



# Linfangioleiomiomatose

## *Lymphangiomyomatosis*

██████████  
Maria José Ligeiro Marques\*, Marcia Cristina Coutinho\*, Andreia R. Oliveira\*\*, Carlos Alberto de Barros Franco \*\*\*

### RESUMO

Os autores descrevem um caso de Linfangioleiomiomatose pulmonar e retroperitoneal em uma mulher de 52 anos. Discutem apresentação clínica, diagnóstico e tratamento.

### ABSTRACT

The authors describe a case of Pulmonary and Retroperitoneal Lymphangiomyomatosis in a 52-year-old woman. Discuss clinical features, diagnosis and treatment.

*Palavras-chaves:* Linfangioleiomiomatose.

*Key-words:* Lymphangiomyomatosis.

### Introdução

O objetivo do trabalho é relatar um caso de linfangioleiomiomatose (LAM) pulmonar e retroperitoneal em uma mulher no climatério, submetida a tratamentos hormonais irregulares por 19 anos. A LAM é uma doença rara de etiologia desconhecida, que acomete mulheres em idade fértil, mas é também relatada na menarca e após a menopausa. Discutimos, também, a apresentação clínica, diagnóstico e opções terapêuticas.

### Relato de caso

#### *Identificação*

SMES, 52 anos, negra, casada, natural do RJ, profissão: enfermeira.

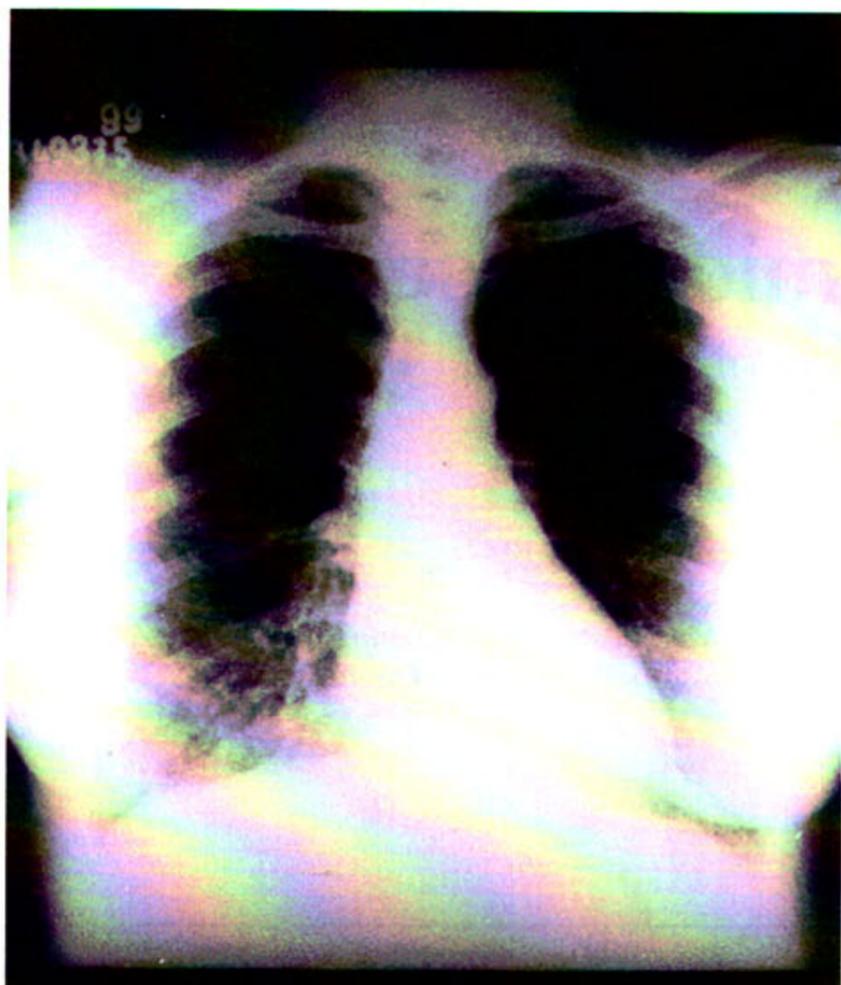
- HDA: dispnéia progressiva há três anos, no momento aos médios esforços, associada a tosse seca e dor torácica posterior, tratada como miocardiopatia hipertensiva e insuficiência ventricular esquerda.
- HPP: hipertensão arterial sistêmica há mais de 20 anos.
- Menopausa aos 29 anos, tratamento hormonal irregular por 19 anos (aplicações esporádicas de Estrógeno + Progesterona e, posteriormente, de Estrógeno + Progesterona + Testosterona).
- Histerectomia aos 33 anos.
- HF: doença coronariana e hipertensão arterial sistêmica.

\*Residente de Pneumologia HUCFF.

\*\*Residente de Anatomia Patológica HUCFF.

\*\*\*Chefe do serviço de Pneumologia e Professor Adjunto de Faculdade da Medicina da UFRJ.

Artigo recebido para publicação no dia 13/11/1999 e aceito no dia 18/12/1999, após revisão.



**Figura 1**  
Rx de tórax em PA e perfil: infiltrado intersticial difuso

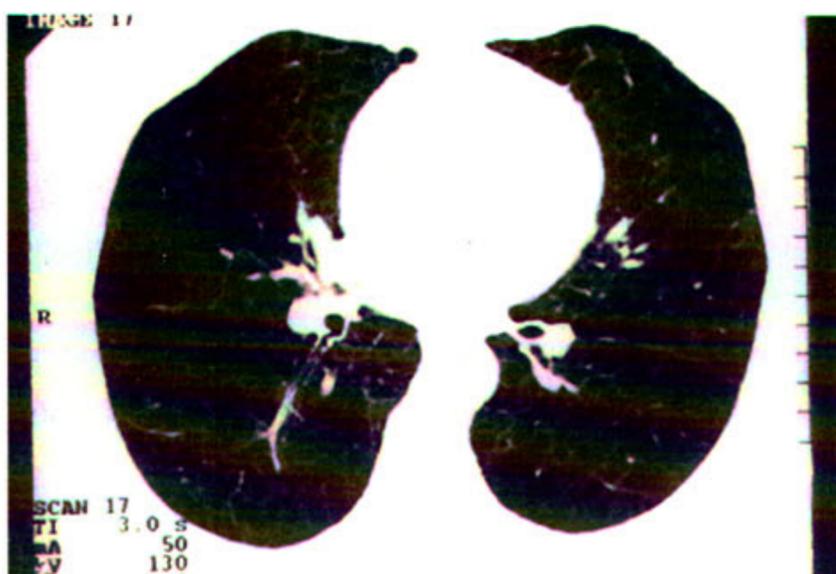
- HS: ex-tabagista 34 m/a, parou há 10 anos.
- Exame físico normal, exceto por uma bulha acsória (B4).

**Exames complementares**

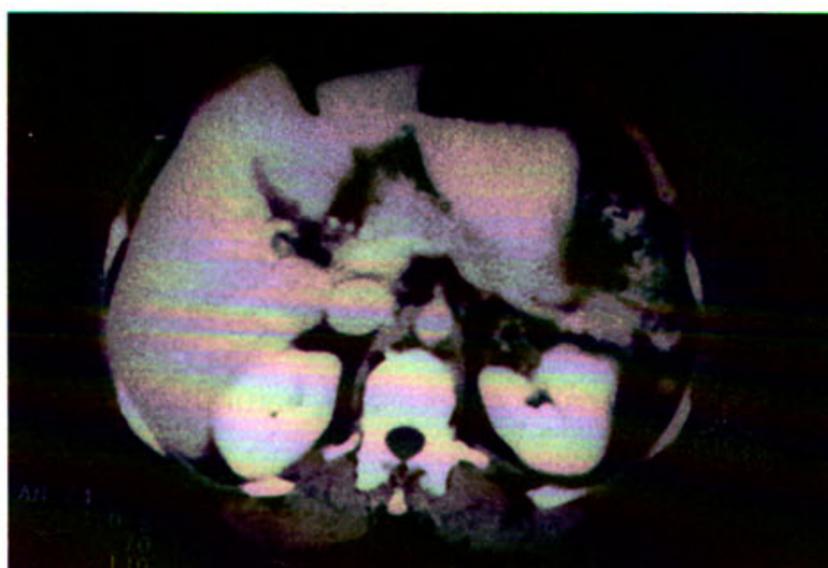
- Ecocardiograma com *doppler*: déficit de relaxamento de VE, função sistólica de VE normal. Presença de pequeno derrame pericárdico anterior.
- Hemograma, bioquímica e ECG normais.
- Perfil hormonal compatível com menopausa.

- PFR: obstrução acentuada, prova broncodilatadora negativa. Capacidade de difusão ao CO reduzida, achados compatíveis com hiperinsuflação pulmonar.

CVF: 1,73 (63%)	CV: 2,50 (91%)	CPT: 4,76 (114%)
VEF1: 0,76(37%)		VR: 2,26 (158 %)
VEF1/CVF: 44(59%)		VR/CPT: 47 (139%)
DLCO: 56%	DVA: 59%	



**Figura 2**  
TCAT do tórax: múltiplos cistos de paredes finas, bilateralmente



**Figura 3**  
TC de abdomen: linfadenomegalia para-aórtica, retrocurais e no hilo renal esquerdo

- Telerradiografia de tórax: infiltrado intersticial reticulonodular difuso (Figura 1).
- TC tórax de alta resolução: múltiplas pequenas imagens císticas arredondadas, de paredes bem definidas, dispersas pelos pulmões, característico de linfangioleiomiomatose. Ausência de linfadenomegalias (Figura 2).
- TC abdômen: linfadenomegalias paraaórticas e intercavo-aórtica, retrocurais e no hilo renal esquerdo (Figura 3).
- TC pelve: útero não visualizado.

A paciente foi, então, submetida à biópsia pulmonar a céu aberto, à direita (ressecção em cunha), para confirmação diagnóstica. Apresentou um pneumotórax espontâneo à direita no pós-operatório tardio.

## Histologia

Macroscopicamente, o tecido pulmonar apresentava-se com superfície de corte ora avermelhada e compacta, ora rosada e cística, possuindo pequenos nódulos brancos com cerca de 0,2cm de diâmetro (Figura 4).

Histologicamente, a arquitetura pulmonar encontrava-se alterada devido à proliferação de células alongadas, com citoplasma e amplo eosinofílico, localizadas no interstício, ao redor dos bronquíolos, veias e linfáticos com aspecto nodular (Figura 5), identificadas como células musculares lisas, pela coloração de Masson (Figura 6). Observou-se, ainda, áreas enfisematosas e formações císticas.

O estudo imuno-histoquímico revelou a presença de células proliferadas no interstício, ao redor dos bronquíolos, veias e linfáticos fortemente positivos para os anticorpos de Vimentina (Figura 7) e Actina alfa de músculo liso (Figura 8) e também, raras células positivas para Desmina. Positividade para o anti-receptor de estrógeno (Figura 9). O anti-receptor de progesterona não revelou positividade, bem como o HMB-45. O fator VIII apresentou positividade em parede vascular.

Os achados histológicos e imuno-histoquímicos do tecido pulmonar confirmaram o diagnóstico de LAM.

## Discussão

A LAM é uma rara doença de etiologia desconhecida e pobre prognóstico, com tempo mé-

dio de sobrevida de 8 a 10 anos. Caracteriza-se por proliferação anormal de células musculares lisas no interstício pulmonar, ao redor de bronquíolos, veias e linfáticos, e em todo o sistema linfático, por estímulo de mediadores circulantes. Em geral, acomete mulheres brancas em idade fértil, porém há relatos de antes da menarca e após a menopausa, por vezes associada à administração de estrogênio exógeno<sup>(1,2,3)</sup>.

Os sintomas mais comuns são dispnéia, pneumotórax espontâneo e tosse, podendo, ainda durante o curso da doença, apresentar-se com hemoptise, dor torácica e derrame pleural quiloso, e, menos freqüentemente, ascite quilosa, quiloptise, quilúria e derrame pericárdico quiloso, decorrentes da alteração do sistema linfático. Tem sido reportada exacerbação dos sintomas em pacientes em uso de contraceptivos orais e deterioração durante a gravidez. A angiomiolipoma renal, assim como a linfadenomegalia retroperitoneal são freqüentemente vistas em pacientes com LAM, porém, na maioria dos casos, não causam sintomas<sup>(1,3,4,5)</sup>. Outros achados histopatológicos incluem tumor de células claras (*sugar tumor*) do pulmão, hiperplasia pneumocítica micronodular multifocal e granulomas não caseosos. Devido à similaridade da manifestação pulmonar e renal com a esclerose tuberosa complexa, assim como achados patológicos idênticos, alguns autores especulam sua associação com esta entidade<sup>(1,2,3,4,5,7)</sup>.

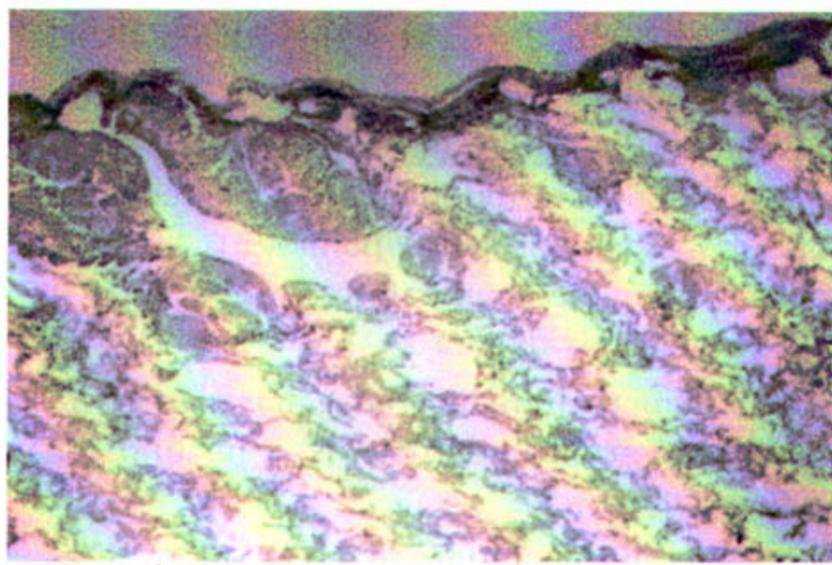
Funcionalmente, pode se apresentar com distúrbio obstrutivo, restritivo ou misto, com resposta broncodilatadora não significativa. A capacidade de difusão é reduzida na maioria dos pacientes e a CPT e VR tendem a ser altas. Reduzida razão VEF1/CVF e CPT aumentada têm sido associados a pior prognóstico<sup>(1,3,7,8)</sup>.

A apresentação radiológica, classicamente, inclui um infiltrado intersticial reticulonodular difuso e simétrico, derrame pleural e pneumotórax recorrente, volume pulmonar aumentado, linhas B de Kerley e faveolamento; a tomografia de tórax de alta resolução pode ser mais sensível que o teste funcional, revelando formações císticas difusas, de paredes finas, poligonais ou bizarras. A patogênese da destruição cística é desconhecida. A presença de lesões císticas extensas também foi associada a um pior prognóstico<sup>(1,3,7,8)</sup>.



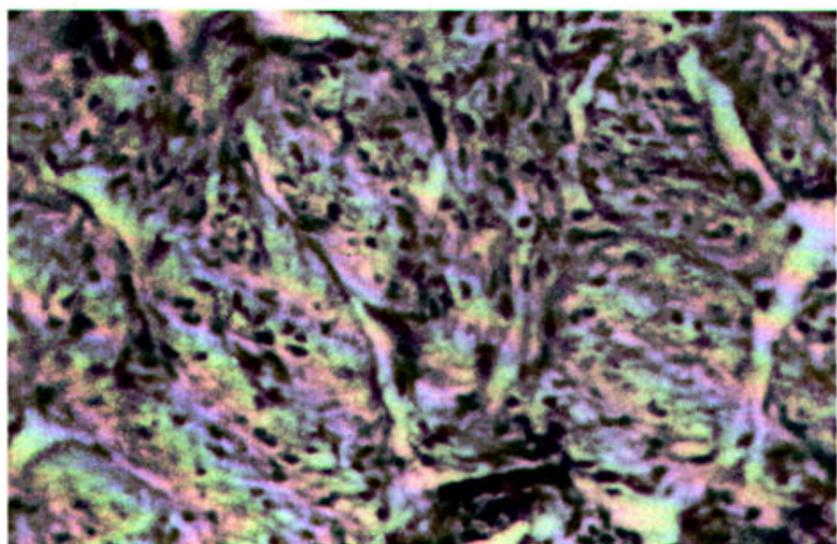
**Figura 4**

Macroscopia do tecido pulmonar: superfície ora avermelhada e compacta, ora rosada e cística, com pequenos nódulos brancacentos de 0,2cm.



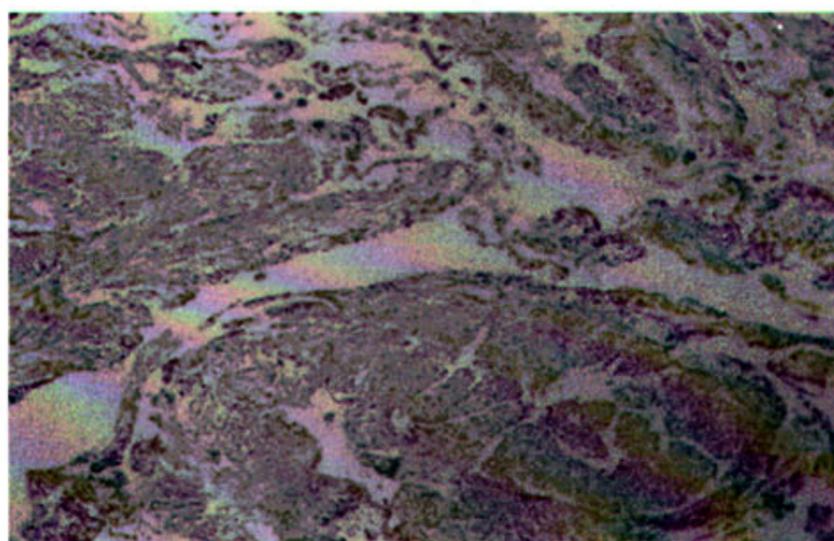
**Figura 5**

Microscopia; proliferação de células alongadas com citoplasma amplo e eosinofílico, ao redor de bronquíolos, veias e linfáticos. (HE 5x)



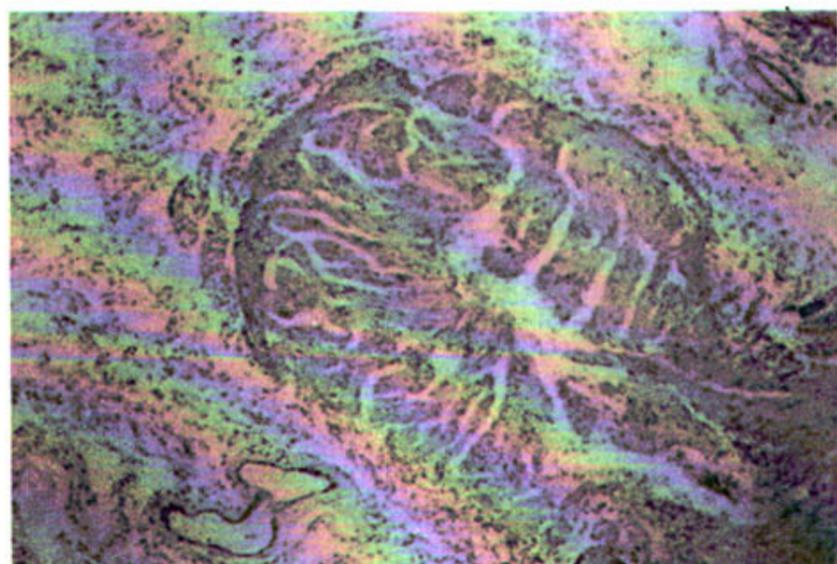
**Figura 6**

Microscopia: células musculares lisas coradas pela coloração de Masson (40x).



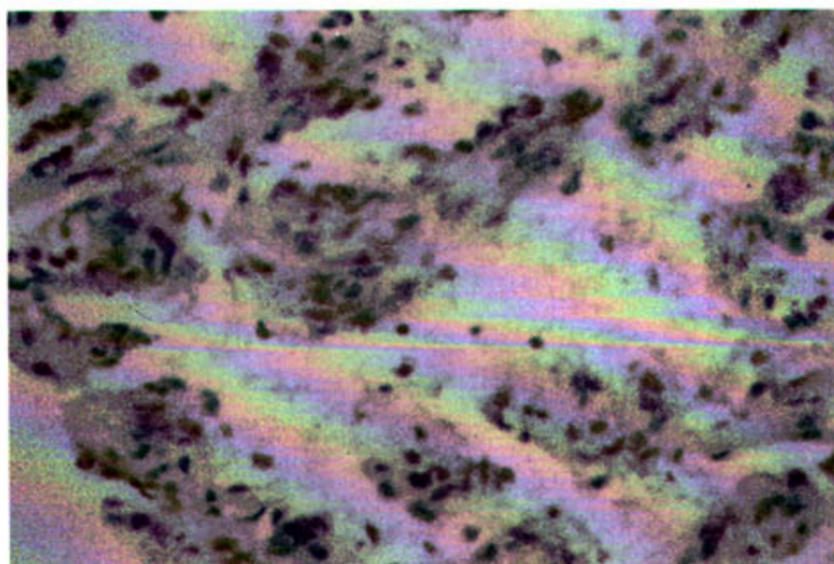
**Figura 7**

Microscopia com imuno-histoquímica: anticorpos de Vimentina positivo ao redor de bronquíolos, veias e linfáticos (10x)



**Figura 8**

Microscopia com imuno-histoquímica: anticorpos de Actina-alfa positivo ao redor de bronquíolos, veias e linfáticos (10x).



**Figura 9**

Microscopia com imuno-histoquímica: anti-receptor de estrogênio positivo (40x).

O diagnóstico definitivo geralmente requer uma biópsia tecidual e um patologista experiente. Recentes estudos sugerem que em alguns casos a biópsia transbrônquica, de sítios extraparenquimatosos envolvidos, ou mesmo a análise citológica do líquido pleural podem ser suficientes para o diagnóstico, porém, dada a natureza devastadora da doença, recomenda-se a biópsia pulmonar a céu aberto ou por toracoscopia<sup>(1,3,7)</sup>.

A presença de receptores de estrógeno, progesterona e glicocorticóides no tecido pulmonar tem sido reportada, reforçando a possibilidade de estes hormônios afetarem o tecido da LAM<sup>(1,3,4,7)</sup>. O uso da imuno-histoquímica, como a actina e a desmina, aumenta a sensibilidade e especificidade diagnóstica. Outro estudo imuno-histoquímico focado atualmente é o HMB-45, um anticorpo monoclonal que se liga as células da LAM, originalmente usado para reconhecer antígenos no citoplasma de células do melanoma. Embora o significado da positividade do HMB-45 permaneça obscuro na LAM, tem-se provado ser relativamente útil, principalmente porque as células positivas são detectáveis em biópsia transbrônquica, em adição à biópsia a céu aberto, sugerindo que o HMB-45 possa ser particularmente útil quando somente a biópsia transbrônquica é viável. A reatividade ao HMB-45 tem sido também documentada na LAM retroperitoneal e no angiomiolipoma renal.<sup>(1,3,5,6,7)</sup>

Dadas as evidências do caráter hormonal da doença, a ablação ovariana tem sido usada como opção terapêutica, na maioria das vezes combinando ooforectomia ao uso de progesterona, tamoxifen ou outros agentes antiestrógeno, agonista do LHRH, na tentativa de inibir toda e qualquer ação de estrógenos circulantes. A maioria dos relatos não reconhece a eficácia desta terapia. Agentes citotáticos e corticosteróides aparentemente também não oferecem benefício. O transplante pulmonar vem sendo realizado com sucesso, como último recurso terapêutico para aqueles em estágio avançado, com 70% de sobrevida no primeiro ano, e 50% em 3 anos. Infelizmente não é definitivo, visto que foram reportados casos de recorrência depois de transplante de pulmão único e, curiosamente, de doador masculino<sup>(1,3,9)</sup>.

## Conclusão

Embora bem reconhecida, a LAM ainda permanece uma incógnita. Alguns tratamentos foram

propostos desde os primeiros relatos da doença, porém raramente mostraram-se eficazes em melhorar o seu prognóstico. Estudos genéticos especulam sua associação com outras patologias; talvez o conhecimento de sua biologia celular e molecular apontem para um tratamento efetivo que interfira na história natural da doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-King Jr TE, Crausman RS. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. In: Fishman's (ed). Pulmonary diseases and disorders. 3ª edição, 171.
- 2-Nagy B, Nábrády Z, Nemes Z. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis in a preadolescent girl. *N Engl J Med* 1998; 338(7): 473-474.
- 3-Sullivan EJ. Lymphangioleiomyomatosis. A review. *Chest* 1998; 114: 1689-1703.
- 4-Moss J, et al. Report of workshop on Lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care* 1999; 159: 679-683.
- 5-Molarek TA, et al. Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 Loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 810-815.
- 6-Hayashi T, et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Hum Pathol*; 28(9): 1071-1078.
- 7-Kalassian KG, Doyle R, Kao P, Ruoss S, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis: new insights. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1183-1186.
- 8-Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527-533.
- 9-Bittmann I, et al. Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after single lung transplantation. *Hum Pathol* 1997; 28(12): 1420-1423.