar-se de vasculite linfocítica compatível com GW, sendo tratado com pulsoterapia com prednisolona, ciclofosfamida e azatioprina e encontra-se no momento com um nódulo residual calcificado.

Palavras-chave: Metástase Neoplásica; Diagnóstico; Oncologia; Lesão numular do pulmão

¹Cancerologia Cirúrgica. Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer de Goiás

²Acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás

³Acadêmica da Faculdade de Medicina do Planalto Central

⁴Anatomopatologista. Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer de Goiás

Trabalho realizado no Serviço de Tecido Conjuntivo do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer de Goiás - Goiânia (GO), Brasil
Endereço para correspondência: Iron Pires de Abreu Neto. Rua T-47, nº 515, apto. 202 - Edifício Maranhathá, Setor Bueno. Goiânia (GO), Brasil
CEP: 74210-180. E-mail: ironpires@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os pulmões têm se mostrado o segundo maior sítio anatômico de metástases¹. A ocorrência de metástases para o parênquima pulmonar oriundas de malignidades extratorácicas varia de 20% a 54% dos pacientes mortos por câncer. Análises de autópsias mostram que neoplasias malignas de mama, cólon, rim, útero, melanoma, tireóide, coriocarcinoma, sarcomas ósseos, testículos e ovário são os sítios primários mais comuns de metástases pulmonares².

A via mais comum de disseminação metastática para os pulmões é a hematogênica que geralmente resulta na formação de nódulos. Esses nódulos usualmente são múltiplos, bilaterais, esféricos, de tamanhos variados, de margens bem definidas e distribuídos periféricamente. Distribuem-se preferencialmente nas zonas pulmonares médias e inferiores por sua melhor perfusão, no entanto este padrão pode ser alterado por variações do fluxo sanguíneo. A presença de margens irregulares sugere invasão do parênquima adjacente, podendo estar associada a pior prognóstico. Podem também ser observadas no coriocarcinoma ou ocasionalmente em outras malignidades pós-tratamento quimioterápico, refletindo possível hemorragia. Cavitações podem estar presentes em pacientes que receberam terapia sistêmica ou mesmo nos não-tratados, principalmente nos sarcomas e carcinomas de células escamosas³.

São normalmente assintomáticos, talvez, pela própria localização periférica. Outros mecanismos menos comuns que também podem levar à instalação de metástases pulmonares são: via linfática, implantes endobrônquicos e embolização do tumor³.

A presença de múltiplos nódulos pulmonares assintomáticos é uma condição que freqüentemente impõe dificuldades quanto à elucidação diagnóstica até mesmo a médicos experientes. Diferentes etiologias podem levar a esta situação, dentre elas, as infecções granulomatosas (tuberculose, histoplasmose, paracoccidiomicose), sarcoidose, granulomatose de Wegener (GW), artrite reumatóide, síndrome de Churg-Strauss, hamartomas múltiplos, neoplasias benignas e outros⁴⁻⁶. Contudo, a principal hipótese a ser considerada frente a um paciente com múltiplos nódulos pulmonares é a de doença metastática, chegando a representar 73% dos casos encontrados em tomografias computadorizadas (TC)⁷. O advento da tomografia computadorizada helicoidal acrescenta maior sensibilidade ao exame, identificando maior número de nódulos do que a TC convencional. Apesar deste dado não ter influência no diagnóstico e manejo clínico dos pacientes com múltiplos nódulos pulmonares, a detecção de nódulos adicionais é decisiva na indicação de cirurgia

radical local ou de quimioterapia em pacientes considerados portadores de TC de tórax normal ou nódulo pulmonar solitário⁸.

Frente a um paciente com múltiplos nódulos pulmonares, a principal medida é diferenciar as lesões como de caráter benigno ou maligno⁵. A seguir, são apresentados dois casos de condições pulmonares atípicas encaradas inicialmente como doença metastática e que se mostraram posteriormente como condições benignas.

RELATOS DOS CASOS

Caso 1: Paciente feminino, 55 anos, vítima de acidente automobilístico, apresentou trauma de tórax com fratura de cinco arcos costais esquerdos, contusão pulmonar, principalmente à esquerda, e derrame pleural sangüinolento bilateral. Além das lesões do trauma, 14 nódulos pulmonares difusos, de tamanhos diversos foram observados e confirmados após realização de tomografia computadorizada de tórax (figura 1a). Durante 15 dias, a paciente foi tratada das lesões do trauma e a realização de uma nova tomografia computadorizada de tórax revelou desaparecimento da contusão pulmonar, do derrame pleural bilateral e persistência dos nódulos, um dos quais foi puncionado e a citologia oncoparasitária revelou apenas presença de sangue. Suspeitou-se, então, de lesões pulmonares metastáticas e seguiu-se a pesquisa dos sítios primários mais freqüentes de acordo com a literatura, com os exames apropriados. Foram realizados: mastografia simples bilateral, ultra-sonografia cervical, tomografia computadorizada de abdômen superior e inferior, cintilografia óssea, endoscopia digestiva alta e baixa e exames bioquímicos que não demonstraram alterações. Na ausência de sítio primário óbvio, decidiu-se por biópsia dos nódulos através de toracotomia. O anatomopatológico revelou tratar-se de linfangioleiomiomatose pulmonar. Foi realizado estudo imunoistoquímico que revelou co-expressão para Melan A/MITF e positividade para actina muscular pelas células fusocelulares, confirmando o diagnóstico (figura 2). A paciente vem sendo tratada com tamoxifeno 20mg/dia há um ano e quatro meses e encontra-se assintomática com lesões inalteradas (figura 1b).

Caso 2: Paciente masculino, 50 anos, apresentou-se com queixa de tumor na planta do pé direito, há mais ou menos seis meses, indolor e de crescimento lento, inicialmente, que se tornou doloroso no último mês. Procurou ortopedista que suspeitou de sarcoma de partes moles em região plantar. Entre os exames pré-operatórios, a radiografia de tórax revelou múltiplos nódulos pulmonares compatíveis com metástase. Realizou-se, então, tomografia computadorizada de tórax que confirmou a presença dos referidos nódulos (figura 3a). O anatomopatológico da lesão plantar

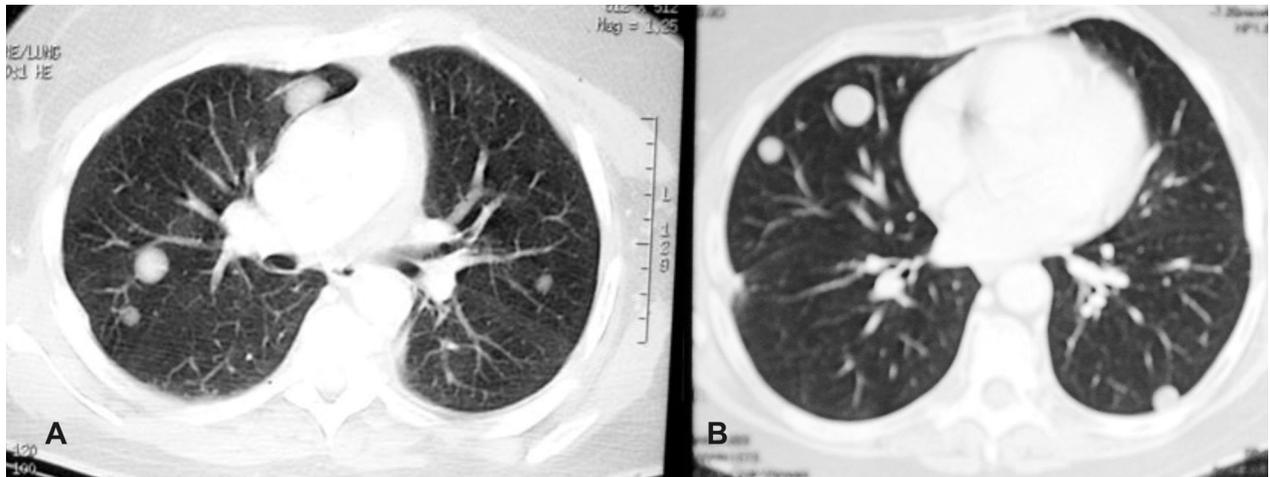


Figura 1. a) TC pré-operatória revela a presença de nódulos múltiplos com distribuição aleatória em ambos os pulmões, contornos regulares e bem definidos. b) Imagem de controle após o tratamento mostra persistência dos nódulos

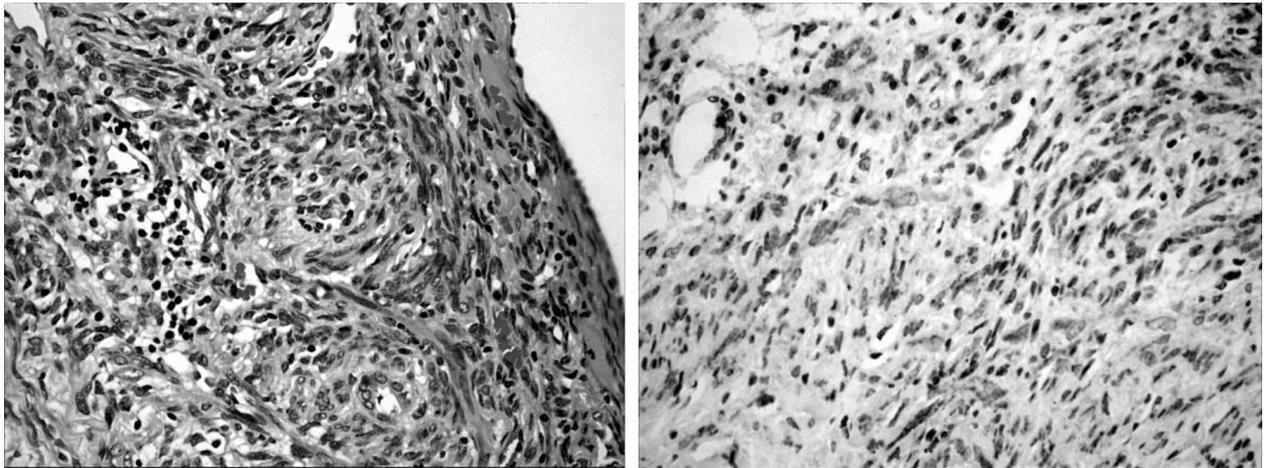


Figura 2. À esquerda, corte de fragmento de pulmão apresentando cavidades císticas revestidas por células aplanadas e ora cubóides com componente fibroso e muscular liso. (Corado em hematoxilina-eosina). À direita, imunistoquímica apresenta co-expressão para melan A (evidenciado na figura) MITF e actina muscular, confirmando o diagnóstico de linfangioleiomiomatose pulmonar

revelou tratar-se de condroma (lesão cartilaginosa benigna). Seguiu-se, então, pesquisa do possível sítio primário, tendo ainda como principal hipótese metástases pulmonares. Foram realizados: ultra-sonografia cervical, tomografia computadorizada de abdômen superior e inferior, cintilografia óssea, endoscopia digestiva alta e baixa e exames bioquímicos que não demonstraram alterações. Decidiu-se então por biópsia das lesões por toracotomia, cujo anatomopatológico revelou tratar-se de vasculite linfocítica compatível com GW (Figura 4). A pesquisa de c-ANCA havia sido negativa. O paciente submeteu-se a esquema terapêutico de pulsoterapia mensal com prednisolona e ciclofosfamida durante seis meses, seguido de terapia trimestral associada com azatioprina. Atualmente, encontra-se assintomático com presença de um nódulo residual calcificado (figura 3b).

DISCUSSÃO

Na maioria das vezes, o diagnóstico das metástases pulmonares é obvio pela própria história de uma neoplasia maligna diagnosticada anteriormente, sendo desnecessária a confirmação por exame anatomopatológico da peça¹. No entanto, a presença de exames imaginológicos sugestivos de disseminação metastática para os pulmões na ausência de um sítio primário óbvio leva à necessidade de uma investigação mais detalhada em busca da neoplasia primária, sem descartar a hipótese de outras condições pulmonares.

Existem alguns aspectos que podem auxiliar na diferenciação entre estados benignos e malignos, porém nenhum deles é totalmente seguro. A estabilidade do nódulo, ou seja, ausência de aumento de tamanho por

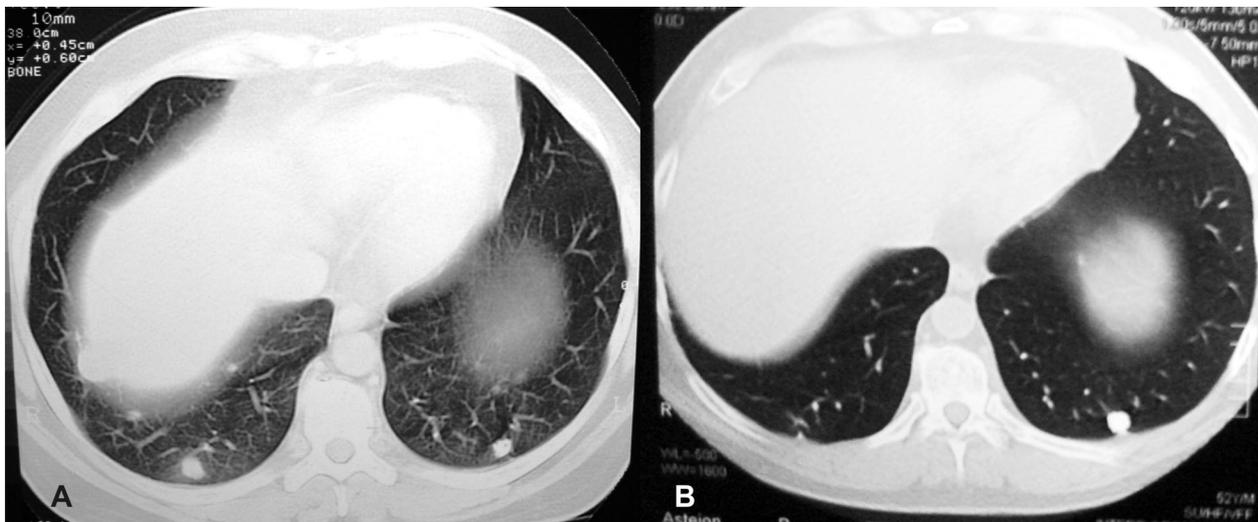


Figura 3. a) Imagem pré-operatória revelando múltiplas lesões nodulares, de limites precisos, localizadas na periferia de ambos os pulmões. b) Imagem de controle após o tratamento com presença de lesão residual calcificada única, em segmento basal posterior do lobo inferior esquerdo, e desaparecimento das lesões do lado oposto

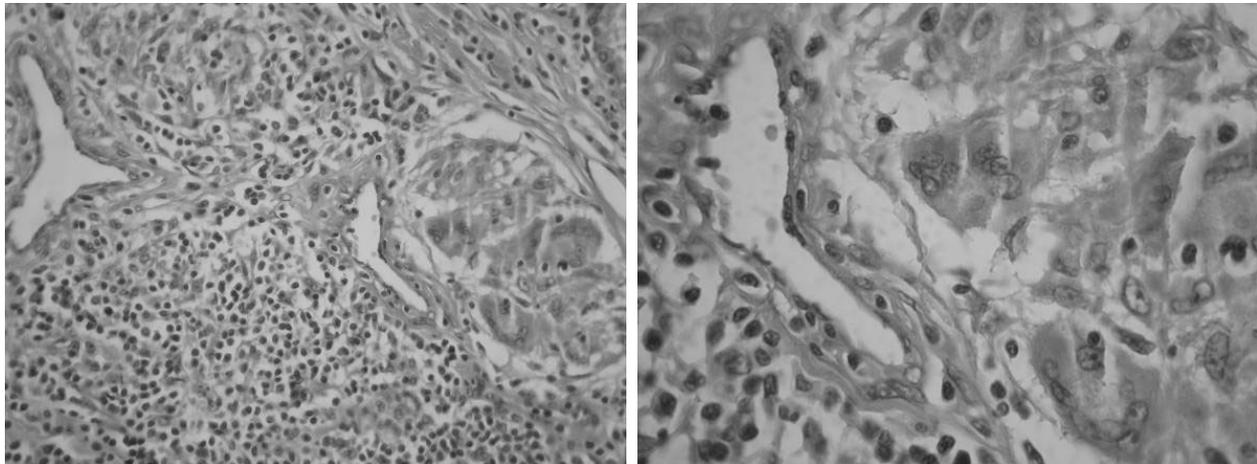


Figura 4. Corte de fragmento de pulmão, evidenciando intenso infiltrado de mononucleares, macrófagos e raríssimas células multinucleadas. Processo inflamatório acometendo os vasos (Corante: hematoxilina-eosina)

dois anos, é amplamente aceita como o critério mais seguro para a classificação de um nódulo pulmonar como benigno⁵. No entanto, outros trabalhos mostram que este critério não é tão confiável, especialmente em tumores pequenos, que mesmo crescendo não mostram ganho de volume detectável⁹.

A presença de calcificação no nódulo também é aceito por muitos como sinal de benignidade⁹. De um modo geral, a presença de calcificação sugere a presença de uma lesão benigna como granuloma ou hamartoma. A calcificação de metástases pulmonares é um evento raro e quando presentes estão normalmente associados a sarcoma osteogênico, condrossarcoma ou sarcoma

sinovial^{2,3}. O padrão de calcificação é útil na diferenciação entre nódulos benignos e malignos, na presença de nódulo pulmonar solitário, no entanto, nada foi encontrado na literatura que faça referência ao padrão de calcificação dos nódulos pulmonares múltiplos¹⁰.

Outros sinais tidos como sugestivos de benignidade são idade avançada, cavitação e margens lisas sem invasão. Apesar de, em conjunto, terem algum valor na orientação do raciocínio clínico, nenhum deles tem valor preditivo positivo alto suficiente para caracterizar benignidade^{2, 3}.

O sinal do halo é uma área claramente menos densa que a porção central do nódulo, circundando-o em toda sua

extensão. Sua presença também não é sugestiva de qualquer doença em particular, uma vez que é freqüentemente encontrado tanto em processos benignos quanto malignos, como em infecções pulmonares, neoplasias primárias do pulmão, metástases pulmonares e outros processos como, por exemplo, a GW^{2,11}.

A Linfangioleiomiomatose pulmonar (LAM) é uma doença rara, de etiologia desconhecida, que afeta basicamente mulheres jovens¹²⁻¹⁶. A doença acomete principalmente as vias aéreas, os vasos linfáticos e vasos sangüíneos do pulmão através de proliferação anormal de células de músculo liso no parênquima pulmonar^{12, 13}. Trata-se de uma doença sistêmica, visto que pode envolver múltiplos órgãos, tais como: rins, linfonodos, fígado, útero, pâncreas e pulmões^{14,15}.

O diagnóstico é clínico-radiológico^{13,16}. A presença de dispnéia e tosse seca, em mulheres jovens no período reprodutivo, associadas à história de pneumotórax espontâneo, levantam a suspeita de LAM¹⁵. Radiologicamente, a doença caracteriza-se pela presença de infiltrado intersticial reticulonodular e sinais de hiperinsuflação^{13,15,16}. Apesar de a radiografia ser de grande auxílio, é a tomografia computadorizada que normalmente sugere o diagnóstico, sendo típica a presença de lesões císticas difusas por todo o parênquima pulmonar^{13,15,16}.

Embora seja o diagnóstico de LAM clínico-radiológico, as biópsias são freqüentemente realizadas. O estudo microscópico das lesões revela que a arquitetura pulmonar é progressivamente alterada pela proliferação de células atípicas de linhagem muscular lisa, em torno das formações bronquiolares, vasculares e linfáticas. O estreitamento bronquiolar gera aprisionamento de ar, e explica parcialmente o surgimento dos cistos pulmonares e obstrução do fluxo aéreo. A proliferação muscular que envolve as vênulas pode levar a bloqueio do fluxo venoso e hipertensão arterial pulmonar retrógrada¹⁶.

Na espirometria, diferentemente da grande maioria das doenças intersticiais, a LAM apresenta-se através de um quadro obstrutivo progressivo^{13,16}.

Não há relato de alteração laboratorial específica na LAM¹⁶. Até o presente, não se encontrou nenhuma proteína com sensibilidade e especificidade significativas que pudesse definir o diagnóstico. Entre os marcadores teciduais, o mais utilizado é o anticorpo monoclonal HMB-45. Outra ferramenta utilizada, porém menos específica, é a pesquisa da alfa-actina de músculo liso (a-SMA) que é utilizada como marcador da proliferação muscular lisa ectópica no pulmão. Mais recentemente, a idéia de um desbalanço entre proteases e antiproteases tem levado à pesquisa de enzimas envolvidas no processo de destruição da matriz extracelular pulmonar¹³⁻¹⁶.

A GW é uma forma de vasculite sistêmica que envolve

principalmente o trato respiratório e os rins¹⁷⁻²². A sua forma clássica é caracterizada pela tríade de granulomas necrosantes agudos das vias aéreas superiores ou/ inferiores, por vasculite granulomatosa ou necrosante focal que afeta vasos de pequeno e médio calibres e doença renal na forma de glomerulonefrite necrosante ou focal¹⁷⁻¹⁹. Todos os pacientes aparentemente apresentam envolvimento do trato respiratório, porém em 25% o acometimento renal não ocorre^{17,20}. Vários outros sistemas também podem ser acometidos.

Os sintomas mais comumente apresentados são aqueles relacionados com o trato respiratório alto e incluem: rinorréia persistente, epistaxe, úlceras nasais ou orais, sinusopatia. Sintomas freqüentemente presentes e relacionados ao trato respiratório baixo incluem tosse, hemoptise, dispnéia e dor pleurítica. Esses sintomas podem vir acompanhados de sinais de consolidação pulmonar ou derrame pleural. Entretanto, sintomas pulmonares na ausência de sintomas do trato respiratório alto são raros. Queixas inespecíficas, como: febre, anorexia, perda de peso podem estar presentes¹⁹⁻²¹.

A GW pulmonar pode apresentar uma variedade de achados radiológicos. Os exames mais comumente utilizados são a radiografia e a tomografia computadorizada^{21,22}. A grande maioria dos pacientes apresenta radiografias alteradas do tórax, embora as apresentações sejam muito variadas^{18,19}. Os achados radiográficos mais comuns são a presença de nódulos únicos ou múltiplos, que podem variar de alguns milímetros a centímetros e podem ter limites bem definidos ou não¹⁷⁻¹⁹.

Embora variados, os achados na tomografia computadorizada na GW consistem principalmente em nódulos ou massas subpleurais ou peribroncovasculares bilaterais (em cerca de 90% dos pacientes) e de espessamento brônquico (75%)¹⁹. Consolidação do parênquima pulmonar, opacidades em vidro fosco e dilatação das vias aéreas podem ocorrer em 1/3 a 1/4 dos pacientes^{17,19}. Cavitação central normalmente ocorre em nódulos maiores do que 2cm de diâmetro¹⁷. É freqüente a visualização de vasos que alimentam as lesões. Áreas que simulam infarto pulmonar também são comuns. O sinal do halo também já foi descrito na GW. Achados tomográficos na GW também incluem adenopatia hilar, estenose traqueal, envolvimento intersticial (em uma minoria de pacientes), infiltrado acinar difuso comumente confluyente e bronquiectasia¹⁸.

CONCLUSÃO

A presença de múltiplos nódulos pulmonares assintomáticos é uma condição que freqüentemente impõe dificuldades diagnósticas. Apesar de diferentes etiologias poderem levar a esta situação, a principal hipótese a ser

considerada é a de doença metastática. A ausência de um sítio primário óbvio leva à necessidade de uma investigação mais detalhada em busca de neoplasia primária, sem descartar a hipótese de outras condições pulmonares.

Potencial Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

1. Johnston MR, Perrot M. Metastatic cancer to the lung. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: J. B. Lippincott; 2005. p. 2337-51.
2. Hirakata K, Nakata H, Nakagawa T. CT of pulmonary metastases with pathological correlation. *Semin Ultrasound CT MR*. 1995;16(5):379-94.
3. Davis SD. CT evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathoracic malignancy. *Radiology*. 1991;180(1):1-12.
4. Saxena S, Joshi JM. Multiple pulmonary nodules. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2005;47(3):193-5.
5. Ariyurek MO, Karcaaltincaba M, Demirkazik FB, Akay H, Gedikoglu G, Emri S. Bilateral multiple pulmonary tuberculous nodules mimicking metastatic disease. *Eur J Radiol*. 2002;44(1):33-6.
6. Ducla-Soares JL, Ariza A. Leiomioma benigno metastisante: um caso clínico-patológico. *Medicina Interna [periódico na Internet]*. 2002 Jul/Set [citado em 2002 Jul 13]; 9(3):193-208. Disponível em: http://www.spmi.pt/revista/vol09/v09_n3_leiomioma.pdf.
7. Gross BH, Glazer GM, Bookstein FL. Multiple pulmonary nodules detected by computed tomography: diagnostic implications. *J Comput Assist Tomogr*. 1985;9(5):880-5.
8. Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, Marquette CH. Pulmonary nodules: detection with thick-section spiral CT versus conventional CT. *Radiology*. 1993;187(2):513-20.
9. Yankelevitz DE, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(2):325-8.
10. Winer-Muran HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology*. 2006;239(1):34-9.
11. Kim Y, Lee KS, Jung KJ, Han J, Kim JS, Suh JS. Halo sign on high resolution CT: findings in spectrum of pulmonary diseases with pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23(4):622-6.
12. Sullivan EJ. Lymphangioleiomyomatosis: a review. *Chest*. 1998;114(6):1689-703.
13. Johnson S. Rare disease. 1. Lymphangioleiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax*. 1999;54(3):254-64.
14. Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, et al. Comprehensive evaluation of 35 Patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 1999;115(4):1041-52.
15. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Frazier AA, Franks TJ, Pugatch RD, Galvin JR. From the archives of the AFIP: lymphangioleiomyomatosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005;25(3):803-28.
16. Medeiros Junior P, Carvalho CRR. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Bras pneumol*. 2004;30(1):66-77.
17. Lohrmann C, Uhl M, Kotter E, Burger D, Ghanem N, Langer M. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of the literature. *Eur J Radiol*. 2005;53(3):471-7.
18. Aberle DR, Gamsu G, Lynch D. Thoracic manifestations of Wegener granulomatosis: diagnosis and course. *Radiology*. 1990;174(3 Pt 1):703-9.
19. Lee KS, Kim TS, Fujimoto K, Moriya H, Watanabe H, Tateishi U, et al. Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: CT findings in 30 patients. *Eur Radiol*. 2003;13(1):43-51. Epub 2002 May 9.
20. Stone JH. As vasculites sistêmicas. In: Goldman L, Ausiello D, editores. *Cecil: tratado de medicina interna*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 1964-74.
21. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992;116(6):488-98. Comment in: *Ann Intern Med*. 1992;117(7):619-20; author reply 620-1.
22. Buschman DL, Waldron JA Jr, King TE Jr. Churg-Strauss pulmonary vasculitis: high resolution computed tomography scanning and pathologic findings. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(2):458-61.

Abstract

Pulmonary metastasis usually presents itself as multiple and bilateral nodules with peripheral distribution. The presence of multiple pulmonary nodules in an asymptomatic patient is a situation that frequently leads to a difficult clinical investigation even to experienced physicians. Although metastatic disease is the most important diagnose to be considered in this situation, several diseases can lead to similar radiological images such as granulomas, sarcoidosis, Wegener granulomatosis, benign neoplasm, rheumatoid arthritis, Churg-Strauss syndrome and multiple hamartomas. We present two cases of asymptomatic patients with different diseases, both incidentally discovered, presenting bilateral pulmonary nodules mimicking metastases. One diagnosis was pulmonary lymphangioliomyomatosis and has been treated with tamoxifen 20mg/day for one year and four months with no lesion progression. The other one was diagnosed as Wegener Granulomatosis and has been treated with corticoid, cyclofosfamide and azatioprin, remaining with one residual calcified node.

Key words: Neoplasm metastasis; Diagnosis; Medical oncology; Coin lesion, pulmonary