

CASO CLÍNICO

MESOTELIOMA PERITONEAL NUM OPERÁRIO DA INDÚSTRIA DE FIBROCIMENTO COM NEUROFIBROMATOSE*

Afonso C. Fernandes, João M. Lopes Fonseca, António Farinha Henriques,
A. de Oliveira Soares

Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Escolar de Santa Maria. Serviço de Medicina I, Hospital Escolar de Santa Maria. Lisboa. Portugal.

RESUMO

Descreve-se um caso de neurofibromatose (doença de von Recklinghausen) com manifestações cutâneas e viscerais e em que foi clinicamente diagnosticado um tumor abdominal difuso. Admitiu-se a possibilidade de se tratar de um *schwanoma maligno*. A autópsia veio mostrar tratar-se de um mesotelioma peritoneal associado com asbestose pulmonar e contendo *corpos asbestóticos*. O doente tinha um passado de exposição aos asbestos superior a 30 anos. Revêem-se as manifestações abdominais da neurofibromatose com possível evolução maligna e as características clínico-patológicas do mesotelioma peritoneal.

O mesotelioma peritoneal é uma entidade clínico-patológica relativamente rara. Wagner terá sido talvez o primeiro a descrevê-la, em 1870^{1,2}. Winslow e Taylor, em 1960³, fizeram uma análise clínico-patológica de 12 casos fatais com características semelhantes aos únicos 13 suficientemente bem documentados que encontraram publicados desde o início do século. Desde então cerca de 300 casos foram publicados sendo uma das maiores séries a de Kannerstein e Chung publicada em 1977⁴.

A existência de mesoteliomas primitivos do peritoneu foi insistentemente posta em causa por Willis^{5,5}. Estudos histogénicos diversos (resumidos por Bolio-Cícero et al, 1961⁶), o acumular de casos, as relações etiopatogénicas estabelecidas (como a exposição aos asbestos) e os estudos epidemiológicos vieram comprovar a existência desta entidade da qual os aspectos menos conhecidos são, infelizmente, os de diagnóstico precoce e terapêutica eficaz⁷.

No caso que vamos descrever, o diagnóstico de tumor abdominal fez-se num doente com neurofibromatose, sugerindo assim a possibilidade de se tratar de uma manifestação intra-abdominal daquela facomatose. O diagnóstico de mesotelioma peritoneal associado a asbestose só foi confirmado pelo exame histológico pós-necrópsia.

Ao apresentarmos este trabalho pretendemos:

- a) realçar a importância dos elementos fornecidos pela história profissional para o levantar de hipóteses de diagnóstico;
- b) salientar a possível associação entre a exposição aos asbestos e o aparecimento de mesotelioma peritoneal;
- c) fazer uma revisão sobre esta entidade que é de diagnóstico clínico sempre difícil muito em particular quando surge no decorrer de uma afecção que pode, por si só, justificar os diferentes aspectos do quadro clínico em causa.

HISTÓRIA CLÍNICA

D. B., sexo masculino, 46 anos de idade, raça branca, casado, operário numa fábrica de produtos de fibrocimento, admitido pelo Serviço de Urgência em 4 de Abril de 1979 por vômitos incoercíveis, astenia, anorexia, emagrecimento e aumento de volume do abdómen.

Em Agosto de 1978 começou com queixas de desconforto epigástrico após as refeições, situação que se foi agravando até sentir dor epigástrica intensa e pirose pós-prandiais, seguindo-se em curto espaço de tempo o aparecimento de náuseas e vômitos cerca de duas horas depois das refeições. Após os vômitos sentia alívio da dor epigástrica e mantinha-se sem queixas, a não ser de eructações em série rápida, frequentes, até à próxima refeição. Foi observado em várias consultas, sujeito a diversos exames complementares de diagnóstico e a terapêuticas variadas, não resultando qualquer melhoria. Pelo contrário, o seu estado geral foi-se deteriorando, aparecendo astenia e anorexia intensas, emagrecimento e, no mês que precedeu o internamento, aumento de volume do abdómen.

Durante este período negou hematemeses, melenas, alterações do trânsito intestinal, disfagia ou alterações da cor da pele ou mucosas. Não tinha queixas referentes aos aparelhos respiratório, urinário ou circulatório, nem do foro neurológico ou reumatológico.

Da história progressa, relativamente ao aparelho digestivo, há a salientar úlcera duodenal aos 20 anos, diagnosticada radiologicamente e tratada com anti-ácidos e dieta. Melhorou com o tratamento, mas todos os anos, durante o Verão e Outono, recorriam as queixas dispépticas diversas, de pequena intensidade.

Relativamente a outros aparelhos e sistemas, salientamos: pleurisia aos 25 anos, meningite purulenta aos 40 anos.

Até há cerca de um ano bebia aproximadamente, 7,5 dl de vinho por dia, às refeições. Nunca fumou.

Na data da observação o doente apresentava mau estado geral e de nutrição, idade aparente superior à real, conservação da motilidade e não havia alterações da consciência. Estava apirético, tinha um pulso radial rítmico com a frequência de 80 ppm e uma tensão arterial de 130/90 mmHg. A pele apresentava efélides que não poupavam as axilas, manchas cor de café com leite, muito numerosas, distribuídas pelo tronco, principalmente, e pelos membros, com formas e dimensões variadas, algumas com mais de 1,5 cm de diâmetro, e tumores múltiplos, esferóides, mais numerosos no abdómen mas também presentes no tórax, de superfície lisa, consistência variada, a maioria sésseis, mas alguns deles pediculados, com dimensões entre 0,5 e 3 cm de diâmetro. Na face dorsal da língua, perto da linha média, observava-se um tumor de características análogas, com 0,8 cm de diâmetro e ligeiramente pediculado. A observação cárdio-respiratória não revelava alterações. O abdómen era globoso, sem rede venosa superficial visível, indolor à palpação superficial, com sinais nítidos de ascite, não permitindo a palpação do fígado e do baço nem a detecção de massas. Os membros não tinham alterações, além das cutâneas já mencionadas. O exame neurológico não revelava alterações.

Na altura da admissão os resultados dos exames complementares eram os seguintes:

Hemoglobina 13,9 mg/100 ml; Eritrocitos $5\ 380\ 000/\text{mm}^3$; leucocitos $7\ 100/\text{mm}^3$ com 79% de neutrófilos, 0% de eosinófilos, 1% de basófilos, 12% de linfócitos e 8% de monocitos; Plaquetas $360\ 000/\text{mm}^3$; Hematócrito 44%; Velocidade de sedimentação 34 mm na 1.^a hora; Tempo de protrombina 77%; Urémia 25 mg/100 ml; Glicémia 56 mg/100 ml; Fosfatase alcalina 4,5 U Bodansky; Bilirrubinémia total 0,6 mg/100 ml; Uricémia 4,4 mg/100 ml; Colesterolémia 216 mg/100 ml; Triglicéridos 120 mg/100 ml; Ionograma sérico: K^+ 4,9 mEq/L, Na^+ 142 mEq/L, Cl^- 95 mEq/L, reserva alcalina 26 mEq/L; TGO 29 U Wroblewski, TGP 20 U Wroblewski; Amilasémia 86 U Somo-

gyi/100 ml; Alfa-feto-proteína negativa; Proteínas plasmáticas totais 6,7 g/100 ml, globulinas 4,45 g/100 ml (α_1 4,4%, α_2 19,9%, β 18,1%, γ 30,8%); Catecolaminas urinárias*: adrenalina 43,8 μ g/24 h, nor-adrenalina 130 μ g/24 horas (valores normais: A 10-12 μ g/24 h, NA 30-50 μ g/24 h). O ECG mostrava bloqueio incompleto do ramo direito. Uma radiografia de tórax revelou apagamento dos seios costo-diafragmáticos (mais evidente à esquerda) e irregularidades da hemicúpula diafragmática direita que se apresentava bosselada.

Um exame radiográfico do estômago e duodeno executado alguns dias após o internamento mostrou intenso refluxo gastro-esofágico. sinais sugestivos de úlcera do bolbo duodenal, aspecto de imprecisão de contornos da região do antro gástrico e do bolbo duodenal e imagem de adição da pequena curvatura gástrica, passível de corresponder a úlcera com características suspeitas de malignidade.

Foi realizada esofago-gastro-duodenoscopia que revelou: esofagite intensa dos 2/3 inferiores do esófago, cardia aberto e intenso refluxo gastro-esofágico; estômago com gastrite moderada, piloro descentrado; na face anterior do corpo gástrico vê-se uma úlcera de aspecto benigno coberta de muco; estômago deformado sem evidência de lesão infiltrativa; mucosa duodenal coberta difusamente por ilhéus esbranquiçados alternando com zonas de hiperémia; na 2.^a porção do duodeno observa-se um polipo com 1 cm de diâmetro, com superfície lisa, não sangrante. Por razões técnicas não se fez biópsia.

Ao longo do internamento houve agravamento progressivo dos vômitos tendo-se substituído a alimentação oral por alimentação parentérica e submetido o doente a aspiração gástrica contínua. Dado o carácter incoercível que entretanto os vômitos haviam tomado e o aparecimento de obstipação pertinaz, formulou-se a hipótese de estenose jejunal por massa neoplásica e encarou-se a possibilidade de intervenção cirúrgica paliativa.

Foi efectuada paracentese e o esvaziamento da cavidade peritoneal facilitou a palpação abdominal profunda que revelou um fígado aumentado de volume, de consistência muito dura, superfície nodular e indolor. No hipocôndrio esquerdo palpou-se uma massa dura, móvel, não contígua com o fígado nem com o baço. A presença de algum líquido ascítico dificultou a palpação dos quadrantes inferiores. O teor de proteínas do líquido ascítico era de 4,4 g/l, o exame bacteriológico negativo e no exame citológico foram encontrados pequenos retalhos suspeitos de malignidade.

Foi feita nova paracentese esvaziadora com vista a peritoneoscopia, palpando-se então nos quadrantes inferiores do abdómen múltiplas massas de consistência dura. Tentou-se a peritoneoscopia mas houve penetração em ansa jejunal aderente à parede abdominal, tendo-se desistido do exame. Este acidente técnico impôs vigilância diária e antibioterapia profiláctica, não se tendo revelado nos dias ulteriores complicações com ele relacionadas. Perante este quadro foi afastada a ideia de cirurgia paliativa e continuou-se a alimentação parentérica, observando-se deterioração progressiva do estado do doente, com aparecimento de vômitos fecalóides, oclusão intestinal total, edemas generalizados, icterícia com características laboratoriais sugestivas de mecanismo obstrutivo e um quadro mental delirante, até que veio a falecer ao fim de 52 dias de internamento.

PRINCIPAIS DADOS DO EXAME NECRÓPSICO

Na pele encontraram-se múltiplas (mais de cinco) máculas de cor *café com leite* com formas e dimensões variáveis (algumas com mais de 1,5 cm de diâmetro) e com contornos bem definidos, bem como múltiplos tumores esferóides com dimensões compreendidas entre 0,5 e 3 cm de diâmetro, a maioria sésseis, alguns pediculados, uns com

* Agradecemos ao Dr. Manuel Pires Bicho do Instituto de Química Fisiológica da FML a realização destes doseamentos.

consistência mole, outros firme*. Maculas e tumores cutâneos são mais abundantes no tronco, região lombo-sagrada e membros superiores. No ombro identificou-se uma lesão de elefantíase neuromatosa (Figura 1). Na face dorsal da língua existia um tumor pediculado com 0,8 cm de diâmetro e consistência mole (Figura 2). Na 2.^a porção do duodeno, abaixo da papila de Vater, havia um polipo séssil, com 1,2 cm de diâmetro, revestido por mucosa com aspecto normal.



Figura 1 — *Máculas café com leite e lesão de elefantíase neuromatosa no ombro esquerdo.*

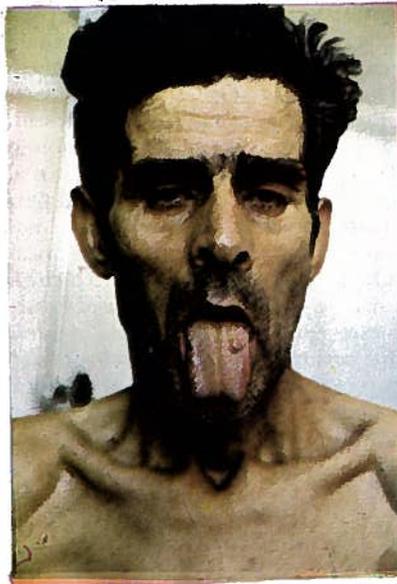


Figura 2 — *Neurofibroma da língua*

Existiam aderências em brida entre os folhetos pleurais das faces externas e mediastínicas, bilaterais, e aderências em toalha, firmes, dos folhetos pleurais diafragmáticos, também de ambos os lados. A pleura visceral estava ligeira e difusamente espessada. Havia uma fibrose pulmonar intersticial, difusa.

* Os dados referidos permitem, só por si, o diagnóstico de neurofibromatose⁸

A cavidade peritoneal continha cerca de 500 cm³ de líquido turvo de cor amarela e abundante material gelatinoso de cor vermelha-amarelada. Notou-se um marcado espessamento difuso do peritoneu parietal (3 a 5 mm) que tinha cor branca-amarelada e consistência firme.

Fígado, vesícula biliar, vias biliares extra-hepáticas, pâncreas, tubo digestivo intra-abdominal, cápsulas suprarenais e rins encontravam-se aglomerados num bloco único, sendo o elemento aglutinador o peritoneu visceral, difusa mas irregularmente espessado, existindo nalguns locais grandes nódulos tumorais, particularmente junto à raiz do mesentério (nódulo maior com 12×8×3 cm). O tecido tumoral tinha consistência firme, cor branca-amarelada, estrutura predominantemente sólida e finamente estriada.

As ansas intestinais estavam completamente envolvidas por tumor e aderentes entre si. O lúmen intestinal encontrava-se em muitos segmentos mais ou menos reduzido pela existência dos nódulos tumorais extrínsecos que empurravam e invadiam a parede do intestino (Figura 3). Não se identificaram tumores relacionados com o intestino que não em continuidade com as massas neoplásicas já descritas.

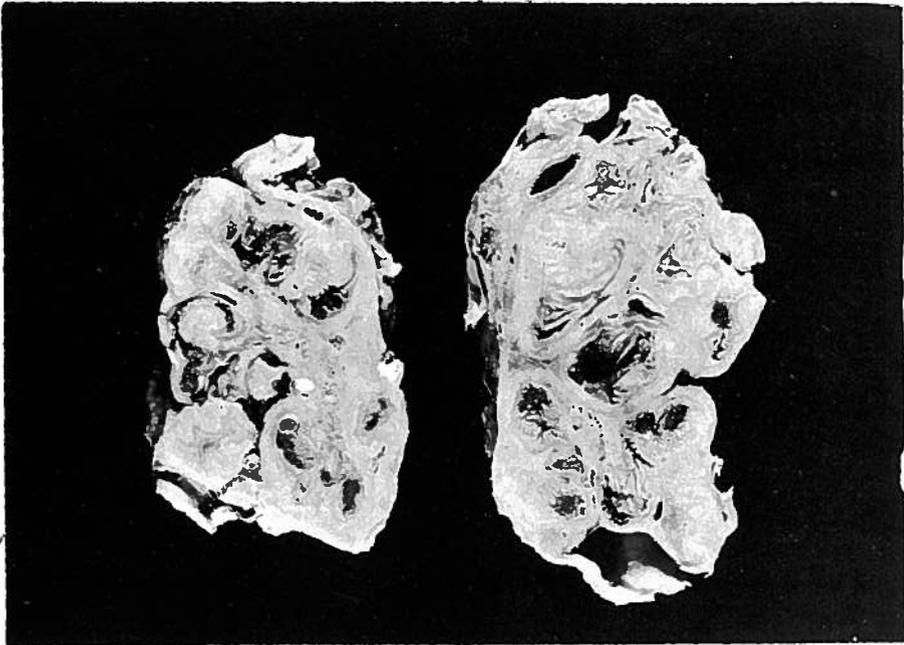


Figura 3—Seções da massa constituída pelas ansas intestinais aglomeradas e comprimidas pelo tecido tumoral.

Havia um espessamento neoplásico difuso da cápsula do fígado (em continuidade com o restante tumor abdominal), em alguns locais emitindo prolongamentos que se introduziam no parênquima hepático do qual se delimitavam bem. Sem hepatomegália nem nódulos tumorais independentes da cápsula. Vesícula biliar individualizável e sem aspectos particulares. Vias biliares extra-hepáticas envolvidas e comprimidas pelo tumor (icterícia). Pâncreas rodeado mas não invadido pelo tecido tumoral tendo o parênquima o aspecto habitual.

Na parede anterior do corpo gástrico era visível na face mucosa uma área circular com cerca de 3 cm de diâmetro de cor vermelha escura, que se verificou ao corte corresponder a hemorragia na sub-mucosa.

O tecido adiposo peri-renal estava invadido, mas os rins foram facilmente individualizados e não tinham tumor. Os ureteres estavam livres e a cápsula supra-renal direita intacta. Não se conseguiu identificar a cápsula supra-renal esquerda (incluída na massa tumoral?)

Não se encontraram alterações nos seguintes órgãos: cérebro, tronco cerebral e medula espinal, gânglios linfáticos, tireoideia, traqueia e esôfago, baço, recto, bexiga, próstata e testículos.

ESTUDO HISTOLÓGICO (Aspectos mais relevantes)

Confirmou-se a natureza neurofibromatosa dos tumores cutâneos, lingual e duodenal. O tumor da língua ocupa a lâmina própria e insinua-se entre as fibras mais superficiais da massa muscular. O tumor duodenal ocupa a submucosa e a parte mais superficial da muscular. Todos têm limites mal definidos e estrutura laxa sendo constituídos por feixes ondulados, ramificados e entrecruzados que incluem fibras nervosas (evidenciadas pela coloração de Pimentel-Amparo) separadas por células alongadas com citoplasma escasso e núcleos intensamente corados, alongados, em bastonete ou em vírgula, e por fibras de colagéneo. Todos estes elementos se encontram numa matriz edematosa. O neurofibroma da língua é mais vascularizado e nele as células de Schwann formam em alguns locais pequenas estruturas arredondadas, em espiral.

Os vários fragmentos colhidos de diversas áreas do tumor abdominal difuso descrito macroscopicamente (nomeadamente do peritoneu parietal, da cápsula hepática e respectivos prolongamentos intra-hepáticos, do peritoneu visceral e nódulos que envolvem o intestino e das grandes massas tumorais mesentéricas) mostraram ser o tecido neoplásico constituído essencialmente por estruturas tubulares e papilares, estas menos abundantes, num estroma conjuntivo (Figura 4). As células que constituem os

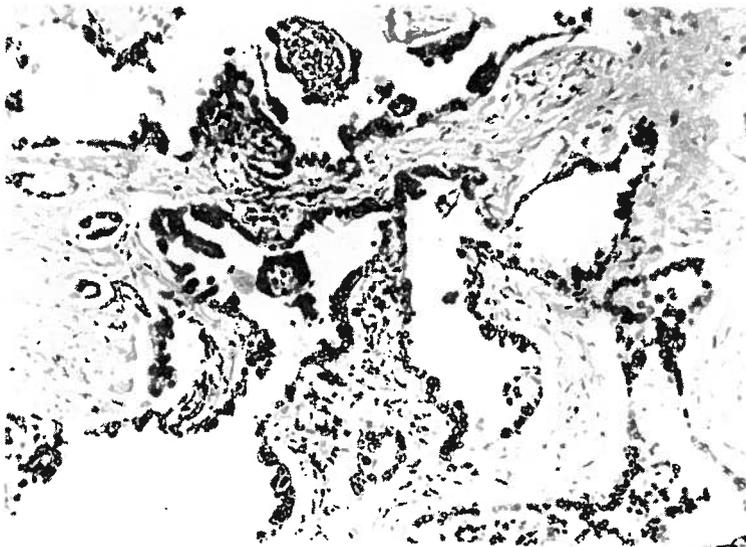


Figura 4 — Tumor abdominal: Aspecto tubulo-papilares. H.E. 140x

túbulos, que revestem as papilas e que em alguns locais formam pequenas toalhas, são grandes, arredondadas, com uma relação núcleo-citoplasma próxima da unidade, sendo o citoplasma francamente eosinófilo e relativamente homogêneo e os núcleos grandes, ovais ou redondos, centrais na célula, vesiculosos e claros, com cromatina em pequenos grumos sobretudo dispostos à periferia e alguns com nucléolo evidente (Figura 5). Encontraram-se algumas atípias e raríssimas mitoses. Túbulos e papilas não apresentam uma membrana basal. Dentro dos túbulos não se identifica nenhum produto de secreção.

No peritôneu parietal, cápsula hepática e nas grandes massas tumorais mesentéricas as estruturas de tipo epitelial não são muito numerosas e o estroma em que se encontram é abundante, pobre em células, mais ou menos hialinizado, tendo as fibras que o formam trajectos sinuosos, ondulados, por vezes com disposição circular. Este estroma cora intensamente de vermelho com a coloração de van Gieson. No fígado a delimitação entre massas tumorais e o parênquima é muito nítida.

No peritôneu visceral e nódulos tumorais que envolvem o intestino as estruturas epiteliais (quase só tubulares) são muito mais abundantes, estando separadas por estreitas faixas de estroma (aspecto rendilhado). Nalgumas áreas o estroma é contudo mais abundante e muito rico em células, mas nestas não se identificam atípias nem mitoses (Figura 6). O tumor invade amplamente a muscular e a sub-mucosa mas não ultrapassa a muscularis-mucosa.

O exame da parede gástrica na área de hemorragia referida mostrou um epitélio sem solução de continuidade, lesões de gastrite crónica atrofica, hemorragia na sub-mucosa e muscular e infiltração neoplásica da serosa e muscular.

As colorações de PAS com amilase, azul de toluidina e azul alciano foram negativas quer ao nível das estruturas epiteliais quer no estroma.

O exame histológico dos pulmões demonstrou a existência de lesões de fibrose intra-alveolar e intersticial, mais acentuadas nos lobos inferiores onde as alterações são difusas mas não uniformes existindo áreas onde há apagamento completo da estrutura alveolar devido à intensa proliferação do tecido conjuntivo fibroso.

Sobretudo nas áreas com maior fibrose, mas também noutras em que esta é menos marcada, comprovou-se a existência de numerosos corpos ferruginosos, muitos intactos, com a forma típica em haltere e segmentados, outros, mais pequenos ou fragmentados,

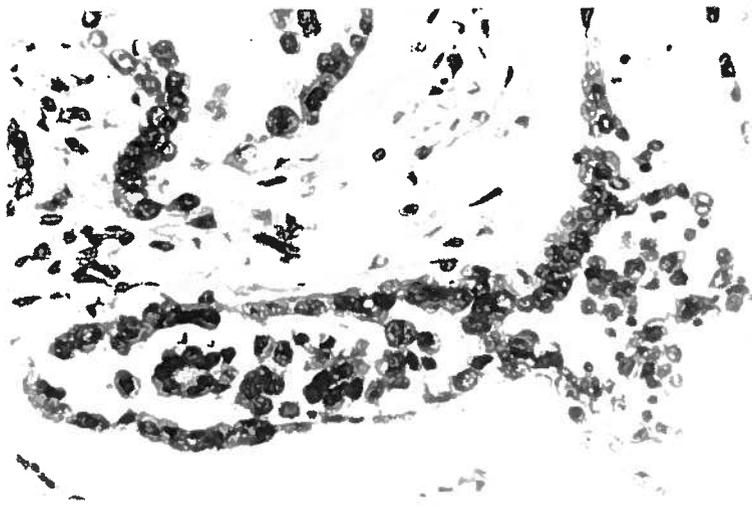


Figura 5 — Tumor abdominal: Células epiteliais com núcleos grandes, vesiculosos, alguns com nucléolo evidente. HE. 320x

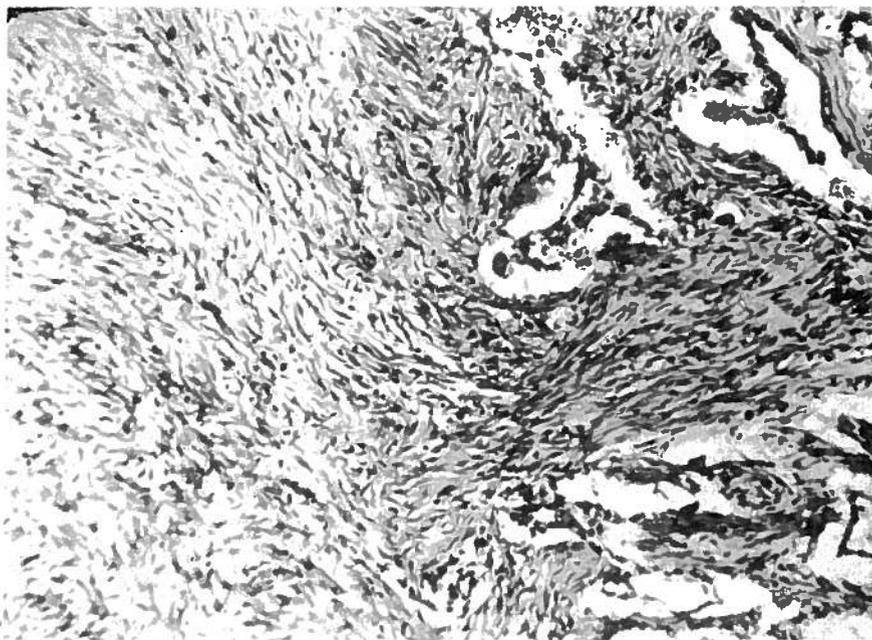


Figura 6 — Tumor abdominal: Áreas com estroma rico em células, sem atípias nem mitoses. HE. 140×

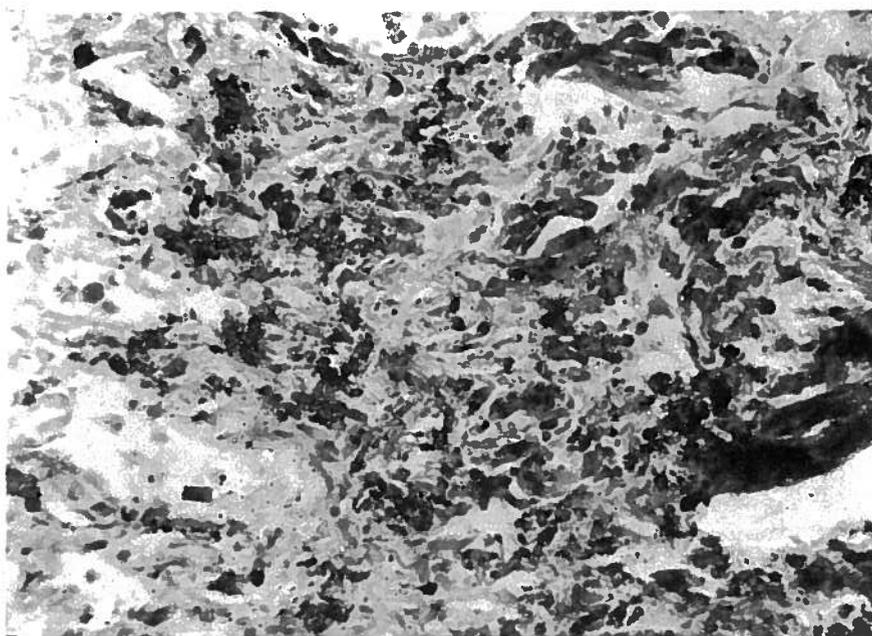


Figura 7 — Fibrose pulmonar e corpos ferruginosos. HE. 250×

dentro de macrófagos (Figura 7). As colorações especiais para o ferro (Figura 8) e para o cálcio foram positivas nos corpos ferruginosos.

A pesquisa de corpos ferruginosos no tecido do mesotelioma peritoneal foi positiva.



Figura 8—Corpos ferruginosos no pulmão. Coloração de Perls. 300x

DISCUSSÃO

O quadro clínico descrito podia ser explicado exclusivamente à luz do diagnóstico evidente de doença de von Recklinghausen. De facto, quer as alterações do trânsito gastro-intestinal (inicialmente síndrome de obstrução pilórica, mais tarde quadro de oclusão intestinal), quer a detecção de múltiplas massas intra-abdominais num doente com estigmas cutâneos de neurofibromatose são elementos que obrigam a admitir a hipótese de existirem manifestações intra-abdominais daquela afecção.

Com efeito, entre as múltiplas manifestações viscerais da doença de von Recklinghausen descritas incluem-se neurofibromas do tubo digestivo que se podem manifestar clinicamente por quadros de alterações do trânsito gastro-intestinal⁹.

Dos 607 casos de neurofibromatose, revistos por Schmitt⁹, em que existiam lesões viscerais da doença, em 36,2% o aparelho digestivo estava atingido. Em 47 casos existiam neurofibromas da língua e em 18 do duodeno.

Por quadros de obstrução do trânsito intestinal também têm sido responsabilizados neurofibromas do mesentério ou dos epiplons^{10, 11}.

A palpação de massas abdominais exuberantes quer em casos de neurofibromatose do intestino quer do mesentério ou dos epiplons tem sido descrita mesmo na ausência de malignização^{10, 11}.

A transformação maligna de eventuais neurofibromas intra-abdominais era contudo uma possibilidade a ter em conta no caso descrito dada a deterioração progressiva do estado geral e ainda devido ao aparecimento da ascite.

A evolução maligna na neurofibromatose tem sido referida por vários autores mas é difícil apontar um número comprovado da verdadeira incidência daquela complicação. Têm sido apontados valores de 3 a 15%^{9, 12}.

A neurofibromatose é uma doença hamartomatosa determinada geneticamente por um gene autosómico dominante com penetrância variável¹⁰. Quer no pai quer nos dois filhos do doente em causa foram observadas lesões cutâneas semelhantes às do doente. A causa de morte do pai terá sido um *tumor cerebral*. No filho mais velho foi diagnosticado um glioma do nervo óptico. De facto, tem sido associada à neurofibromatose uma maior tendência para o desenvolvimento de neoplasias benignas e malignas de tipos histológicos muito diversos^{9, 12}. A título de exemplo citamos gliomas do nervo óptico, astrocitomas dos hemisférios cerebrais e cerebelosos, gliomas da medula espinal, sarcomas dos nervos periféricos e dos tecidos moles¹³, adenocarcinoma do pâncreas^{12, 14},

e feocromocitoma¹⁵. Embora neste caso não existisse sintomatologia atribuível a hiperatividade catecolaminérgica, obteve-se um doseamento das catecolaminas urinárias podendo o ligeiro aumento observado dever-se apenas à existência de uma neoplasia extensa.

O caso de mesotelioma peritoneal que apresentamos obedece aos critérios de diagnóstico definitivo referidos por Churg et al, 1965¹⁶: 1. Expansão ao longo dos folhetos serosos com escassa invasão dos órgãos subjacentes; 2. Metástases escassas, quase só, e se existentes, limitadas aos gânglios linfáticos regionais; 3. Inexistência de tumor primitivo que possa disseminar pelos folhetos serosos.

Quer os aspectos macroscópicos quer os aspectos histológicos e citológicos que descrevemos são largamente compatíveis com os descritos na literatura. Salientemos a viscosidade marcada do conteúdo da cavidade peritoneal^{3,7}, o crescimento difuso em placas e nódulos com aglomeração de todas as vísceras abdominais^{3,7}, a variabilidade de aspectos histológicos e a regularidade citológica no mesmo tumor¹⁶; a disposição particularmente sugestiva das fibras de colagénio parcialmente hialinizado e o aspecto rendilhado descrito¹⁷, a raridade de pleomorfismo, anaplasia e mitoses atípicas^{3,16}, a ausência de membranas basais das estruturas epiteliais³ e a invasão apenas até à muscularis mucosa no tubo digestivo^{3,1,18}.

Não conseguimos demonstrar zonas de transição entre células mesoteliais achatadas de aparência normal, zonas de mesotélio hiperplástico e zonas de mesotelioma maligno, talvez devido à extraordinária difusão do tecido tumoral no nosso caso. Tal achado é considerado de valor para o diagnóstico de mesotelioma, em particular em material de biópsia⁶. A não confirmação da existência de mucopolissacáridos ácidos removíveis pela hialuronidase testicular ou estreptocócica não invalida o diagnóstico, em particular se as colorações são feitas em material fixado em formalina, como o nosso¹⁶. A demonstração de ácido hialurónico no tecido neoplásico é contudo um dado que muito pode auxiliar o diagnóstico¹⁹.

Segundo a classificação empregue por Whitwell e Rawcliffe³⁰, e aceite pela generalidade dos autores^{7,21}, o caso descrito corresponde à forma tubulo-papilar, com predomínio de elementos tubulares. Tal forma é a mais sugestiva de mesotelioma, em particular quando ocorre num homem (ou quando um carcinoma primitivo do ovário pode ser excluído com segurança)¹⁶, e é também a mais frequente. As formas mistas são comuns sendo raras as sarcomatosas e as *poligonais indiferenciadas*^{3,22}. A classificação de um tumor como misto implica a caracterização do componente mesenquimatoso como neoplásico. No caso apresentado, apesar de existirem áreas no tumor com estroma abundante e densamente celular, não encontramos estigmas inequívocos de malignidade que são, no entender de Kannerstein e Chung¹, indispensáveis para que se possa classificar o mesotelioma como de tipo misto.

Não parecem existir correlações entre o tipo citológico, histológico ou mesmo o grau de diferenciação e o prognóstico^{1,23}.

No que se refere à coexistência no nosso caso de um mesotelioma peritoneal e de evidência de exposição a materiais indutores da formação de corpos ferruginosos, saliente-se que embora não tenhamos demonstrado a existência de asbestos no pulmão, a história profissional do doente, a existência de grande quantidade daqueles corpos e as lesões graves de fibrose a eles associadas não nos parecem permitir que se ponha em causa o diagnóstico de asbestos.

A associação entre mesotelioma e a exposição aos asbestos (amianto) é hoje universalmente aceite embora haja sempre alguma polémica entre o que se pode considerar evidência aceitável e evidência definitivamente conclusiva²⁴ sendo naturalmente os estatísticos os mais exigentes²⁵. A relação é suficientemente firme para estimular a realização de previsões sobre a mortalidade por tumores mesoteliais em trabalhadores de indústrias que utilizam asbestos²⁶ e para preocupar os organismos responsáveis pela Saúde Pública e a Segurança no Trabalho de muitos países^{22,27,28,29}.

Aquela associação foi pela primeira vez sugerida por Wagner, Sleggs e Marchand em 1960³⁰. Múltiplos trabalhos posteriores, entre os quais se destacam os de Selikoff e

al^{31, 32}, a viriam a apoiar. Experimentalmente conseguiram induzir-se mesoteliomas em animais de laboratório após inoculação de asbestos^{33, 34}.

Os profissionais mais susceptíveis são os que trabalham com materiais com asbestos em estaleiros navais, manufactura de têxteis, revestimento de travões e isolamentos⁷. Há contudo evidência que a exposição não ocupacional (doméstica, poluição atmosférica, etc.)^{29, 35, 36, 37} e a doses mínimas³⁸ de asbestos durante curtos períodos de tempo (tão curtos como três semanas²⁷) poderá também ser patogénica. O tempo de latência entre o início da exposição e o aparecimento da neoplasia é muito longo excedendo habitualmente os 20 anos e muitas vezes ultrapassando os 40^{7, 28}.

Embora na maioria dos casos de mesotelioma peritoneal descritos na literatura tenha sido demonstrada a relação referida (história de exposição, latência de 20 ou mais anos, presença de corpos asbestósicos na expectoração ou no pulmão²¹), há casos em que tal não foi demonstrado (série de Jones e Silver, 1979², por ex.).

A ocorrência anual de casos poderá variar entre 0,1 e 100 por 100 000 habitantes em relação com o grau de exposição aos asbestos da população considerada⁷. Na Grã-Bretanha admite-se que só 10 a 15% dos mesoteliomas não estarão relacionados com os asbestos.

É um facto que só uma pequena percentagem (5 a 10%) dos expostos desenvolve tumor^{21, 29}. Ignoram-se os condicionantes da susceptibilidade individual ao desenvolvimento do mesotelioma. Alguns autores salientam a possibilidade de existir uma predisposição genética^{35, 39}. Mas existem também factores extrínsecos como o tipo de contacto^{35, 40} e, muito especialmente, a qualidade da fibra em causa^{21, 28, 40} (maior incidência nos expostos à crocidolite que ao crisotilo, amosite ou antofilita). O fumo do tabaco não actuará sinergicamente com os asbestos na patogénese do mesotelioma contrariamente ao que acontece em relação ao cancro do pulmão⁴⁰.

Embora tenha sido sugerida uma maior incidência de neoplasias malignas, para além do *schwanoma maligno* na doença de von Recklinghausen^{12, 14} não nos parece de atribuir qualquer *responsabilidade* à neurofibromatose na patogénese do mesotelioma. Não encontramos nenhum caso publicado com tal associação e o elo, evidente no nosso caso, entre asbestos e aquele tumor parece-nos demasiado forte para nos permitir especulações daquele tipo.

O doente do caso descrito teve um período de exposição ocupacional aos asbestos superior a 30 anos. Tal exposição iniciou-se aos 15 anos de idade e o tempo de latência até ao aparecimento dos primeiros sintomas relacionáveis com o desenvolvimento do mesotelioma abdominal foi de 31 anos.

Desconhece-se ainda o mecanismo de cancerigénese pelos asbestos. Mecanismos de cancerigénese química (relacionados com a contaminação das fibras por hidrocarbonetos aromáticos policíclicos ou por metais como o crómio ou o níquel) estão praticamente postos de parte. Alguns autores já não hesitam em referir um *efeito de fibra*, de cancerigénese física, comum a todos os materiais fibrosos (fibra de vidro incluída), isto é, com uma relação comprimento-diâmetro superior a três⁴¹.

No caso descrito conseguimos identificar alguns pequenos corpos asbestósicos e fibras de asbestos em vários fragmentos do tecido de mesotelioma peritoneal. Com as colorações pela hematoxilina-eosina e Perls suspeitámos da sua existência. Mas foi com a utilização do método descrito por Hourihane¹¹ de incineração de preparações histológicas de rotina e posterior montagem em bálsamo do Canadá e observação em microscópio com contraste de fase que comprovámos a sua existência e em maior (ainda que reduzido) número do que suspeitávamos. Em microscopia com a iluminação corrente, o envólucro das fibras de asbestos após a incineração toma uma cor castanha avermelhada brilhante talvez atribuível à formação de óxido de ferro.

Hourihane¹¹, na série de biópsias de mesotelioma que estudou com o método referido, encontrou em 32 preparações histológicas de tumores peritoneais de 21 doentes a presença de asbestos em oito delas (de 7 doentes). Ainda se desconhece o meca-

nismo pelo qual as fibras de asbestos atingem o peritoneu. Têm sido levantadas como hipóteses mais prováveis a via transdiafragmática (linfática ou por perfuração) e a via intestinal relacionada com fibras deglutidas.

O mesotelioma peritoneal é mais frequente nos homens (em relação com a maior exposição ocupacional destes aos asbestos) e a maioria dos casos ocorre entre os 45 e os 65 anos^{3, 4, 18, 40} embora haja relatos de casos diagnosticados dos 2 aos 92 anos^{2, 6}. O sintoma inicial mais frequente é a dor abdominal, muitas vezes inespecífica. O sinal inicial mais frequente é o aumento de volume abdominal atribuível à ascite^{7, 42}. A perda de peso é quase universal⁷. Entre os sintomas ou sinais menos frequentes contam-se: febre, náuseas e vômitos, quadros de sub-oclusão intestinal e massas abdominais palpáveis^{2, 3, 43, 44}. Os dados laboratoriais e os exames radiológicos não contribuem habitualmente de forma positiva para o diagnóstico⁷.

No caso descrito os primeiros sintomas relacionáveis com o tumor terão sido os de dor epigástrica, náuseas, vômitos, astenia e anorexia. Os primeiros sinais os de perda de peso e ascite. Nos exames complementares são de relacionar as irregularidades da hemicúpula diafragmática direita detectadas no exame radiográfico do tórax com a existência de tumor na cápsula hepática. A lesão descrita na endoscopia na face anterior do corpo gástrico correspondia de facto a hemorragia sub-mucosa determinada pela invasão neoplásica da parede do estômago como descrevemos atrás. A deformação gástrica, também descrita na endoscopia, é atribuível às massas tumorais intra-abdominais.

O caso evoluiu para um quadro de obstrução intestinal completa amplamente justificado pelos achados do exame necrópsico já descritos.

A confirmação do diagnóstico de mesotelioma peritoneal em vida reveste-se de algumas dificuldades.

A demonstração de mucopolissacáridos ácidos, entre os quais se inclui o ácido hialurónico, nos líquidos serosos, pode ter valor sendo mais um factor a favorecer o diagnóstico clínico de mesotelioma^{17, 45}. Saliente-se contudo que tal achado não confirma, só por si, o diagnóstico, existindo situações quer benignas quer malignas, para além do mesotelioma difuso, em que podem existir altas concentrações de mucopolissacáridos ácidos nos líquidos serosos^{17, 46}. Muito útil poderá ser a constatação de concentrações elevadas daqueles heteropolissacáridos em líquidos cujo diagnóstico citológico oscila entre a hipertrofia e hiperplasia mesotelial e o mesotelioma difuso⁴⁷. Então aquele dado será muito a favor deste último⁴⁶.

O diagnóstico de mesotelioma difuso por estudo cito-morfológico do líquido ascítico é difícil^{17, 22} sendo possíveis quer falsos positivos quer falsos negativos¹⁷. A principal dificuldade foi referida no parágrafo anterior. Muitas vezes encontram-se células malignas que já não retêm um mínimo de características morfológicas de células mesoteliais para poderem ser identificadas como tal. No caso descrito a resposta ao exame citológico do líquido ascítico foi: *observam-se escassos retalhos de células de núcleo volumoso formando agrupamentos semelhantes a mórulas e com discreto grau de anisonucleose. Este aspecto é sugestivo de neoplasia maligna. Sugere-se repetição do exame.*

Recentemente (Slingh e col, 1979⁴⁴) foi desenvolvido, aparentemente com sucesso, um método de imunofluorescência indirecta para identificação de células mesoteliais utilizando um soro anti-células mesoteliais. A confirmação da validade de tal método, quer em estudos citológicos quer em estudos de amostras de tumor fresco ou já fixado poderá vir a permitir fazer um diagnóstico definitivo desta entidade em vida.

Embora um diagnóstico de presunção relativamente seguro de mesotelioma peritoneal já possa hoje ser feito com base no conjunto de dados clínicos, no estudo citoquímico do líquido ascítico, nos aspectos macroscópicos encontrados na laparotomia e no estudo em microscopia óptica e electrónica²³ de biópsias de vários locais do tumor por um patologista experimentado^{4, 6, 44}, um diagnóstico definitivo, rigoroso, só pode ser obtido pelo estudo necrópsico. Este é essencial para exclusão de outra neoplasia primi-

tiva que possa ser responsável pelos mesmos aspectos (mais provavelmente do ovário, estômago ou pâncreas⁴).

As dificuldades do próprio diagnóstico histológico (com falsos negativos e falsos positivos) são postas em evidência por trabalhos como os de Mc Donald e col.²² e Greenberg e col.²⁷ Em revisões de casos baseadas exclusivamente em dados histológicos a percentagem de confirmação varia entre 50% e 60% e a de casos excluídos entre 36% e 18%.

O prognóstico do mesotelioma peritoneal é habitualmente muito mau, acontecendo a morte na maioria dos casos antes de 12 meses após o diagnóstico de tumor abdominal⁷. Há porém referências a sobrevivências após o diagnóstico de 9 meses⁴ a 9 anos³.

No caso descrito o tempo que mediou entre os primeiros sintomas e a morte foi de 9 meses.

As possibilidades terapêuticas são escassas. A cirurgia raramente poderá actuar. A radioterapia poderá ter algum efeito paliativo (alívio da dor e da ascite) mas é relativamente ineficaz contra este tipo de tumor. As instalações de ouro ou fósforo radioactivos na cavidade peritoneal podem induzir remissões temporárias. Os agentes alquilantes parecem os mais eficazes. Múltiplas associações têm sido tentadas mas a maior parte dos estudos estão ainda em curso^{2,49}. Mas numa afecção em que um elo patogénico tão firme foi estabelecido as possibilidades de profilaxia devem ser postas em prática.

Agradecimentos

À Doutora Maria José Lacerda pelos preciosos comentários críticos que teve a gentileza de fazer.

Aos Professores Doutores Cortez Pimentel e Nogueira da Costa pelo interesse demonstrado por este trabalho.

SUMMARY

PERITONAL MESOTHELIOMA REPORTED IN A FIBROCEMENTINDUSTRY WORKER WITH NEUROFIBROMATOSIS

The authors report a case of neurofibromatosis of Von Recklinghausen with cutaneous and visceral manifestations, in which a diffuse abdominal tumor was diagnosed. The possibility of a malignant schwannoma was admitted. The necropsy evidenced a peritoneal mesothelioma associated with pulmonary asbestosis, asbestos bodies having been detected. The patient had a past history of professional exposition to asbestos, through more than 30 years. The visceral manifestations of neurofibromatosis and their possible malignization, as well as the clinical and pathological characteristics of peritoneal mesothelioma, are briefly reviewed.

BIBLIOGRAFIA

1. TRINCÃO RAC, MARTINS MIB, PORTO AL: Mesotelioma primitivo maligno do peritoneu. *Arq Pat Geral e Anat Pat da Univ Coimbra*, V, Nova Série, 1962.
2. JONES DEC, SILVER D: Peritoneal mesotheliomas. *Surgery*. 1979; 86: 556.
3. WINSLOW DJ, TAYLOR HB: Malignant peritoneal mesotheliomas. *Cancer* 1960; 13: 127.
4. KANNERSTEIN M, CHURG J: Peritoneal mesothelioma. *Human Pathology* 1977; 8: 83.
5. ASHLEY DJB: *Evans Histological Appearances of Tumors*. 3.ª edição Churchill Livingstone, New York, pág. 650, 1978.

6. BOLIO-CÍCERO A, AAGUIRRE J, PEREZ-TAMAYO R: Malignant peritoneal mesothelioma. *Am J Clin Path* 1961; 36: 417.
7. MOERTEL CG: Peritoneal mesothelioma. *Gastroenterology* 1979; 63: 346.
8. ADAMS RD, DE LONG GR: The Phakomatoses. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 8.^a ed. Editor Thorn GW Mc Graw-Hill Kogakusha Tokyo. Pág. 1936, 1977.
9. SCHMITT J: Visceral aspects of The Phakomatoses. In *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 14, The Phakomatoses. Editores Vinken PJ e Bruyn GW. Pág. 668, 1972.
10. CYWES S, MAYELL MJ: Mesenteric neurofibromatosis in childhood. *Brit J Surg* 1972; 59: 739.
11. THOMAS HO, JELLIFFE DB: Giant neurofibroma of the great omentum. *Brit J Surg* 1953; 40: 473.
12. KNIGHT WA, MURPHY WK, GOTTLICH JA: Neurofibromatosis associated with malignant neurofibromas. *Arch Dermatol* 1973; 107: 747.
13. D'Agostino AN, SOULE EH, MILLER RH: Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen disease). *Cancer* 1963; 16: 1015.
14. KELLER RT, LOGAN JR GM: Adenocarcinoma of the pancreas associated with neurofibromatosis. *Cancer* 1977; 39: 1264.
15. SCHONEBACH J, LJUNGBERG O: Recklinghausen's disease: a multifaceted syndrome. *Acta Path Microbiol Scand*, Section A 1970; 78: 437.
16. CHURG J, ROSEN SH, MOOLTEN S: Histological characteristics of mesothelioma associated with asbestos. *Ann NY Acad Sc* 1965; 132: 614.
17. MCCAUGHY WTE: Criteria for diagnosis of diffuse mesothelial tumors. *Ann NY Acad Sc* 1965; 132: 603.
18. MANN RH, GROSH JL, O'DONNELL WM: Mesothelioma associated with asbestosis. *Cancer* 1966; 19: 521.
19. ARAI H, KANG KY, SATO H, SATOH K, NAGAI H, MOTOMIYA M, KONNO K: Significance of the quantification and demonstration of hyaluronic acid in tissue specimens for the diagnosis of pleural mesothelioma. *Am Rev Resp Dis* 1979; 120: 529.
20. WHITWELL F, RAWCLIFFE RM: Diffuse malignant pleural mesothelioma and asbestos exposure. *Thorax* 1971; 26: 6.
21. PARKES WR: Occupational Lung Disorders. Butterworths, London, p 270, 1971.
22. MCDONALD AD, MAGNER D, EYSEN G: Primary malignant mesothelial tumors in Canada, 1960-1968. *Cancer* 1973; 31: 869.
23. KLIMA M, SPJUT HJ, SEYBOLD WD: Diffuse malignant mesothelioma. *J Clin Path* 1975; 65: 583.
24. Editorial: Asbestos and cancer: The International Lag. *Am Rev Resp Dis* 1978; 118: 975.
25. NURMINEN M: The epidemiologic relationship between pleural mesothelioma and asbestos exposure. *Scand J Work Environ and Health* 1975; 1: 128.
26. NEWHOUSE ML, BERRY G: Predictions of Mortality from mesothelial tumours in asbestos factory workers. *British J of Ind Medicine* 1976; 33: 147.
27. GREENBERG M, DAVIES TAL: Mesothelioma register. *British J of Ind Medicine* 1974; 31: 91.
28. Editorial: Asbestos. *Lancet* II: 1211, 1977.
29. NIH: Effects of asbestos exposure emphasized. *JAMA* 1978; 239: 2431.
30. WAGNER JC, SLEGGS CA, MARCHAND P: Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in North Western Cape Province. *Brit J Ind Medicine* 1960; 17: 260.
31. SELIKOFF IJ, CHURG J, HAMMOND EC: Asbestos exposure and neoplasia *JAMA* 1964; 188: 142.
32. SELIKOFF IJ, CHURG J, HAMMOND EC: Relation between exposure to asbestos and mesothelioma. *New Engl J Med* 1965; 272: 560.
33. WAGNER JC, BERRY G, TIMBRELL V: Mesothelioma in rats after inoculation with asbestos and other materials. *Br J of Cancer* 1973; 28: 173.
34. LIMASSET MJC: Pouvoir cancérigène des amiantes et des matériaux fibreux. Nota n.º 1036-85-76 do I.N.R.S. Paris.
35. VIANNA NJ, POLAN AK: Non-occupational exposure to asbestos and malignant mesothelioma in females. *Lancet* 1978; 1: 1061.
36. Editorial: Risks of environmental exposure to asbestos. *Brit Med J* 1978; 1: 1164.
37. MCCULLAGH SF: Non-occupational exposure to asbestos and malignant mesothelioma. *Lancet* II: 521, 1978.
38. CHEN W, MOTTET NK: Malignant mesothelioma with minimal asbestos exposure. *Human Path* 1973; 9: 253.
39. LI FP, LOKICH J, LAPEY J, NEPTUNE W, WILKINS EW: Familial mesothelioma after intense asbestos exposure at home. *JAMA* 1978; 240: 467.
40. MCDONALD AD, HARPER A, EL ATTAR OA, MCDONALD JC: Epidemiology of primary malignant mesothelial tumours in Canada. *Cancer* 1970; 26: 914.
41. HOURIHANE DO'B: Biopsy series of mesotheliomata. *Ann NY Acad Sci* 1965; 132: 647.
42. ROBERTS GH, IRVINE RW: Peritoneal mesothelioma. *Brit J Surg* 1970; 57: 645.
43. GODWIN MC: Diffuse mesotheliomas. *Cancer* 1957; 10: 298.
44. SINGH G, WHITESIDE TL, DEKKER A: Immunodiagnosis of mesothelioma. *Cancer* 1979; 43: 2288.
45. THOMPSON ME, BROMBERG PA, AMENTA JS: Acid mucopolysaccharide determination. A useful adjunct for the diagnosis of malignant mesothelioma with effusion. *Am J Clin Path* 1969; 52: 335.

16. CASTOR CW, NAYLOR B: Acid mucopolysaccharide composition of serous effusions: study of 100 patients with neoplastic and non neoplastic conditions. *Cancer* 1967; 20: 462.
17. ROBERTS GH, CAMPBELL GM: Exfoliative cytology of diffuse mesothelioma. *J Clin Pathol* 1972; 25: 577.
18. WEISS RB, MUGGIA FM: Working conference on mesothelioma treatment trials — Meeting report. *Cancer Research* 1979; 39: 5799.

Pedido de separatas: *Afonso C. Fernandes*
Serviço de Anatomia Patológica
Hospital de Santa Maria
Av. Egas Moniz
1600 Lisboa, Portugal