

Artigo original

Linfangite Carcinomatosa. Lymphangitic Carcinomatosis.

Mauro Zamboni¹.

RESUMO

Os pulmões estão entre os mais comuns locais para metástases de uma grande quantidade de neoplasias. A maioria das metástases pulmonares aparece na radiografia do tórax como lesões nodulares. A disseminação intersticial da neoplasia que se dissemina através dos linfáticos pulmonares é conhecida como linfangite carcinomatosa (LC). A LC não é incomum e constitui aproximadamente 7% das metástases pulmonares. A LC comumente não é diagnosticada e, com frequência, é confundida com outras doenças intersticiais pulmonares. As alterações radiológicas incluem infiltrados lineares, dirigindo do hilo para as porções mais periféricas dos pulmões e pleura, com nódulos e vidro fosco. Linfadenomegalia hilar e mediastinal, além de derrame pleural, podem estar presentes. As manifestações respiratórias da LC, tais como tosse, falta de ar e cansaço, podem não responder ao tratamento clínico com antitussígenos. Geralmente a evolução da LC é lenta. Este trabalho discute os achados clínicos e radiológicos relacionados à LC e disponibiliza informações importantes sobre o diagnóstico, o diagnóstico diferencial e a avaliação prognóstica. A LC frequentemente acomete pacientes com tumores primários dos pulmões, mama, intestino, estômago, entre outros. Maior atenção deve ser dada ao diagnóstico de LC naqueles pacientes com lesões intersticiais pulmonares, como as descritas acima, e que, além disso, não melhoram seus sintomas respiratórios com a medicação habitual e apresentam progressão lenta e continuada. O prognóstico da LC é pobre.

Descritores: linfangite carcinomatosa, câncer do pulmão, metástases.

ABSTRACT

The lungs are among the most common sites for metastases from a multitude of cancers. The majority of pulmonary metastases appear nodular on radiologic images. Interstitial spread of tumor through pulmonary lymphatics, also known as pulmonary lymphangitic carcinomatosis (PLC), is not uncommon and constitutes approximately 7% of pulmonary metastases. It is easy to be misdiagnosed as other pulmonary interstitial diseases. The changes of imaging included linear and radiating appearances from the hilum to the outer part even extending to the pleura with nodules, ground-glass opacity of the lung. Enlargement of lymph nodes in mediastinum and pleural effusion can be frequently identified. Respiratory manifestations of PLC, such as coughing, panting, dyspnea, and so on, could not be cured by anti-spasm treatment.

The changes of imaging in other pulmonary interstitial disease group included irregular linear or reticular appearances, enlargement of lymph nodes in the mediastinum and hilum, and extrapulmonary manifestations like pleural effusion were not observed. Respiratory manifestations, such as coughing, panting, dyspnea, and so on, could be cured by anti-spasm treatment. Moreover, the development of PLC was relatively slow.

This study was to discuss the clinical features of PLC, and provide experience information for diagnosis, differentiated diagnosis, and evaluation of prognosis of PLC. LC often occurs in patients with primary carcinoma in lung, breast, large intestine, stomach, and so on. More attention should be paid to the diagnosis of PLC in patients who have pulmonary interstitial lesions as described above, and whose respiratory symptoms could not be relieved by anti-spasm treatment and developed progressively. The prognosis of PLC is poor.

Keywords: lymphangitic carcinomatosis, lung cancer, metastasis.

1. Pneumologista do Grupo de Oncologia Torácica do HC I – INCA/MS. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF).

INTRODUÇÃO

O termo **linfangite carcinomatosa** (LC) foi utilizado, pela primeira vez, em 1873, por Troisier, para descrever a infiltração difusa dos linfáticos dos pulmões por células malignas.¹ Entretanto, a primeira comunicação das alterações patológicas que ocorrem nesta condição foi publicada em 1823, pelo médico francês Gabriel Andral,² em seu principal trabalho, *Précis d'anatomie pathologique*.

A LC acomete mais os homens (60%) do que as mulheres. É mais freqüente nos pacientes mais jovens, entre os 40 e os 49 anos, e está associada à maioria das neoplasias. Em 50% dos casos, os pacientes queixam-se de sintomas respiratórios como a primeira evidência de sua doença neoplásica. A LC caracteriza-se, clinicamente, pelo rápido surgimento de dispnéia progressiva e tosse. A dor torácica, pleurítica, a fraqueza muscular e a cianose também podem estar presentes.³⁻⁶ Às vezes estes sintomas precedem àqueles causados pela neoplasia primária. A hemoptise pode estar presente, especialmente quando a LC está associada ao câncer do pulmão.^{5,6}

PATOGÊNESE

A disseminação metastática tumoral para a cavidade torácica usualmente se manifesta como depósitos tumorais pulmonares únicos ou múltiplos, linfadenomegalia mediastinal ou derrame pleural. Isto é o que acontece em 30-40% dos pacientes.⁷ Entretanto, somente 6-8% dos pacientes com metástases pulmonares desenvolverão LC. Esta se caracteriza pelo envolvimento difuso dos linfáticos pulmonares por células neoplásicas.^{7,8}

Os tumores malignos mais freqüentemente associados à LC são: os da mama (33%); estômago (29%), pulmões (17%), pâncreas (4%), próstata (3%); colo uterino (3%) e cólon (2%).⁹ Os adenocarcinomas são os tumores que mais comumente cursam com LC.⁸

ALTERAÇÕES MACROSCÓPICAS

Macroscopicamente, a LC é reconhecida por um rendilhado fino de linhas claras, bem definidas, na superfície dos pulmões. Isto representa a infiltração dos linfáticos pleurais e é mais evidente nas bases pulmonares. Ao corte dos órgãos, estas linhas branco-acinzentadas são proeminentes, estendendo-se do hilo para as regiões sub pleurais, com espessamento fibroso interlobar, peribrônquico e perivascular, e ocasionalmente nódulos também são observados. Os linfáticos preenchidos por células tumorais podem alcançar até 3 mm de diâmetro.⁹⁻¹¹ (Figura 1)

ALTERAÇÕES MICROSCÓPICAS

Microscopicamente, os linfáticos peribrônquicos e perivasculars estão dilatados pela presença, em seu interior, das células neoplásicas e, também, devido às

alterações fibróticas associadas. Êmbolos tumorais intravasculares e endarterite obliterante das arteríolas pulmonares, com até 2 mm de diâmetro, são comumente encontrados.^{9,11} Estas alterações geralmente estão associadas: em somente 1/3 dos casos observa-se o comprometimento linfático isolado; em 50% das vezes está associado a embolia tumoral endarterial e em 2/3 dos casos, associado a endarterite obliterante. As arteríolas com menos de 400 µm de diâmetro geralmente estão completamente ocluídas, enquanto que nos vasos maiores, com 400-800 µm, a obstrução é parcial.¹² (Figura 2 e 3)

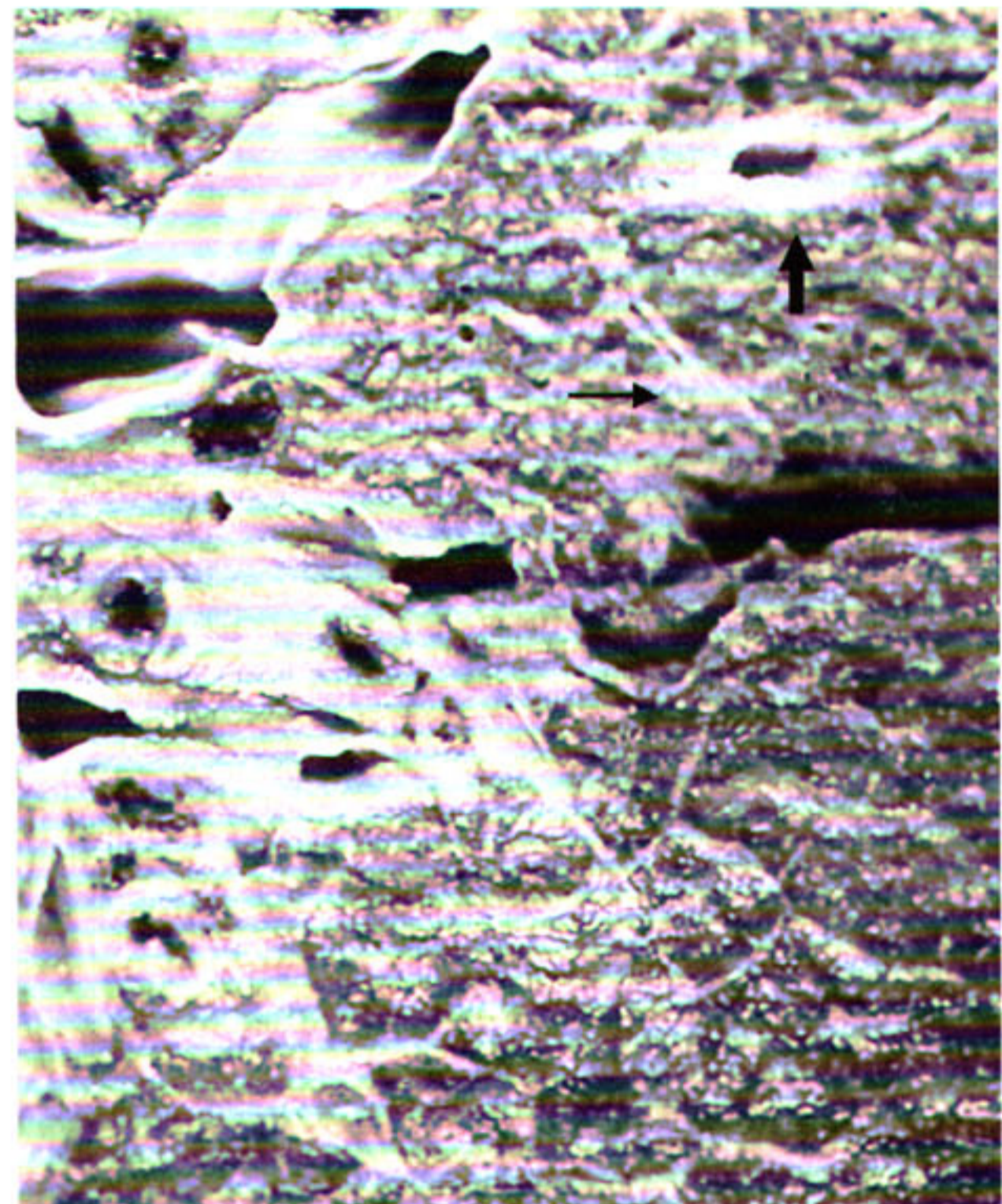


Figura 1- Observe linhas poligonais acentuando o septo interlobular. O parênquima do lóbulo mostra proeminência dos feixes broncovasculares melhores observados na metade superior da imagem (seta preta fina). Um brônquio, no canto superior da foto, tem sua parede muito espessada (seta preta espessa). Os linfonodos escurecidos estão parcialmente substituídos por tecido esbranquiçado.

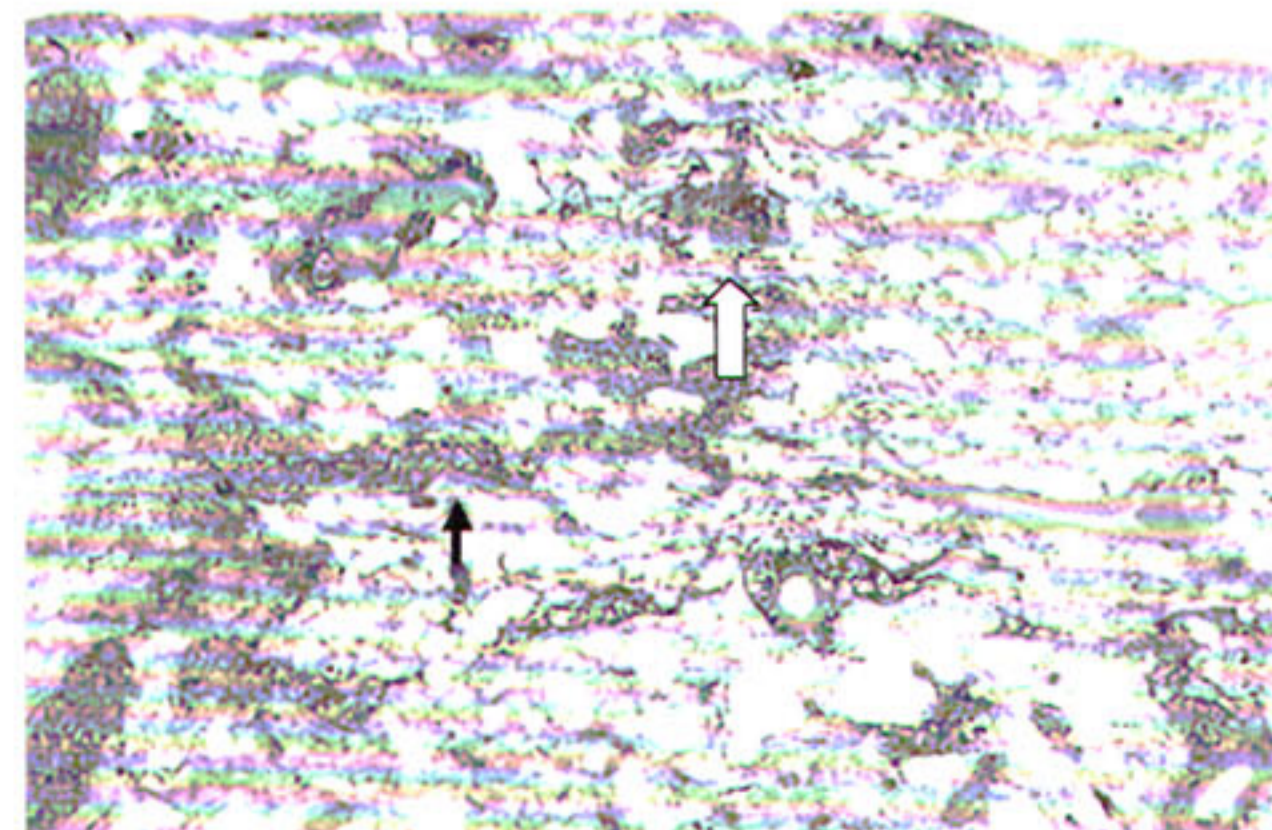


Figura 2 - Corte histológico mostrando septos interlobulares (seta preta) e broncovasculares espessados (seta branca).



Figura 3 - A imagem acima mostra um trombo arterial recanalizado parcialmente com restos celulares em 2 de seus novos lumens (setas pretas). Ao redor, existem linfáticos dilatados e preenchidos com células anormais. Observa-se também fibrose perivascular.

MECANISMO DE DISSEMINAÇÃO

A maneira como as células neoplásicas se disseminam, levando à LC permanece obscura, embora dois mecanismos tenham sido aventados. O primeiro deles sugere que os êmbolos tumorais se disseminam por via hematogênica, causando a endarterite obliterante. Posteriormente, as células tumorais ultrapassam a parede vascular, comprometendo os linfáticos perivasculares. O outro mecanismo aventado sugere a permeação linfática retrógrada e a embolização pelas células malignas.¹³

DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico da LC, os métodos utilizados incluem a radiografia do tórax, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) dos pulmões, a prova de função respiratória e as biópsias pulmonares percutânea, transbroncoscópica e à céu aberto.

RADIOGRAFIA DO TÓRAX

As anormalidades encontradas na radiografia do tórax, secundárias à LC, foram inicialmente descritas há 80 anos atrás, quando se observou uma acentuação do que seriam os vasos pulmonares comprometidos pela infiltração neoplásica.¹⁴ Observou-se também, nesta ocasião, pequenas opacidades nodulares que pensou tratar-se de linfáticos preenchidos por células malignas. Muitos anos depois, Trapnell¹⁵ realizou detalhado estudo sobre as alterações radiológicas encontradas em pacientes com LC. O achado mais comum foi a presença de nódulos em 95% dos pacientes. Em 50% dos pacientes, o autor observou a presença de opacidades pulmonares difusas, linfadenomegalia hilar e derrame pleural. Os achados descritos por ele foram: linhas A de Kerley (55%); linhas B de Kerley (30%); nódulos < 1 cm (95%); opacidades difusas (65%);

linfadenomegalia hilar (40%); derrame pleural (55%); opacidades > 1 cm (30%) e espessamento cissural (45%). (Figura 1) Yang e Lin¹⁶ sugeriram 4 padrões característicos à radiografia do tórax, relacionados com a LC: tipo 1 – opacidades lineares difusas e progressivas com aspecto reticular, em ambos os pulmões, sem linfadenomegalia hilar; tipo 2 – sombras lineares progressivas, irradiando-se a partir das linfadenomegalias hilares bilaterais; tipo 3 – opacidades lineares localizadas, irradiando dos hilos, comprometendo ambos os pulmões, com ou sem linfadenomegalia hilar; tipo 4 – presença de massas pulmonares e surgimento posterior de opacidades uni ou bilaterais, irradiando-se a partir de hilos aumentados de volume. Apesar destes estudos, 50% dos casos de LC apresentam-se com a radiografia do tórax normal.^{10,15} (Figura 4)

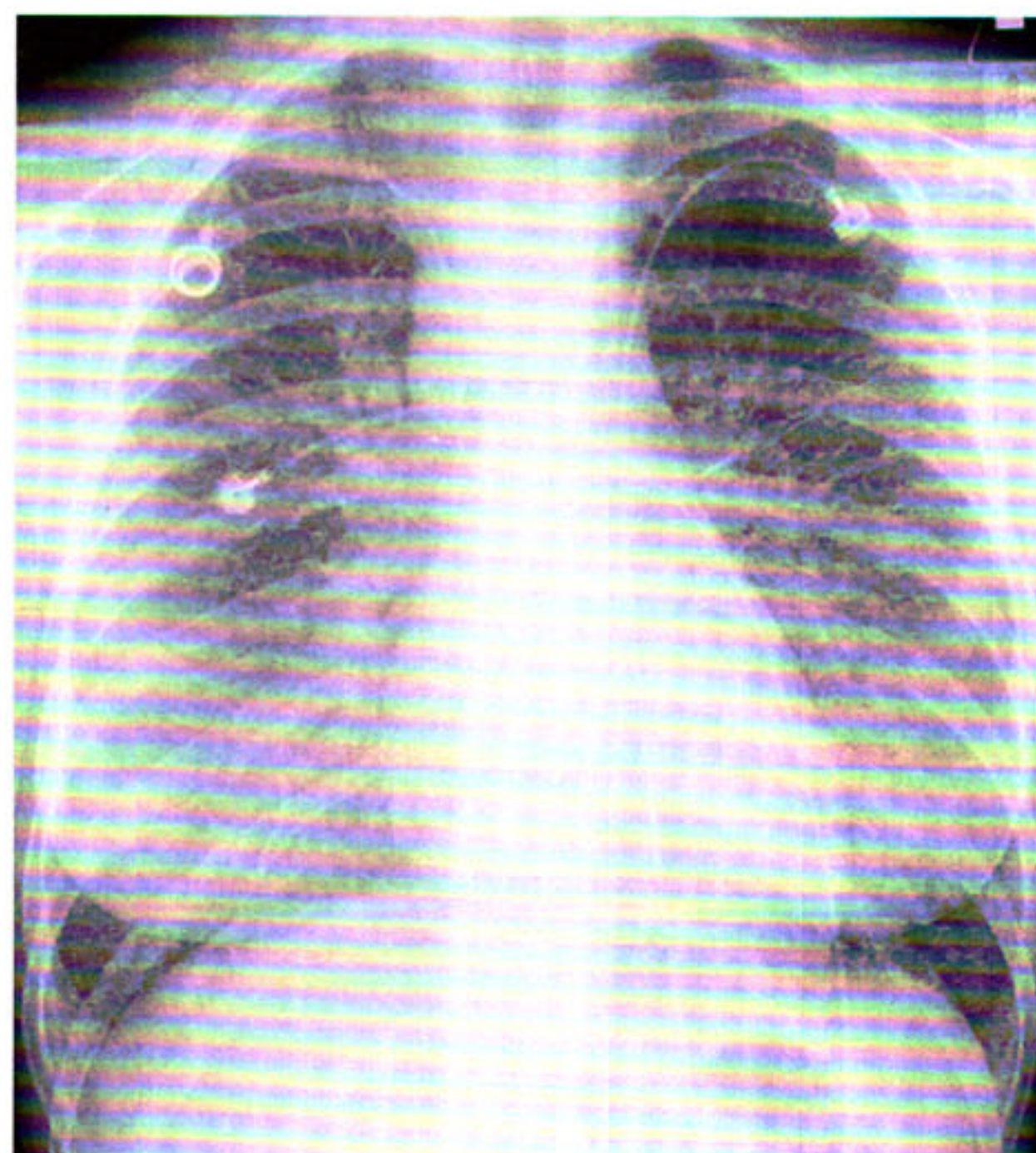


Figura 4 - Radiografia do tórax em PA mostrando opacidades lineares que acometem o lobo inferior direito. Estas opacidades se projetam da superfície pleural e são a ela perpendiculares, com 1-2 cm de extensão. As opacidades lineares com esta morfologia representam espessamento septal interlobular (linhas B de Kerley).

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX

Marchiori e colaboradores¹⁷, em trabalho publicado em 2000, demonstraram a utilidade da TCAR do tórax no diagnóstico da LC. Seu trabalho correlacionou os achados tomográficos com os resultados dos estudos anátomo-patológicos, em pacientes com LC. Os autores descreveram que o aspecto mais frequentemente observado na TCAR dos pacientes com LC foi o espessamento de septos interlobulares, ou das bainhas broncovasculares, visto em todos os pacientes estudados, de forma lisa ou nodular, correspondendo anatomopatologicamente ao acúmulo de células neoplásicas

dentro dos vasos linfáticos. Outras alterações observadas foram nódulos, variando de 3 a 10 mm, principalmente em topografia pleural (62,5%) e cissural (50%), nos septos interlobulares (75%), nas bainhas broncovasculares (37,5%), nas regiões centrolobulares (62,5%), ou parenquimatosas (50%), por vezes confluindo na superfície pleural, formando pseudoplaças. Estas lesões nodulares também eram causadas por crescimento de células tumorais dentro dos vasos linfáticos. Outros aspectos observados foram derrame pleural (62,5%) e ausência de distorção parenquimatosa. Estes achados também foram descritos no trabalho de Ikezoe e colaboradores,¹⁸ em 1995, e também por Gurney.¹⁹ (Figura 5, 6, 7 e 8).

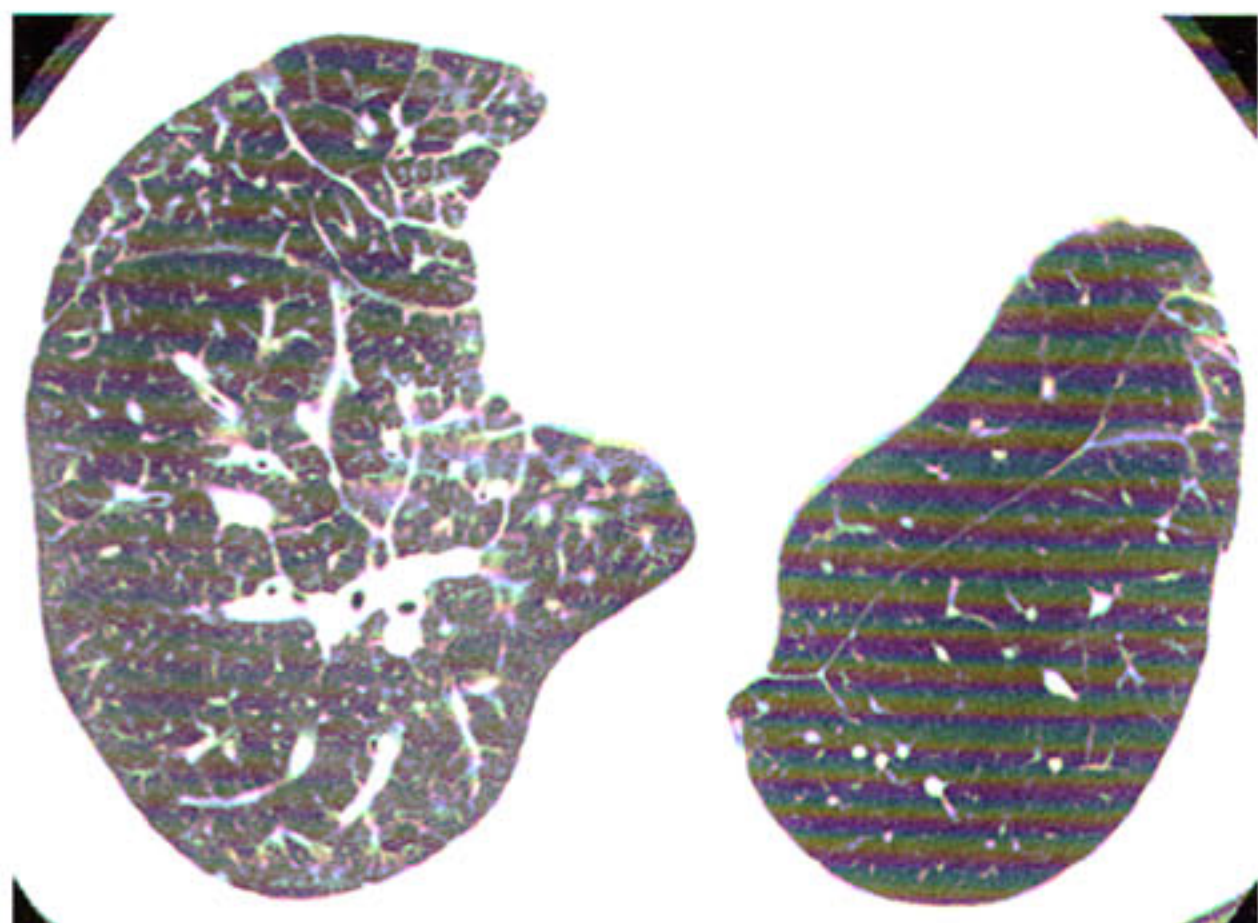


Figura 5 - TCAR mostra espessamento septal interlobular e broncovascular.

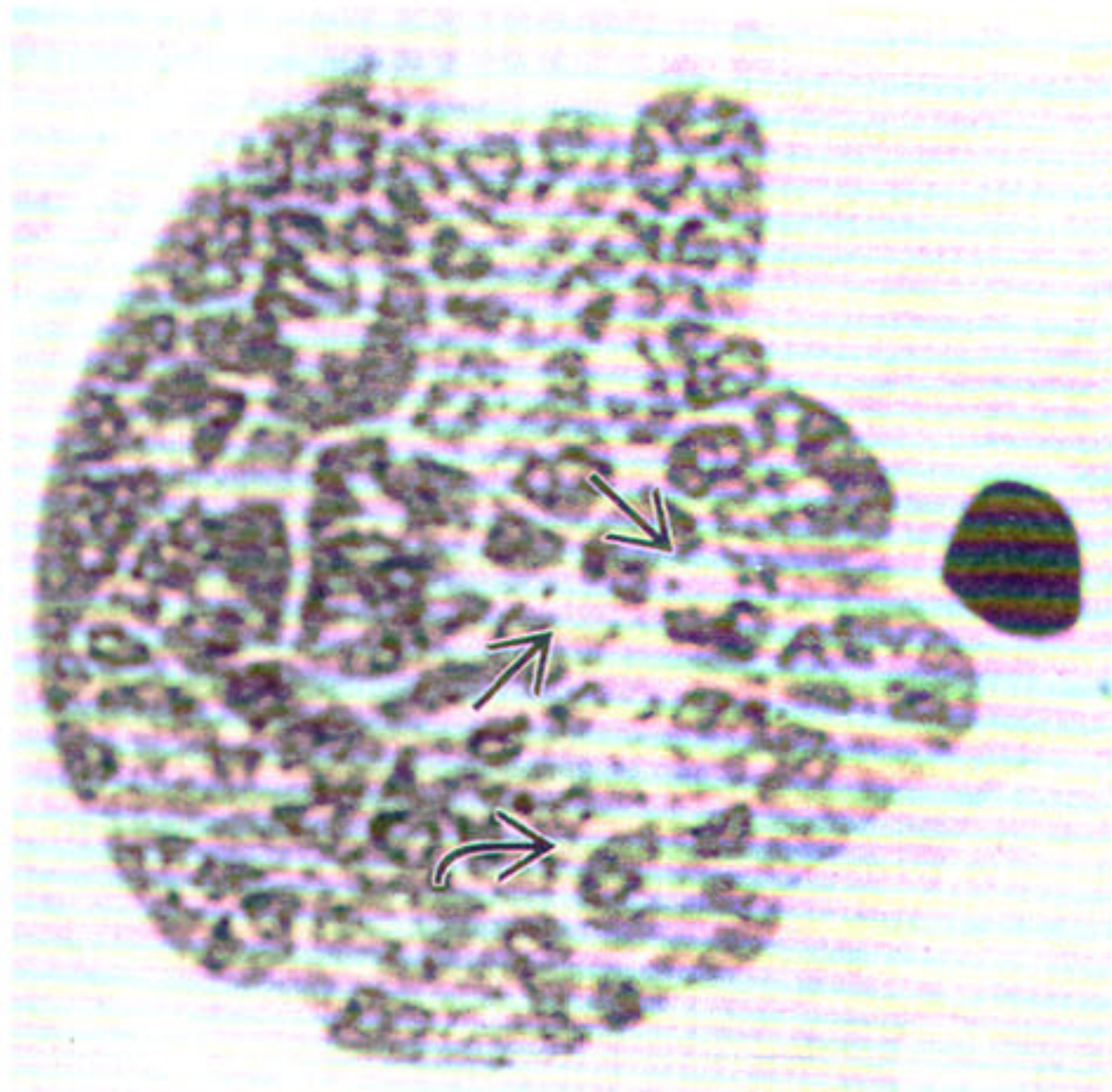


Figura 6 - TCAR mostrando acentuado espessamento dos feixes broncovasculares (setas) com espessamento irregular dos septos interlobulares (seta curva).

REFERÊNCIAS

1. Troisier E. Cancer de l'estomac; cancer secondaire des poumons. Lymphangitis pulmonaires généralisée. Bull Soc Anat de Paris

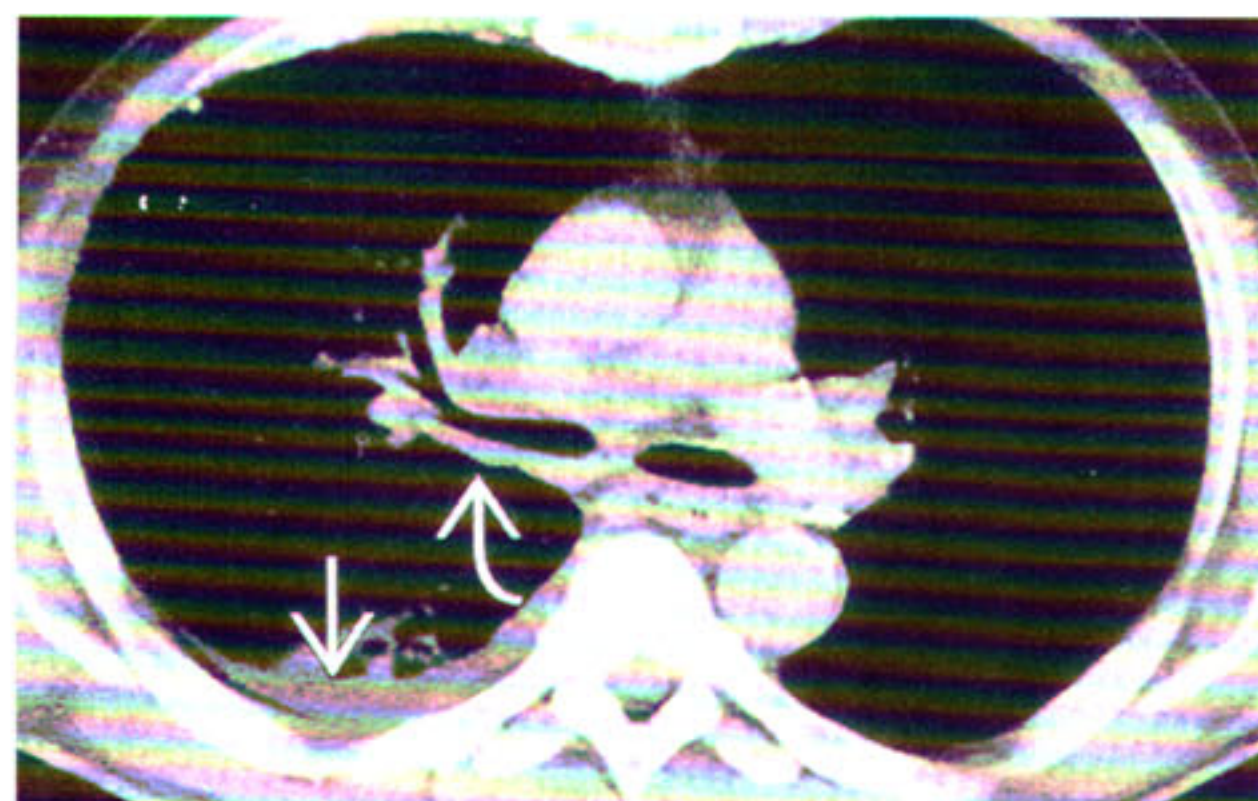


Figura 7 - TC do tórax do mesmo paciente da figura anterior mostrando pequeno derrame pleural direito (seta) e linfadenomegalia à direita com espessamento da parede do brônquio do lobo superior direito (seta curva).

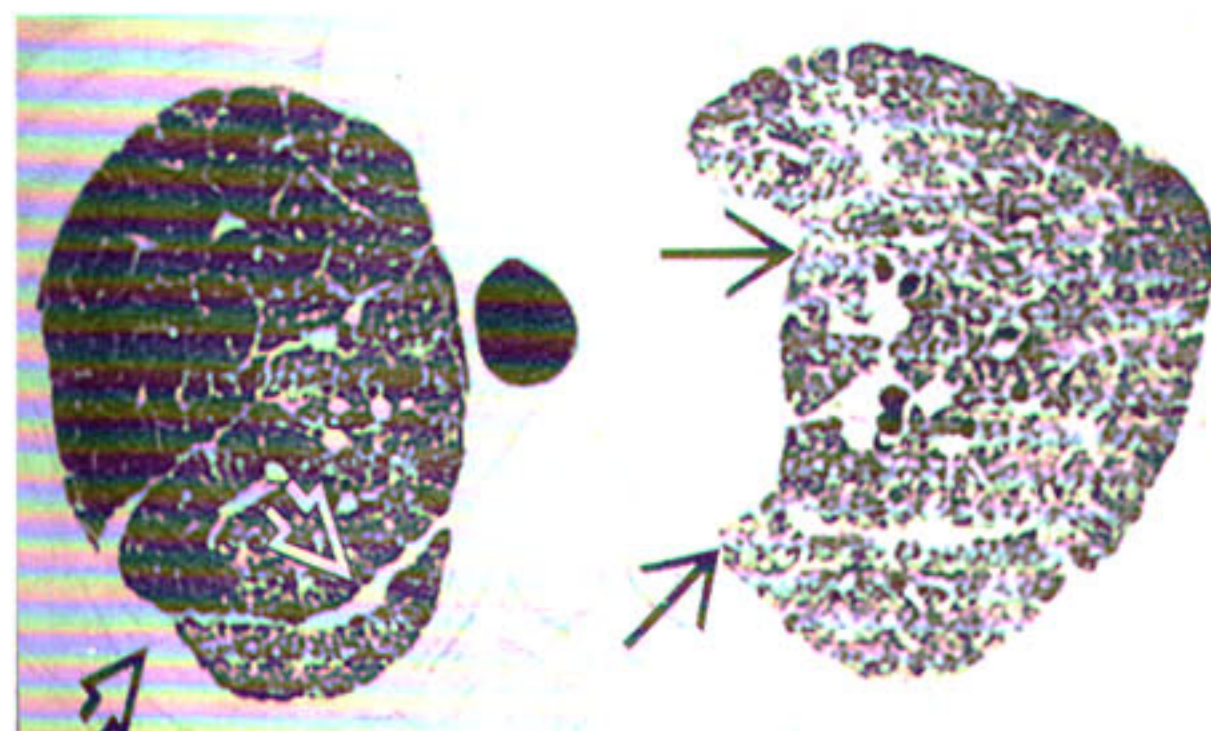


Figura 8 - TCAR mostrando espessamento dos septos interlobares e múltiplos nódulos centrolobulares (setas) e espessamento da cissura (seta aberta).

CITOLOGIA E BIÓPSIAS

O diagnóstico definitivo da LC necessita, geralmente, da biópsia pulmonar a céu aberto. Entretanto, esta é uma técnica invasiva, para um grupo de pacientes que já possuem a função pulmonar comprometida. Por isso, métodos diagnósticos menos invasivos podem ser mais vantajosos para a definição diagnóstica nestes pacientes. A biópsia percutânea por agulha é capaz de definir o diagnóstico em até 90% dos casos, quando existe doença pulmonar difusa. Entretanto, nestes casos, o risco de pneumotórax não é desprezível, e pode ocorrer em 13% a 51%.²⁰ Uma técnica alternativa e com bom rendimento é a biópsia transbroncoscópica.²¹

PROVA DE FUNÇÃO RESPIRATÓRIA

A prova de função respiratória pode estar alterada na LC. Isto pode ser causado, tanto pelo envolvimento da membrana alveolo-capilar pelo tumor, quanto pelo edema intersticial secundário ao comprometimento da drenagem linfática. As alterações mais comuns são: diminuição da capacidade vital, do volume residual, da capacidade pulmonar total e da capacidade de difusão do monóxido de carbono. A hipoxia comumente acompanha estas alterações.^{10,22}

1873;48:834-6.

2. Andral G. Précis d'anatomique pathologique. Paris: Chez Gabon

- 1929;2:44.
3. Wu TT. Generalised lymphatic carcinosis ("lymphangitis carcinomatosa") of the lungs. *J Pathol Bact* 1936;43:61-76.
 4. Mendeloff AI. Severe asthmatic dyspnea as the sole presenting symptom of generalized endolymphatic carcinomatosis. *Ann Intern Med* 1945;22:386-97.
 5. Hauser TE, Steer A. Lymphangitic carcinomatosis of the lungs: six case reports and a review of the literature. *Ann Intern Med* 1851;34:881-8.
 6. Bruce DM, Heys SD, Eremin O. Lymphangitis carcinomatosa: a literature review. *J. R. Coll. Surg. Edinb* 1996;41:7-13.
 7. Abrams HJ, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma, analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950;3:74-85.
 8. Minor GR. A clinical and radiologic study of metastatic pulmonary neoplasms. *J Cardiovasc Surg* 1950;20:34-42.
 9. Harold JT. Lymphangitis carcinomatosa of the lungs. *Quart J Med* 1952;21:353-60.
 10. Goldsmith HS, Bailey HD, Callahan EL, Beattie EJ. Pulmonary lymphangitic metastases from breast carcinoma. *Arch Surg* 1967; 94:483-8.
 11. Jonower ML, Blennerhassett JB. Lymphangitic spread of metastatic cancer to the lung. *Radiology* 1971;101:267-73.
 12. Morgan AD. The pathology of subacute cor pulmonale in diffuse carcinomatosis of the lungs. *J Pathol Bac* 1949;61:75-84.
 13. Mooi W. Common Lung Cancers in Spencer's Pathology of the Lung. Ed. P.S. Hasleton. 5th edition. McGraw-Hill, 1996. p.1009-64.
 14. Assmann H. In: Die klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen. 4th ed. Leipzig: F.C.W.Vogel, 1929.
 15. Trapnell DH. Radiological appearance of lymphangitis carcinomatosa of the lung. *Thorax* 1964;19:251-60.
 16. Yang S, Lin C. Lymphangitic carcinomatosa of the lungs. The clinical significance of its roentgenologic classification. *Chest* 1972;62:179-87.
 17. Marchiori E, Kavakama J, Sales AR, Capelozzi VL, Valiante PM, Capone D, Moraes HP. Linfangite carcinomatosa: correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia. *Rev Imagem* 2000;22:1-5.
 18. Ikezoe J, Gowin JD, Hunt KJ, Marglin SI. Pulmonary Lymphangitic Carcinomatosis: Chronicity of Radiographic Findings in Long-Term Survivors. *AJR* 1995;165:49-52.
 19. Gurney JW. Lymphangitic Carcinomatosis. In *Diagnostic Imaging. Chest*. 1st Ed. Amysis - USA. 2006. p.l. 2. 52 - l. 2. 55.
 20. Youmans GR, DeGroot WJ, Marschall R, Morretin, Derick JR. Needle biopsy of the lung in diffuse parenchymal disease. *Am J Surg* 1970; 120:637-43.
 21. Aranda C, Sidhu G, Sasso LA, Adams FV. Transbronchial lung biopsy in the diagnosis of lymphangitis carcinomatosa. *Cancer* 1978;42:1995-8.
 22. Emergil C, Zsoldos S, Heinemann HO. Effect of metastatic carcinoma to the lung on pulmonary function in man. *Am J Med* 1964;36:382-94.