



Revista Portuguesa de Pneumología

ISSN: 0873-2159

sppneumologia@mail.telepac.pt

Sociedade Portuguesa de Pneumologia

Portugal

Lopes, Telma; Clemente, Susana; Feliciano, Amélia; Lourenço, Isabel; Costa, Agostinho; Gil Duarte, Joaquim

Hemangioendotelioma epitelióide do pulmão - Raridade, dificuldades diagnósticas e terapéutica

Revista Portuguesa de Pneumología, vol. XV, núm. 6, noviembre-diciembre, 2009, pp. 1167-1174

Sociedade Portuguesa de Pneumologia

Lisboa, Portugal

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169718497009>

- ▶ Como citar este artigo
- ▶ Número completo
- ▶ Mais artigos
- ▶ Home da revista no Redalyc

 redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal  
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# Caso Clínico

## Case Report

Telma Lopes<sup>1\*</sup>  
Susana Clemente<sup>2\*</sup>  
Amélia Feliciano<sup>2\*</sup>  
Isabel Lourenço<sup>3\*\*\*</sup>  
Agostinho Costa<sup>4\*\*</sup>  
Joaquim Gil Duarte<sup>5\*</sup>

### Hemangioendotelioma epitelióide do pulmão – Raridade, dificuldades diagnósticas e terapêutica

### *Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma – Rarity, diagnosis and treatment difficulties*

Recebido para publicação/received for publication: 09.02.03  
Aceite para publicação/accepted for publication: 09.05.15

#### Resumo

Os autores apresentam um caso de hemangioendotelioma epitelióide (HEE) primário do pulmão num doente de 51 anos, sexo masculino, que iniciou queixas de tosse seca, seguida de sintomas constitucionais e dispneia. Após realização de alguns exames complementares de diagnóstico, que incluíram biópsia cirúrgica, foi considerada a hipótese de tuberculose pulmonar e iniciou antibacilares, que manteve durante três semanas. Por agravamento clínico e imagiológico, foi feita revisão do caso e estudo imunoistoquímico

#### Abstract

The authors report a case of a primary pulmonary epithelioid haemangioendothelioma (EHE) in a 51 year-old man, a mechanic, who complained of a dry cough followed by constitutional symptoms and dyspnoea. Patient underwent a series of diagnostic exams including surgical biopsy and pulmonary tuberculosis was diagnosed. He was prescribed tuberculosis drugs for three weeks. Following clinical and imaging deterioration, the case was reviewed by pathologists who concluded the pulmonary biopsy

<sup>1</sup> Interna da Formação Específica de Pneumologia

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Pneumologia

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Anatomia Patológica

<sup>4</sup> Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia

<sup>5</sup> Chefe de Serviço de Pneumologia

Departamento de Pneumologia. Director: Dr. Jaime Pina

\* Serviço de Pneumologia IV

\*\* Unidade de Oncologia Pneumológica

\*\*\* Serviço de Anatomia Patológica. Chefe de Serviço: Dra. Madalena Ramos

Centro Hospitalar de Lisboa Norte (CHLN) – Hospital de Pulido Valente  
Alameda das Linhas de Torres, n.º 117  
1769-001 Lisboa

e-mail: telmasl.81@gmail.com

## HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIÓIDE DO PULMÃO – RARIDADE, DIFICULDADES DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

Telma Lopes, Susana Clemente, Amélia Feliciano, Isabel Lourenço, Agostinho Costa, Joaquim Gil Duarte

dos tecidos pulmonares biopsados e concluiu-se estar perante um HEE de alto grau/angiossarcoma do pulmão. Iniciou quimioterapia com carboplatina, etoposido e bevacizumab, com ligeira melhoria. Faleceu sete meses após o aparecimento dos primeiros sintomas e sete semanas após o diagnóstico definitivo.

Os autores pretendem realçar a raridade desta neoplasia pulmonar, a importância da suspeição clínica e as dificuldades no diagnóstico e tratamento, e salientar os potenciais benefícios da utilização de um fármaco antiangiogénico.

**Rev Port Pneumol 2009; XV (6): 1167-1174**

**Palavras-chave:** Hemangioendotelioma epitelióide, angiossarcoma do pulmão, asbestos, bevacizumab.

revealed an intermediate/high grade pulmonary EHE/angiosarcoma. The patient underwent three cycles of chemotherapy with carboplatin, etoposide and bevacizumab with no complications. He died seven months after onset of symptoms and seven weeks after definitive diagnosis.

The authors wish to highlight the rarity of this pulmonary neoplasm and the importance of clinical suspicion, and the diagnosis and treatment difficulties in addition to the potential benefits of antiangiogenic drugs.

**Rev Port Pneumol 2009; XV (6): 1167-1174**

**Key-words:** Epithelioid hemangioendothelioma, pulmonary angiosarcoma, asbestos, bevacizumab.

### Introdução

O hemangioendotelioma epitelióide é um tumor vascular raro, de baixo grau de malignidade, com origem nas células endoteliais, que se pode desenvolver em qualquer tecido. Os tumores vasculares de alto grau são denominados angiossarcomas epitelioides. Quando estes tumores surgem no pulmão são habitualmente o resultado de metástases de um tumor primário da pele, coração, mama ou fígado<sup>1</sup>. O tumor primário do pulmão é extremamente raro, tendo sido descrito pela primeira vez por Dail e Liebow, em 1975, com a denominação de *intravascular sclerosing bronchioalveolar tumor*<sup>2</sup>.

Até ao momento não foram encontradas estratégias terapêuticas eficazes para este tipo de tumor, sendo que o seu prognóstico é geralmente reservado.

### Caso clínico

Os autores descrevem o caso clínico de um doente do sexo masculino, 51 anos, caucasiano, mecânico de automóveis, não fumador e sem antecedentes pessoais relevantes. Aparentemente saudável até Novembro de 2007, quando iniciou um quadro clínico caracterizado por tosse seca, não associada ao esforço físico. Esta tosse manteve-se, apesar das várias terapêuticas instituídas, com fármacos antialérgicos, inibidores da bomba de protões e anti-inflamatórios. Em Janeiro de 2008 associaram-se outros sintomas, como sudorese nocturna, anorexia e perda ponderal (cerca de 12 kg em 2 meses), cansaço fácil e dispneia de agravamento progressivo. No mês seguinte foi referenciado para a consulta de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente. Ao exame objectivo, o doente apresentava-se emagrecido e com mucosas ligeiramente

## HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIÓIDE DO PULMÃO – RARIDADE, DIFICULDADES DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

Telma Lopes, Susana Clemente, Amélia Feliciano, Isabel Lourenço, Agostinho Costa, Joaquim Gil Duarte

descoradas. Eupneico em repouso e ligeiramente dispneico com pequenos esforços. A auscultação cardíaca não apresentava alterações e a auscultação pulmonar revelou sibilos bilaterais.

Dos exames complementares de diagnóstico, efectuados em Fevereiro de 2008, salientam-se os seguintes:

**1) Radiografia de tórax** (Fig. 1), que evidienciou a presença de múltiplas lesões nodulares pulmonares bilaterais, e **tomografia computorizada (TC) torácica** (Fig. 2) que revelou a presença de alterações reticulonodulares, que interessavam maioritariamente o pulmão cortical.

**2) Analiticamente** verificou-se a presença de anemia microcítica (Hb 10,8 g/dL; VGM 82,9 fL; HGM 27,4 pg), sendo que a PCR, a função renal, o ionograma e a função hepática não apresentavam alterações.

**3) Provas funcionais respiratórias** que mostraram um padrão de restrição pulmonar moderada e difusão do monóxido de carbono normal [FVC 3,08 L (67%); FEV1 2,63 L (71%); FEV1/FVC 85%]; RV 1,37 (61%); TLC 4,45 L (62%); DLCO 79%, com DLCO/VA 92%]. **Gasimetria arterial** (ar ambiente) apresentava normoxemia com normocapnia (pH 7,45; pCO<sub>2</sub> 41,2 mmHg; pO<sub>2</sub> 91,0 mmHg; HCO<sub>3</sub> 28,1 meq/L; Sat.O<sub>2</sub> 97,3%).

**4) Broncofibroscopia**, cujo exame endoscópico foi normal. A citologia e a micobacteriologia do lavado broncoalveolar foram negativas. A biópsia pulmonar transbrônquica, ao nível do lobo inferior direito, revelou a presença de um infiltrado inflamatório no parênquima pulmonar, de predomínio linfocitário, sem granulomas nem tecido neoplásico. A marcação imunoistoquímica foi negativa na pesquisa de células neoplásicas.



Fig. 1 – Radiografia de tórax (Fevereiro/2008): múltiplos nós pulmonares bilaterais

Perante o agravamento do quadro clínico e a ausência de diagnóstico, foi submetido a biópsia pulmonar e pleural por VATS (*video-assisted thoracoscopic surgery*), em Março de 2008.

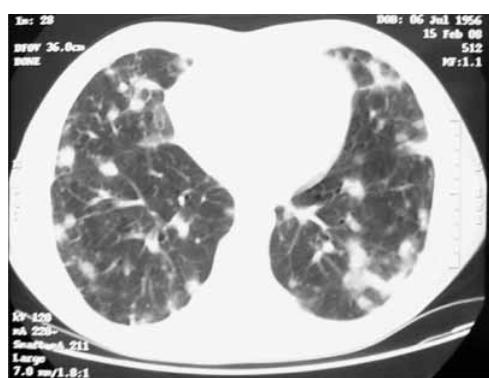


Fig. 2 – TC torácica (Fevereiro/08): alterações reticulonodulares interessando maioritariamente o pulmão cortical

## HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIÓIDE DO PULMÃO – RARIDADE, DIFICULDADES DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

Telma Lopes, Susana Clemente, Amélia Feliciano, Isabel Lourenço, Agostinho Costa, Joaquim Gil Duarte

Na peça de ressecção pulmonar ( $4,5 \times 2 \times 1$  cm) observava-se um nódulo com 0,7 cm de diâmetro. Microscopicamente tratava-se de parênquima pulmonar com numerosos granulomas epitelioides com necrose central. A coloração de Ziehl-Nielsen não revelou BAAR. O fragmento de pleura mostrava um infiltrado inflamatório crônico e esboço de granulomas.

Foi admitido o diagnóstico de tuberculose pulmonar e pleural e iniciou terapêutica antibacilar em Abril de 2008. Contudo, por agravamento dos sintomas constitucionais, da dispneia e do aparecimento de pieira, associados a insuficiência respiratória parcial ( $\text{PaO}_2 = 55$  mmHg), com agravamento radiológico, foi internado, a 30 de Abril de 2008, para esclarecimento da situação clínica.

O exame bacteriológico da expectoração, directo e cultural, foi negativo. Os marcadores tumorais, Cyfra 21 e CEA, apresentavam valores normais.

A TC torácica, de 6 de Maio de 2008 (Fig. 3), mostrou agravamento numérico e volumétrico das alterações reticulonodulares, bilateralmente, em comparação com a TC torácica realizada em Fevereiro de 2008. Foi notório ainda o espessamento pleural e áreas com calcificação, particularmente no componente cisural à direita. Não apresentava áreas de perda de substância nem adenomegalias valorizáveis.

A TC abdominal (6 de Maio de 2008) não revelou alterações (“...homogeneidade dos coeficientes de atenuação dos parênquimas hepático, pancreático e esplénico. Rins com normal volumétrica, com adequada espessura parenquimática, sem ectasia do excretor ou sinais de litíase. Ausência de ascite. Sem adenomegalias.”)

Perante este agravamento clínico fugaz, e sob terapêutica antibacilar durante três semanas, foi discutido novamente o caso com a anato-

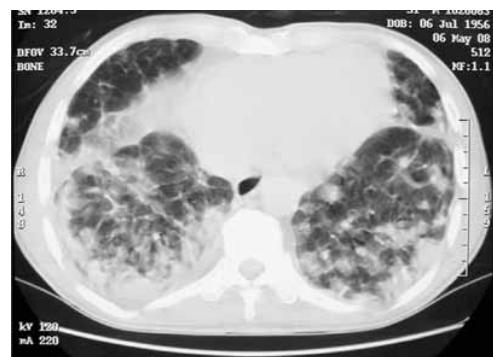


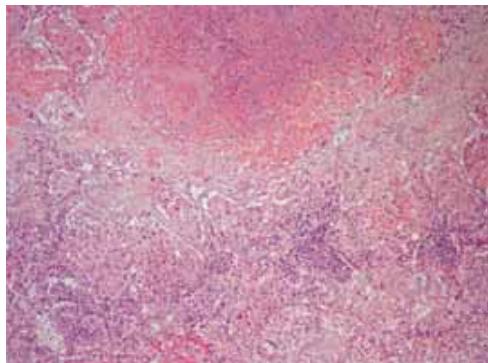
Fig. 3 – TC torácica (Maio/08): agravamento numérico e volumétrico das alterações reticulonodulares, bilateralmente

mia patológica, que fez a revisão das biópsias pulmonar e pleural obtidas por VATS. O relatório anatomo-patológico pulmonar descreve uma lesão granulomatosa, constituída por células epitelioides pleomórficas, de núcleos vesiculosos com nucléolos por vezes visíveis a rodearem áreas de necrose (Fig. 4). As células demonstraram positividade fraca para AE1, AE3 e CK7, forte para vimentina e CD34 (Fig. 5). Concluiu-se assim, em Maio de 2008, que os aspectos morfológicos conjugados com o estudo imunoistoquímico favoreciam o diagnóstico de hemangioendotelioma epitelióide de alto grau /angiossarcoma.

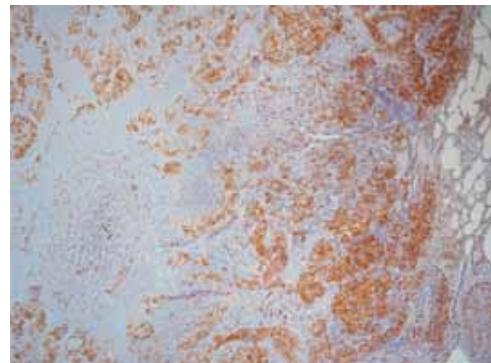
Por apresentar valores de  $\gamma\text{GT}$  ligeiramente elevados, apesar de TC abdominal sem alterações, realizou ecografia abdominal superior (14 de Maio 2008), que revelou “...no parênquima hepático pelo menos três formações nodulares hiperecôides bem circunscritas no lobo direito, com 17, 11 e 9 mm, todas elas periféricas, ecograficamente compatíveis com hemangiomas...”, mas devido ao contexto clínico foi sugerida avaliação complementar por ressonância magnética devido a possibilidade de lesões secundárias.

## HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIÓIDE DO PULMÃO – RARIDADE, DIFICULDADES DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

Telma Lopes, Susana Clemente, Amélia Feliciano, Isabel Lourenço, Agostinho Costa, Joaquim Gil Duarte



**Fig. 4** – HEx100: nódulos constituídos por periferia celular e alguns com necrose central. As células são ovais de núcleo redondo e núcleolo evidente



**Fig. 5** – As células neoplásicas demonstraram positividade para o CD-34

O caso foi apresentado à unidade de oncologia pneumológica e o doente iniciou quimioterapia (QT) com carboplatina (*area under the curve* (AUC) 5mg/mL, endovenoso, no primeiro dia de cada ciclo) + etoposido (120mg/m<sup>2</sup>, endovenoso, durante os três primeiros dias de cada ciclo), e bevacizumab (7,5 mg/kg de peso, endovenoso, no primeiro dia de cada ciclo), a cada 21 dias. Verificou-se uma ligeira melhoria sintomática, apesar da necessidade de oxigenoterapia, e o doente teve alta para o domicílio. Fez mais dois ciclos de QT em regime de Hospital de Dia (num período de seis semanas), com boa tolerância, mas foi-se verificando uma deterioração clínica progressiva, com agravamento da insuficiência respiratória. Faleceu cerca de sete meses após o aparecimento dos primeiros sintomas respiratórios e apenas sete semanas depois do diagnóstico definitivo da doença.

### Discussão

O HEE é um tumor vascular raro, com origem nas células endoteliais. Existe um sitio na Internet destinado ao registo de todos

os casos (<http://www.lookfordiagnosis.com/cases.php?term=Hemangioendothelioma+Epiteli%C3%83ide&lang=3>).

O HEE primário do pulmão está descrito em pouco mais de 50 casos na literatura e, quando se fala em angiossarcoma epitelióide do pulmão (o tipo de HEE de alto grau de malignidade), esse número reduz-se apenas a alguns casos documentados. A maioria dos doentes com HEE é do sexo feminino (3/4 dos casos), com a idade da primeira apresentação da doença variável (entre os 12 e os 61 anos), mas 40 % tem idade inferior a 30 anos<sup>2</sup>.

Em relação aos factores de risco, pouca informação existe na literatura, mas há um artigo publicado que relaciona a exposição a asbestos com o aparecimento desta neoplasia vascular<sup>3</sup>. Este doente era mecânico de automóveis, estando regularmente exposto a asbestos (na reparação de calços de travões contendo amianto, sobretudo dos veículos mais antigos). Deste forma, é possível estarmos perante um caso de neoplasia de etiologia profissional por exposição aos asbestos. Contudo, é necessária mais investigação para se poder estabelecer realmente uma as-

## HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIÓIDE DO PULMÃO – RARIDADE, DIFICULDADES DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

Telma Lopes, Susana Clemente, Amélia Feliciano, Isabel Lourenço, Agostinho Costa, Joaquim Gil Duarte

sociação entre o HEE e a exposição aos asbestos.

O HEE primário do pulmão caracteriza-se por um crescimento insidioso e silencioso, com mais de metade dos doentes assintomáticos, motivo pelo qual habitualmente já apresenta invasão local e metastização hematogénica aquando das primeiras manifestações clínicas e do diagnóstico. Alguns doentes apresentam dor pleurítica, dispneia, tosse seca ou hemoptises. Cerca de 10% tem derrame pleural.

O diagnóstico precoce não é comum devido à raridade do tumor, o que faz com que o índice de suspeição seja baixo. No caso aqui descrito comprovou-se o curso insidioso da doença, tendo o doente como primeiro sintoma apenas tosse seca, seguida, após algumas semanas, de sintomas constitucionais e dispneia de agravamento progressivo.

Em termos imagiológicos manifesta-se, habitualmente, por múltiplas lesões pulmonares nodulares bilaterais, de pequenas dimensões (menos de 1 cm; mas podem atingir mais de 2 cm), apesar de, por vezes, poder surgir como um único nódulo ressecável cirurgicamente. No caso descrito, a primeira radiografia de tórax evidenciava a presença de múltiplos nódulos pulmonares dispersos bilateralmente, confirmados pela TC torácica, inviabilizando qualquer abordagem cirúrgica para ressecção dos mesmos.

O diagnóstico definitivo só é possível através do exame histopatológico e confirmado com estudo imunoistoquímico de fragmentos obtidos por biópsia endoscópica ou, na maioria dos casos, cirúrgica das lesões nodulares.

Os achados mais comuns e mais precoces são o infiltrado inflamatório alveolar in-

tersticial de predomínio linfocitário. Progressivamente os nódulos (arredondados ou ovais) vão adquirindo um centro com necrose, ou seja, tomam o aspecto de granulomas epitelioides com necrose central. Nesta fase, o aspecto histopatológico pode ser facilmente confundido com o da tuberculose pulmonar, que foi o que aconteceu no caso aqui descrito, ainda para mais sendo esta patologia tão frequente em Portugal. Tipicamente, as células são arredondadas, com citoplasma abundante, e os núcleos são redondos ou ovais. O aparecimento de figuras mitóticas é raro, assim como os núcleos dismórficos, mas quando surgem são sinais de mau prognóstico. A imunoistoquímica tem nestes casos um papel fundamental para o diagnóstico definitivo. Recorre-se a marcadores específicos para tumores derivados do endotélio, como CD34, CD31 e factor VIII (factor von Willebrand)<sup>4</sup>. No caso aqui discutido, o diagnóstico definitivo foi realmente conseguido após se ter comprovado a fraca positividade das células para AE1, AE3 e CK7 (excluindo-se o carcinoma do pulmão) e a forte positividade para o CD34. Como as células se mostraram francamente pleomórficas, de núcleos vesiculosos e com nucleolos por vezes visíveis, verificou-se estar perante um alto grau de malignidade e, assim, conjugando todos os achados, chegou-se ao diagnóstico de HEE de alto grau/angiossarcoma.

A disseminação deste tipo de tumor pode ocorrer por via hematogénica ou linfática e para a pleura por continuidade (o que também ocorreu neste caso). Raramente há metastização à distância (provavelmente por via hematogénica) para o fígado, pele, rim, baço e cavidade retroperitoneal.

## HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIÓIDE DO PULMÃO – RARIDADE, DIFICULDADES DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

Telma Lopes, Susana Clemente, Amélia Feliciano, Isabel Lourenço, Agostinho Costa, Joaquim Gil Duarte

Em relação às ofertas terapêuticas, a única eficaz é a excisão cirúrgica de uma lesão pulmonar isolada, sem metastização.

No caso, a presença de lesões reticulonodulares múltiplas bilaterais, e posteriormente a documentação de metastização (pleural e eventualmente hepática), as possibilidades terapêuticas são reduzidas e com poucas evidências de sucesso.

Este tipo de tumor parece ser pouco sensível à quimioterapia (existem vários artigos que relatam tentativas de tratamento com mitomicina C, 5-fluoruracilo, ciclosfosfamida, vincristina ou cisplatina), tendo-se verificado o sucesso terapêutico em apenas um caso de HEE, em que se recorreu a carboplatina e etoposido<sup>5</sup>.

Em relação ao angiossarcoma, há um caso de sucesso com recurso à combinação de radioterapia com imunoterapia (IL-2 recombinante)<sup>1</sup>. Contudo, a resposta deste tumor à radioterapia isolada é precária e esta é uma técnica só possível para lesões isoladas ou em pequeno número.

Uma terapêutica promissora, mas que necessita de mais estudos, é o recurso a fármacos antiangiogénicos, que poderão ser eficazes mesmo como agentes únicos, e até em doentes submetidos a rádio e/ou quimioterapia prévias. Existe pelo menos um caso relatado de sucesso com terapêutica com bevacizumab no HEE<sup>6</sup>. Com base nesta informação, avançou-se, no caso descrito, para uma oferta terapêutica com um antiangiogénico (bevacizumab) associada a carboplatina e etoposido, por já terem mostrado eficácia<sup>5,6</sup>.

Nos casos de HEE de baixo grau, a sobrevivência pode atingir algumas décadas após o diagnóstico (um caso documentado com 24 anos de sobrevivência), mas nos de alto grau

de malignidade, como se verifica no angiossarcoma, a sobrevivência não ultrapassa as poucas semanas após o diagnóstico.

Num estudo publicado por Kitaichi e Negai<sup>7</sup> documentaram-se três casos de HEE de baixo grau com regressão parcial espontânea, o que é muito raro.

Alguns dos factores de mau prognóstico são a presença de sintomas respiratórios aquando do diagnóstico, a metastização hepática<sup>8</sup> e os já descritos em relação à histologia. Todos estes factores estavam presentes neste doente.

Em conclusão, o HEE é um tumor vascular raro que se pode desenvolver em qualquer tecido. No pulmão surge habitualmente como secundário, mas também pode surgir como primário, o que é extremamente raro. Os HEE de alto grau de malignidade apresentam um crescimento insidioso e silencioso, o que condiciona atraso na manifestação clínica e no diagnóstico.

O diagnóstico definitivo só é possível através do exame histopatológico e confirmado pelo estudo imunoistoquímico. Alguns dos aspectos histológicos (presença de granulomas epitelioides com necrose central) podem ser facilmente confundidos com tuberculose pulmonar, o que pode condicionar maior atraso do diagnóstico.

Relativamente à estratégia terapêutica, e na doença metastizada, tem sido usada QT combinada, com baixa resposta tumoral. Pelo carácter vascular destes tumores tem sido preconizado o uso de fármacos antiangiogénicos, mas ainda com poucos casos relatados e com uma resposta modesta nos resultados publicados. É assim necessário desenvolver novas soluções terapêuticas mais eficazes para este tipo de tumor.

## HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIÓIDE DO PULMÃO – RARIDADE, DIFICULDADES DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

Telma Lopes, Susana Clemente, Amélia Feliciano, Isabel Lourenço, Agostinho Costa, Joaquim Gil Duarte

### Bibliografia

1. Kojima Keisuke, Okamoto Isamu, Ushijima Sunao, *et al.* Successful treatment of primary pulmonary angiosarcoma. *Chest* 2003; 124: 2397-2400.
2. Ledson MJ, Convery R, Carty A, Evans CC. Epithelioid haemangioendothelioma. *Thorax* 1999; 54: 560-561.
3. Attanoos RL, Suvarna SK, Rhead E, *et al.* Malignant vascular tumours of the pleura in "asbestos" workers and endothelial differentiation in malignant mesothelioma. *Thorax* 2000; 55:860-863.
4. Travis W, Brambilla E, Kourad H, *et al.* Pathology and genetics – Tumors of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization Classification of Tumors 2004; 97-98. Lyon.
5. Pinet C, Magnan A, Garbe L, *et al.* Aggressive form of pleural epithelioid haemangioendothelioma: complete response after chemotherapy. *Europ Respir J* 1999; 14: 237-238.
6. Belmont L, Zemoura L, Coudere JL. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma and bevacizumab. *J Thorac Oncol (Letters to the Editor)* 2008; 3(5):557-558.
7. Kitaichi M, Nagai S, Nishimura K, *et al.* Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Europ Respir J* 1998; 12: 89-96.
8. Saleiro S, Barbosa M, Moura CS, Almeida J, Ferreira S. Hemangioendotelioma epitelióide – Um tumor pulmonar raro. *Rev Port Pneumol* 2008; XIV(3):421-425.