

Linfangioleiomiomatose em paciente infectada pelo HIV

Lymphangioleiomyomatosis in HIV-infected patient

Agnaldo José Lopes¹, Rodrigo Panno Basílio de Oliveira²,
Carlos Alberto Basílio de Oliveira³, José Manoel Jansen⁴.

RESUMO

Linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença rara, de etiologia desconhecida e que ocorre quase exclusivamente em mulheres em idade fértil. Os achados patológicos cardinais são a proliferação não-neoplásica de células imaturas de músculo liso e a formação de cistos pulmonares de paredes finas. Os autores descrevem um caso de LAM pulmonar e pneumotórax espontâneo bilateral em paciente com infecção pelo HIV.

Descritores: doença pulmonar intersticial, pneumotórax, linfangioleiomiomatose.

ABSTRACT

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare disease of unknown etiology that occurs almost exclusively in women of reproductive age. The cardinal pathologic findings are nonneoplastic proliferation of immature-appearing smooth muscle cells in the lungs, and formation of thin-walled pulmonary cysts. The authors describe a case of pulmonary LAM and bilateral spontaneous pneumothorax in patient with HIV infection.

Key words: interstitial lung disease, pneumothorax, lymphangioleiomyomatosis.

Introdução

A linfangioleiomiomatose (LAM) é doença rara, idiopática, de caráter progressivo e, na maioria das vezes, com evolução devastadora, que acomete usualmente mulheres em idade fértil. Os locais mais envolvidos pela doença são os pulmões, o mediastino e o retroperitônio.

Coube à Lautenbacher, em 1918, a primeira descrição de LAM. Em diversos países, a prevalência relatada da enfermidade é de cerca de 1/1.000.000 habitante. Contudo, a prevalência real deve ser maior, principalmente pelo grande desconhecimento que há sobre a doença, o que retarda o diagnóstico. Atualmente, a literatura registra cerca de 300 casos¹.

1. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Médico do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.
2. Mestrando em Anatomia Patológica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).
3. Professor Titular e Coordenador da Disciplina de Anatomia Patológica da Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO). Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.
4. Professor Titular e Coordenador da Disciplina de Pneumologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Endereço para correspondência: Agnaldo José Lopes. Rua José do Patrocínio, 290/405, Grajaú 20560-160 Rio de Janeiro - RJ. Tel.: (21) 2587-6537, (21) 98536162, E-mail: phel.lop@uol.com.br

Artigo recebido em 17/03/2004 e aceito para publicação em 29/03/2004, após revisão.

A LAM caracteriza-se pela proliferação difusa, não-neoplásica, de células imaturas de músculo liso. Nos pulmões, a arquitetura do parênquima pulmonar torna-se distorcida pela presença de numerosos cistos, pequenos e difusos, melhor visualizados pelo exame tomográfico do tórax.

Relato do caso

Mulher, 35 anos, branca, casada, HIV-positiva sabidamente há dois anos, foi encaminhada a consulta para investigação de doença cística pulmonar.

Dois anos antes da consulta, a paciente procurou auxílio médico porque o companheiro apresentou AIDS, tendo a mesma realizado sorologia para o HIV que foi positiva. Durante este período, evoluiu com dois episódios de pneumotórax à esquerda, com resolução espontânea. A tomografia computadorizada do tórax realizada um mês antes, evidenciou numerosos cistos, de tamanhos variados, distribuídos difusamente pelo parênquima pulmonar, além de pneumotórax à esquerda (Figuras 1 e 2).

Figura 1 - TC de tórax: inúmeras imagens císticas distribuídas difusamente pelo parênquima pulmonar.

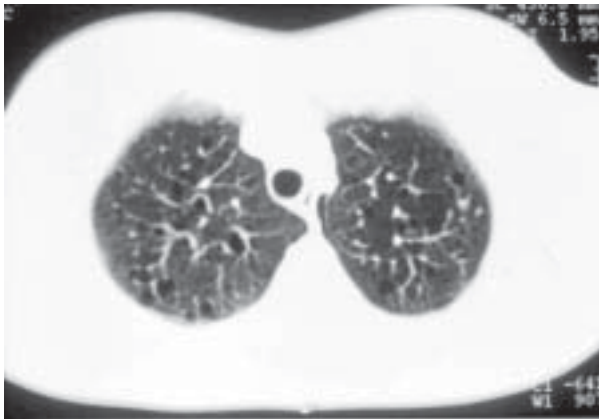


Figura 2 - TC de tórax (reconstrução coronal): imagens císticas, de paredes finas, localizadas em ambos os pulmões, além de pneumotórax à esquerda.

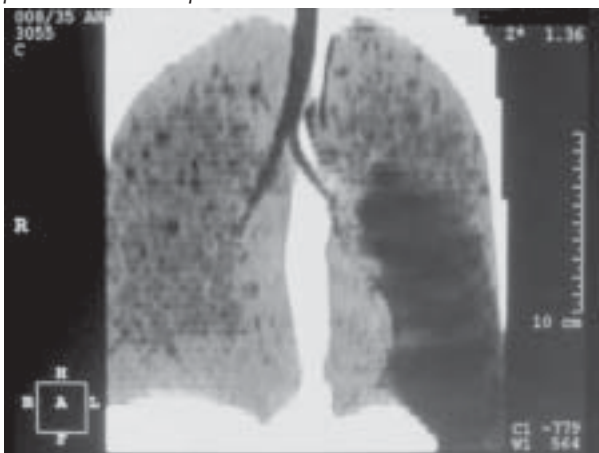


Figura 3 - Radiografia de tórax: pneumotórax bilateral, mais acentuado à direita.



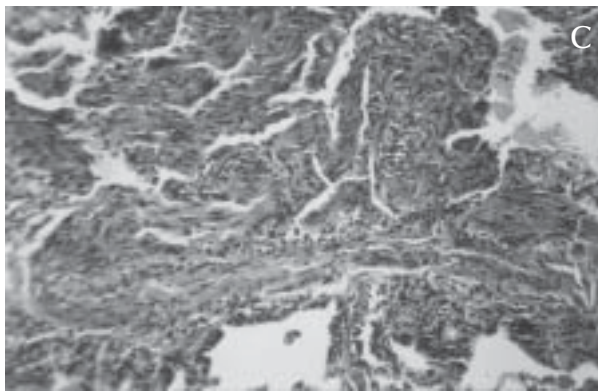
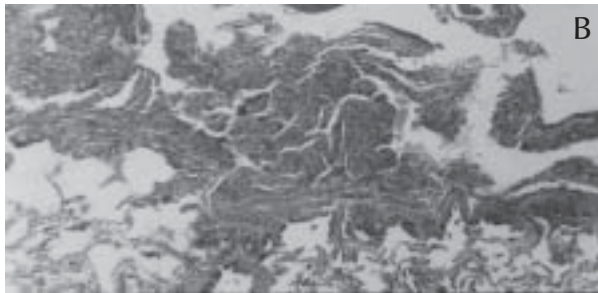
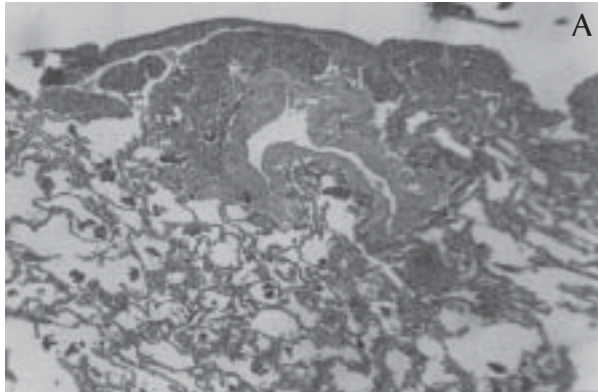
Relatava doenças comuns da infância. Negava enfermidades crônicas pessoais ou familiares. Referia etilismo social e negava tabagismo, uso de drogas injetáveis ou viagens recentes.

Exame físico: hidratada, corada, acianótica, anictérica, eupnéica e afebril. A oroscopia e o exame cutâneo eram normais. Não havia linfonodomegalia periférica palpável. Ausculta respiratória: murmúrio vesicular audível universalmente e sem ruídos adventícios. Restante do exame físico sem alterações.

Exames complementares: O hemograma evidenciou hemoglobina = 13,0g/dL, hematócrito = 39%, leucometria = 4.300/mm³ com 2% de bastões, contagem de plaquetas = 237.000/mm³. Desidrogenase láctica sérica = 389U/L (normal: 313 a 618 U/L). Hemogasometria arterial: normal. Imunofenotipagem linfocitária: contagem de células T CD₄⁺ = 360 células/mm³ (21%), contagem de células T CD₈⁺ = 1.047 células/mm³ (61%), relação CD₄⁺/CD₈⁺ = 0,34. Carga viral = 8.512 cópias/mL (3.93log/mL). Escarro induzido: a imunofluorescência direta para *Pneumocystis carinii* mostrou-se persistentemente positiva em cinco amostras examinadas. Espirometria: distúrbio ventilatório obstrutivo leve e ausência de resposta broncodilatadora ao salbutamol spray. TC de abdome e pelve: presença de cistos ovarianos, sem outras anormalidades.

Dois meses após a consulta inicial, a paciente foi internada com novo episódio de pneumotórax, desta vez bilateral (Figura 3). Durante o procedimento de drenagem pleural, realizou-se a biópsia pulmonar. O estudo histopatológico do material biopsiado foi compatível com o diagnóstico de linfangioleiomiomatose (Figura 4). A pesquisa de agente oportunista neste material foi negativa.

Figura 4 - Linfangioleiomiomatose. Em A, verifica-se comprometimento tanto do parênquima pulmonar quanto do folheto pleural com a participação vascular e de feixes musculares. Em B e C, encontra-se proliferação de estruturas vasculares linfáticas com revestimento endotelial achatado envolvidas por acentuado espessamento de feixes musculares lisos (H.E. 63x; 160x e 250x).



Após estabelecido o diagnóstico de LAM, foram iniciados medroxiprogesterona (10mg/dia) e tamoxifen (20mg/dia), além de profilaxia primária para pneumocistose. Atualmente, a paciente encontra-se em bom estado geral e sem queixas respiratórias e/ou sistêmicas.

A pesquisa de *P. carinii* no escarro tem sido continuamente positiva, embora não haja qualquer evidência de doença ativa.

Discussão

Sob a denominação de pneumopatias intersticiais difusas (PID), estuda-se um grupo heterogêneo de

afecções que levam ao acometimento difuso dos pulmões, com inflamação e progressiva cicatrização. Estas enfermidades são assim agrupadas por apresentarem certas características semelhantes, que incluem manifestações clínicas, radiológicas, funcionais e histológicas. Diante de um caso de PID, uma lista de mais de 150 etiologias podem estar em causa.

Nestas circunstâncias, a realização da tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR) é mandatória e extremamente importante para a elucidação diagnóstica. Se cistos são identificados, o extenso diagnóstico diferencial das PID afunila a menos de uma dezena de causas (Tabela 1). E, mais ainda, se o paciente é HIV-positivo, a hipótese de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP) torna-se muito provável.

Tabela 1 - Principais doenças pulmonares intersticiais que cursam com alterações císticas.

Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>
Histiocitose de células de Langerhans
Linfangioleiomiomatose
Esclerose tuberosa

Na PCP, pequenas cavidades císticas, arredondadas ou elípticas, com paredes delgadas, medindo alguns poucos milímetros, podem aparecer no meio das lesões típicas ou de forma isolada. Costumam dispor-se no terço superior de ambos os pulmões, mas eventualmente podem aparecer em qualquer posição ou ser generalizada. Podem coalescer, formando cavidades maiores ou estas podem ser grandes desde o início (com 1, 2 ou até mais centímetros). Quando subpleurais, podem romper-se e provocar pneumotórax, o que ocorre em cerca de um terço dos casos que são visualizados cistos².

Na composição do diagnóstico do caso em questão, faltaram dados clínicos (dispnéia progressiva, tosse, febre, astenia) e laboratoriais (hipoxemia, aumento da desidrogenase láctica, contagem de células T CD₄⁺ < 200/mm³) para sustentarem a hipótese de PCP, apesar da paciente ser soropositiva para o HIV e apresentar exames de escarro induzido persistentemente positivos para *P. carinii*. Esse foi o motivo pelo qual a paciente foi submetida à biópsia pulmonar.

No pulmão humano, o *P. carinii* habita o interior dos alvéolos, permanecendo aí durante todo o seu ciclo biológico sob a forma de cistos e de trofozoítos. Sabe-se que o homem é infectado precocemente, durante os primeiros anos de vida, sem que, na ausência de imunodepressão, ocorra doença durante toda a vida. Em algumas pessoas normais, e mesmo em indivíduos HIV-positivos sem imunodepressão importante, é possível detectar-se pequeno número desses cistos em

escarro induzido ou lavado broncoalveolar, sem que isto configure doença – trata-se apenas de infecção controlada, latente. Os métodos recentes de diagnóstico, como a imunofluorescência direta, tornam essa possibilidade de detecção mais real.

Saindo do terreno da AIDS, duas possibilidades diagnósticas se impõem na presença de doença cística pulmonar: histiocitose de células de Langerhans (HCL) e linfangioleiomiomatose (LAM).

A histiocitose de células de Langerhans (HCL), previamente conhecida como histiocitose X ou granuloma eosinofílico, é doença rara e de causa desconhecida, que acomete ambos os sexos e todas as idades. Enquanto o envolvimento multissistêmico é a regra em crianças e idosos, a forma pulmonar isolada é observada com maior frequência em adultos, principalmente nas terceira e quarta décadas de vida. O pneumotórax é a manifestação clínica inicial em 15% dos pacientes com HCL³. Na tomografia computadorizada do tórax de alta resolução, o padrão característico inclui uma associação entre infiltrado reticulonodular e lesões císticas de menos de 10mm. Os cistos podem ter forma arredondada ou se apresentar de forma bizarra (bilobulados, em fenda, com ramificações), o que se pensa que é secundário à confluência de vários cistos ou que representa brônquios ectasiados. A doença acomete preferencialmente as zonas médias e superiores de ambos os pulmões e, de forma característica, poupa os ângulos costofrênicos.

Quando foi aventada a possibilidade de HCL para o caso, chamou a atenção à ausência de tabagismo, condição associada a esse diagnóstico em mais do que 90% das vezes^{3,4}.

A LAM é outra enfermidade que cursa com alterações císticas nos pulmões. É doença rara e idiopática que, antes da era da TCAR, era muito esporadicamente lembrada – apenas nos casos mais evidentes, como na ocorrência de quilotórax sem causa determinada, era lembrada como diagnóstico diferencial. Hoje, faz-se com mais frequência a hipótese de LAM. E a grande indicação é a presença de cistos pulmonares em mulheres em idade fértil, como no caso em questão, ou, mais raramente, em mulheres que estão em uso de terapia de reposição estrogênica para evitar a osteopenia.

A LAM pode ocorrer sem evidência de outras doenças ou em associação à esclerose tuberosa (ET), uma hamartose multissistêmica de caráter hereditário. A ET, em 1% dos casos, provoca um quadro semelhante à LAM⁵⁻⁸.

Do ponto de vista anatomopatológico, a LAM caracteriza-se pela proliferação de células imaturas de músculo liso em qualquer estrutura pulmonar,

inclusive pleura, parede de bronquíolos, vasos linfáticos e vasos sangüíneos. Nestas estruturas, podem ser encontrados receptores de estrogênio e progesterona, reforçando a possibilidade de estes hormônios estarem envolvidos na gênese da LAM⁷. As células musculares lisas também exibem um fenômeno peculiar, caracterizado pela imunorreatividade ao anticorpo monoclonal HMB-45¹.

As duas manifestações clínicas mais comuns da LAM são dispnéia aos esforços e pneumotórax. Este último é observado em 39-53% dos casos na época do diagnóstico e em 60-81% durante o curso da doença⁶. Pneumotórax espontâneo bilateral raramente é descrito durante a apresentação inicial da doença⁷. Outros sinais e sintomas respiratórios incluem tosse seca, hemoptise, dor torácica e quilotórax.

Na LAM, o estudo radiológico do tórax pode mostrar pneumotórax espontâneo ou derrame pleural como primeira manifestação da doença. Com a progressão da enfermidade, podem ser observadas pequenas opacidades irregulares, padrão miliar e sinais de hiperinsuflação pulmonar. A TCAR do tórax revela, em cerca de 80% dos casos, múltiplos cistos de paredes finas, variando entre 2mm e 6cm de diâmetro. A maioria deles é arredondada, mas alguns podem ser poligonais ou ter formas bizarras. Estes cistos são difusamente distribuídos através dos pulmões e, na maioria das vezes, circundados por parênquima pulmonar normal⁷. Eventualmente, o estudo tomográfico do tórax pode mostrar linfonodomegalia retrocrural e dilatação do ducto torácico⁸.

Além dos pulmões, outros órgãos e tecidos podem estar envolvidos pela doença, incluindo rins, linfonodos retroperitoniais, coração, fígado, útero e pâncreas. Angiomiolipomas renais são encontrados em cerca de 15-57% dos pacientes com LAM⁸. Massas retroperitoniais são bem reconhecidas como parte da doença. Outras manifestações extratorácicas incluem ascite quilosa, quilúria, quilo-pericárdio e linfedema de membros inferiores.

O diagnóstico definitivo de LAM requer biópsia pulmonar a céu aberto e patologista experiente, embora alguns estudos sugiram que biópsia transbrônquica ou análise citológica do líquido pleural possam ser suficientes em alguns casos^{9,10}. A grande dificuldade do caso foi a presença constante de *P. carinii* no escarro sem evidências de doença ativa. A paciente precisava da comprovação anatomopatológica para o diagnóstico de LAM, para afastar definitivamente o diagnóstico de pneumocistose.

Diante das evidências de receptores hormonais na LAM, várias opções terapêuticas têm sido testadas, incluindo a ooforectomia e o uso de tamoxifen e progeste-

rona. Na doença avançada, o único tratamento consistentemente efetivo parece ser o transplante pulmonar, apesar de alguns relatos de recorrência da doença em tecido transplantado⁷. No caso em questão, além do tratamento hormonal, foi também iniciado profilaxia primária para pneumocistose, uma vez que a paciente apresentava *P. carinii* persistentemente no escarro.

Não há incidência aumentada de LAM na AIDS. Entretanto, algumas considerações devem ser feitas sobre essa associação num mesmo indivíduo:

1. Tendo em vista as dramáticas conseqüências da infecção pelo HIV no sistema imunológico, é possível que a AIDS possa alterar bruscamente o caráter evolutivo da LAM.

2. Apesar do tratamento hormonal, a progressiva deterioração da função pulmonar ocorre na maioria das pacientes. No estado atual da arte, a opção terapêutica mais definitiva para os indivíduos com LAM é o transplante de pulmão. Entretanto, a infecção pelo HIV muda dramaticamente esta rota, pois constitui-se em contra-indicação absoluta ao trans-plante de pulmão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medeiros Jr. P, Carvalho CRR. Linfangioleiomiomatose pulmonar. J Bras Pneumol 2004;30(1):66-77.
2. Jansen JM, Lima DB, Paiva DD, Lopes AJ, Capone D, Noronha A et al. Pneumo-AIDS. 1a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2004. 235 p.
3. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. Chest 2003;123:1673-83.
4. Vassalo R, Jensen EA, Colby TV, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Chest 2003;124:1199-205.
5. Andrade IM, Augusto-Silva C, Gomes-Machado O, Almeida RAS, Tavares JL, Jansen JM. Esclerose tuberosa. JBM 1990;59(4):257-61.
6. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, Sahn SA. Chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. Chest 2003;123:623-7.
7. Sullivan E. Lymphangioleiomyomatosis: a review. Chest 1998;114:1689-703.
8. Chu S, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. Chest 1999;115:1041-52.
9. Guinee DGJ, Feuerstein I, Koss MN, Travis WD. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: diagnosis based on results of transbronchial biopsy and immunohistochemical studies and correlation with high-resolution computed tomography findings. Arch Pathol Lab Med 1994;118:846-9.
10. Itami M, Teshima S, Asakuma Y et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis diagnosed by effusion cytology: a case report. Acta Cytol 1997;41:522-8. ■