

LINFANGIOLEIOMIOMATOSE PULMONAR

A. CARVALHEIRA SANTOS, CRISTINA BÁRBARA, BERTA MENDES
MARIA JOÃO MARQUES GOMES, R. AMARAL-MARQUES

Departamento de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente. Lisboa

SUMÁRIO

Os autores apresentam um caso clínico de Linfangioleiomiomatose Pulmonar e analisam as suas características clínicas, radiológicas e funcionais. Comentam também a evolução e abordagem terapêutica desta rara entidade nosológica. Para os autores, o envolvimento pulmonar e a própria decisão terapêutica são aspectos decisivos que afectam o prognóstico.

SUMMARY

Lymphangioleiomyomatosis of the lung

The authors present a clinical case of Lymphangioleiomyomatosis of the lung. They analyse the clinical, radiological and functional features and comment on the evolution and therapeutic approach of this rare disorder. To the authors, lung involvement as well as therapeutic decision are important features that affect the prognosis.

ETIOPATOGENIA

A Linfangiomiomatose ou Linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença neoplásica rara, caracterizada pela proliferação de células musculares lisas imaturas, nas áreas peribrônquicas, perivascular e perilinfáticas do pulmão, sem células inflamatórias ou fibrose organizada^{1,2}. Admite-se que estas células musculares lisas tenham a sua origem nas paredes de vasos linfáticos, adquirindo carácter invasivo em locais electivos de proliferação, como o pulmão, mediastino e gânglios linfáticos retroperitoneais³⁻⁵. Por vezes formam-se massas tumorais constituídas pelas mesmas células musculares atípicas e vasos linfáticos, envolvendo o canal torácico⁵. O mecanismo patogénico envolvido na proliferação das células musculares atípicas, ainda está por esclarecer. Nele parecem desempenhar papel relevante algumas alterações, não completamente esclarecidas, do metabolismo dos esteróides². Esta hipótese fundamenta-se no facto desta entidade ocorrer em mulheres em idade fértil e se agravar significativamente durante a gravidez e terapêutica com anticoncepcionais orais⁵⁻⁷. Por outro lado, a maior incidência de leiomiomas uterinos nestas doentes reforça a relação entre os estrogénios e a hiperplasia do músculo liso². Admite-se que a etiologia da LAM se relacione com uma proveniência hamartomatosa, desconhecendo-se a existência ou não de factores genéticos. Para alguns autores, a LAM seria uma forma atenuada de Esclerose Tuberosa de Bourneville, devido à grande similaridade clínica que estas duas

entidades compartilham quanto ao envolvimento pulmonar^{4,5,8}.

A progressão da doença (LAM) leva à destruição das paredes alveolares com transformação cística e finalmente desorganização difusa do parênquima pulmonar, condicionando tanto a sintomatologia das vias aéreas como do interstício e por último insuficiência ventilatória^{2,4,5}.

CLÍNICA

Conforme referido a LAM atinge sobretudo mulheres em idade fértil^{1,2,4,5}. Nelas, as principais queixas clínicas são a dispneia, as hemoptises e em 25-50% dos casos, o pneumotorax espontâneo. A dispneia poderá ser, num menor número de casos, secundária a um derrame pleural quiloso^{4,5}. A disseminação das lesões poderá conferir a esta entidade a característica de doença sistémica, sendo as localizações por vezes latentes. No entanto, o atingimento pulmonar domina, na generalidade dos casos, o quadro clínico e condiciona o prognóstico⁹. A doença progride para o pulmão em favo com instalação de insuficiência respiratória, variando a sobrevida, entre poucos meses a dez anos⁵.

RADIOLOGIA

Os aspectos radiológicos mais frequentes são os infiltrados intersticiais predominantemente basais que evoluem

para um padrão de pequenas alterações quísticas e por fim pulmão em favo^{1,3,9}. O achado radiológico de derrame pleural é também frequente⁵. A Tomografia Axial Computorizada (TAC) torácica é um contributo valioso, tanto para o diagnóstico, como para avaliação da progressão da doença^{2,9}. Mediante o recurso a este exame é possível comprovar o atingimento pulmonar bilateral e difuso, distinguindo-se dois tipos de alterações:

-Quistos arredondados com densidade de ar, com dimensões várias rodeados por parênquima normal.

-Densificação dos espaços periquísticos.

Estes aspectos são melhor identificados mediante o recurso a cortes de alta resolução^{10,11}.

Admite-se que os quistos aéreos se devam a proliferação de células de músculo liso (zonas de densificação periquística) ao longo dos bronquíolos, levando à formação de locais de ar cativo. Apesar dos quistos aéreos ocorrerem em muitas doenças do interstício, os aspectos encontrados na LAM são diferentes quando analisados em alta resolução. Assim por exemplo, ao contrário da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), os quistos são difusos e rodeados por parênquima normal, enquanto que na FPI existe padrão reticular à volta das regiões quísticas sendo as lesões predominantemente basais e subpleurais^{10,11}.

Para alguns autores, o estudo tomodensitométrico do abdómen deverá pesquisar sistematicamente a existência de angioliomas renais, atendendo a que a sua associação a lesões pulmonares parenquimatosas características é quase patognomónica da doença². No entanto, a ausência de tecido adiposo na TAC abdominal não elimina formalmente o diagnóstico de angiolioma renal^{9,12}. O envolvimento das cadeias ganglionares abdominais só se torna visível na TAC numa fase tardia da história natural da doença. A linfangiografia é o exame de eleição para o seu diagnóstico, contudo está geralmente contra-indicada devido à insuficiência respiratória grave, normalmente existente neste estadió da doença⁹.

Alguns autores advogam a realização sistemática de TAC craneoencefálica, com o objectivo de detectar eventuais calcificações cerebrais de modo a possibilitar o diagnóstico diferencial entre a LAM e a Esclerose Tuberosa de Bourneville^{8,9}, uma vez que até à data não estão descritas calcificações cerebrais na LAM, ao contrário da Esclerose Tuberosa, em que estas são patognomónicas⁹.

ESTUDO FUNCIONAL RESPIRATÓRIO

O estudo da função respiratória encontra-se alterado, revelando inicialmente compromisso obstrutivo das vias aéreas, associado a envolvimento do interstício em graus variáveis^{1,4,5,13}. Para a sua detecção preconiza-se o recurso à espirometria ou pletismografia.

O valor da Transferência Alvéolo Capilar do CO (DLCO) constitui um parâmetro importante, não só para a avaliação do défice respiratório inicial, mas também, em termos evolutivos, para monitorização da resposta terapêutica.

DIAGNÓSTICO

As avaliações da expectoração, secreções ou escovados brônquicos carecem de rentabilidade diagnóstica. Apesar de algumas vezes a biópsia pulmonar transbrônquica evitar o recurso à toracotomia, na maioria dos casos é através da

biópsia pulmonar cirúrgica que se chega ao diagnóstico⁵. Os aspectos histológicos característicos incluem: cavidades quísticas, proliferação de células musculares lisas e de colagéneo e lesões vasculares polimorfos resultantes da infiltração de células musculares lisas⁹.

TERAPÊUTICA

A raridade clínica desta patologia dificulta a eleição de estratégias terapêuticas comprovadamente eficazes, uma vez que o limitado número de casos clínicos torna impossível a realização de estudos randomizados ou outro tipo de avaliação sistematizada. A implicação do metabolismo dos estrogéneos na etiopatogenia da LAM apoia a manipulação hormonal como uma modalidade terapêutica a utilizar. Esta consegue-se através da remoção do suporte hormonal estrogénico, mediante a interrupção dos anti-concepcionais orais, administração de antiestrogéneos ou progesterona e também ooforectomia bilateral¹⁴⁻¹⁸. A opção por um ou outro esquema terapêutico tem demonstrado resultados variáveis. Recentemente um estudo de metanálise foi favorável à associação da ooforectomia com a terapêutica com progesterona¹⁹. No entanto este estudo é questionável devido à heterogeneidade clínica e funcional dos doentes incluídos². Parece existir contudo, unanimidade em relação à necessidade de precocidade na instituição terapêutica, a fim de evitar a instalação de lesões irreversíveis.

Até ao momento actual, devido à ausência de grupos de controle nos estudos efectuados, não foi possível privilegiar nenhuma abordagem terapêutica como comprovadamente eficaz. Começam, por isso, a desenhar-se novas perspectivas terapêuticas com outros fármacos como o danazol e o ketoconazol². Por último, convém não esquecer que o recurso ao transplante de pulmão único ou bipulmão, poderá perspectivar no futuro um melhor prognóstico para este tipo de doentes, sobretudo quando em fase terminal^{20,21}.

De seguida apresentaremos o caso clínico que motivou esta revisão, analisando posteriormente a sua evolução e as dificuldades terapêuticas com que deparamos.

CASO CLÍNICO

M.J.F., sexo feminino, 34 anos, secretária médica.

Admitida no Serviço de Pneumologia 4 do Hospital de Pulido Valente em 29 de Janeiro de 1987. A doente havia sido saudável até dois anos antes do internamento (1985), altura em que inicia queixas de menometrorragias, que cessaram após lhe ter sido retirado o Dispositivo Intra-Uterino (DIU). Utilizou, a partir dessa altura, como método anticoncepcional uma pílula de combinação (estrogéneos + progesterona) de baixa dosagem. Em Maio de 1986, na sequência de aparecimento de disфонia é submetida a polipectomia da corda vocal esquerda. O exame histológico da peça operatória revelou tratar-se de um *pólipo benigno*. No decurso da avaliação pré-operatória, a doente havia efectuado uma radiografia de tórax que demonstrara micronódulos múltiplos em ambos os campos pulmonares. Após a cirurgia foi-lhe recomendada investigação diagnóstica subsequente, que foi protelada pela doente pelo facto de se encontrar assintomática. Em Setembro de 1986, inicia de uma forma insidiosa, queixas de astenia, anorexia, ema-

grecimento (quantificado em 6 Kg à data do internamento) e dispneia de esforço de agravamento progressivo. Em Janeiro de 1987 é internada, referindo além das queixas anteriores, vários episódios de hemoptises mínimas ocorridos nas duas últimas semanas. O Exame Físico era normal. A radiografia de tórax mostrava imagens micronodulares difusas, de diâmetros variáveis, com localização predominantemente basal (Fig.1). O Estudo Funcional Respiratório detectou uma Síndrome restritiva: FVC-2100ml (60% do valor teórico), FEV1-1500ml (54%), FEV1/FVC--89%. A Gasometria Arterial em repouso apontou para alteração a nível das trocas gasosas, com hipoxémia e hipocápnia ligeiras: PaO₂-70 mmHg, PaCO₂-32 mmHg, pH-7.35. Efectuou TAC torácica que mostrou micronódulos múltiplos de várias dimensões e contornos mal definidos, em toda a extensão dos campos pulmonares (Fig.2). A nível do ângulo costovertebral visualizou-se uma massa hipodensa de contornos regulares fazendo contacto com a aorta descendente e com as seguintes dimensões: 6x3x6 cm (Fig. 3).



Fig. 1 - Radiografia de Torax à data de admissão

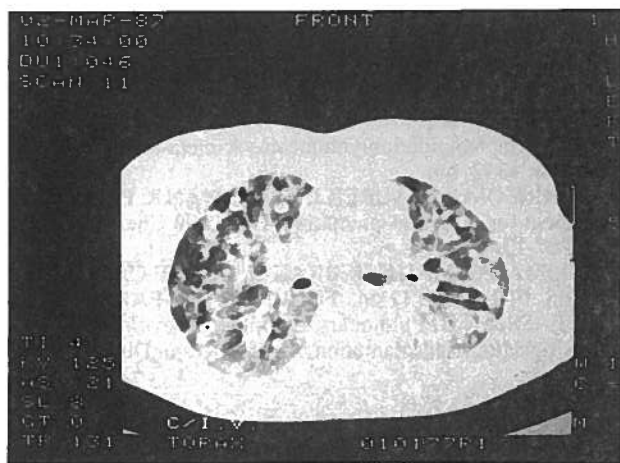


Fig. 2 - TAC Torácica : Micronódulos e quistos múltiplos bilaterais de várias dimensões.

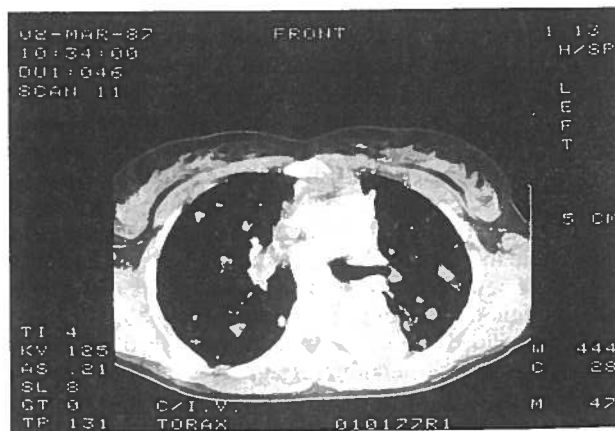


Fig. 3 - TAC Torácica : Massa hipodensa para aórtica

A TAC abdominal apenas demonstrou um útero aumentado de volume.

Foi submetida a broncofibroscopia que não revelou alterações. As biópsias brônquicas e pulmonares trans-brônquicas foram negativas tal como a citologia das secreções brônquicas. Em Março de 1987, foi submetida a toracotomia esquerda para realização de biópsia pulmonar e da massa para aórtica. O exame histológico das biópsias foi compatível com Linfangioleiomiomatose.

Após o diagnóstico, iniciou terapêutica com *Tamoxifeno* 20 mg/dia (bid). Apesar da terapêutica assistiu-se a deterioração clínica e funcional progressivas pelo que foi submetida, em Maio de 1987, a histerectomia e ooforectomia bilateral. O exame histológico do útero revelou aspectos semelhantes aos do pulmão. Depois da cirurgia manteve a terapêutica antiestrogénica com *Tamoxifeno*, na dose referida, tendo havido uma fase imediata de estabilização das queixas, à qual se seguiu outra de agravamento progressivo com instalação de Insuficiência Respiratória Global. Chegou a colocar-se a alternativa terapêutica de transplante de pulmão, no entanto face à deterioração progressiva a doente acaba por falecer em Novembro de 1987, cerca de 9 meses após o diagnóstico clínico.

DISCUSSÃO

A análise deste caso clínico merece algumas considerações. Tratava-se de uma mulher jovem pertencente à faixa etária descrita para esta entidade^{1,2,4,5}, em que as menometrorragias como queixas iniciais, estavam muito provavelmente relacionadas com as alterações leiomiomatosas encontradas na peça operatória e não apenas com o uso de Dispositivo Intrauterino. O recurso posterior aos anticoncepcionais orais poderá ter sido um factor hormonal adicional a responsabilizar na celeridade do quadro clínico⁵⁻⁷. Neste caso houve um silêncio inicial quanto a queixas respiratórias, apesar de já existirem evidências de envolvimento pulmonar, conforme detectado na radiografia efectuada antes da cirurgia laríngea. As hemoptises e a dispneia aparecendo posteriormente, foram o motivo do internamento, o que também é concordante com os dados da literatura^{4,5}. O mesmo aconteceu com os aspectos ra-

diológicos tanto da radiografia convencional como da TAC torácica⁸⁻¹⁰. As alterações funcionais restritivas encontradas traduziram os aspectos tomodensitométricos de extenso envolvimento intersticial já existente à data do internamento. O facto de o diagnóstico só ter sido possível mediante o recurso à biópsia pulmonar cirúrgica também se harmoniza com o descrito na literatura^{5,8}. A opção terapêutica inicial foi o recurso a um antiestrogéneo, o *Tamoxifen*, tendo sido posteriormente complementada com indução de menopausa cirúrgica devido a evolução desfavorável. Apesar de uma sobrevida de apenas oito meses após o início da terapêutica, neste caso clínico, esboça-se uma evolução de cerca de três anos desde o início das primeiras queixas (menometrorragias). O relativo insucesso terapêutico deste caso deve-se, em nossa opinião, à forma adiantada da doença, à data do diagnóstico e terapêutica.

No momento actual da ciência casos semelhantes a este têm sido propostos para realização de transplante pulmonar, desde que a sobrevida prevista na altura do diagnóstico seja inferior a 18 meses, uma vez que a sobrevida mediana dos doentes transplantados é idêntica²⁰. No caso particular desta doente o transplante bipulmão não nos parecia o mais indicado face aos antecedentes de toracotomia esquerda, pelo que a alternativa seria o transplante de pulmão direito. Contudo esta última alternativa poderia apresentar alguns obstáculos de ordem técnica relacionados com uma cirurgia abdominal recente, isto porque, a fim de prevenir a deiscência da anastomose brônquica, utiliza-se habitualmente o grande epiploon, que neste caso poderia ter sido previamente danificado na cirurgia abdominal a que a doente fora sujeita²⁰.

CONCLUSÃO

Apesar de haver alguns casos clínicos descritos na literatura que apresentam um longo período de evolução das queixas, praticamente todos eles referenciam uma deterioração clínica e funcional progressivas. Por esse motivo, a revisão da literatura aponta para a necessidade do início precoce da terapêutica. No momento actual a ausência de grupo de controle, impede a escolha dum regime terapêutico comprovadamente eficaz. O recurso ao transplante pulmonar parece vir a abrir novos horizontes no prognóstico de doentes em fase avançada. Desta forma, perspectivas futuras, na escolha de opções terapêuticas, deverão assentar em parâmetros de avaliação objectiváveis como duração da sobrevida, resposta funcional a nível de volumes pulmonares, limitação do fluxo aéreo e da DLCO.

BIBLIOGRAFIA

1. CORRIN B, LIEBOW A, FRIEDMAN PJ: Pulmonary Lymphangiomyomatosis: a review. *Am J Pathol* 1975; 79: 347-68.
2. THIERRY U, FREDERIQUE K, ANNE GOMPEL, JEN MARSAC, JAQUES LACRONIC: Pulmonary Lymphangiomyomatosis. *Chest* 1992; 102: 472- 76.

3. CARRINGTON CB, CUGELL DW, GAENSLER EA: Lymphangiomyomatosis: Physiologic-pathologic-radiologic correlations. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 977-55.
4. BREWIS RA, GIBSON GJ, GEDDES DM: *Respiratory Medicine*. 1st Ed. Bailliére Tindal. 1990: 810-12.
5. FISHMAN A.P.: *Pulmonary Diseases and Disorders*. 2nd Ed. MacGraw-Hill. 1988: 966-71.
6. BANNER AS, CARRINGTON CB, EMORY WB: Efficacy of oophorectomy in lymphangiomyomatosis and benign metastasizing leiomyoma. *N Engl J Med* 1981; 305: 204-9.
7. YOCKEY CC, RIEPE RE, RYAN K: Lymphangiomyomatosis complicated by pregnancy. *Chest* 1984; 85: 797-99.
8. CAPRON F, AMEILLE J, LECLERC D: Pulmonary Lymphangiomyomatosis and Bourneville's tuberous sclerosis with pulmonary involvement: the same disease? *Cancer* 1983; 52: 851-55.
9. BLANCHON F, GRIVAUX M, CHANTELOT M, BEROU D, ATTIA M: Apport de la tomodensitometrie au diagnostic de lymphangiomyomatose pulmonaire diffuse. *Rev Mal Resp* 1989; 6: 75-78.
10. NESTOR L, MULLER, ROBERT R MILLER: Computed Tomography of Chronic Diffuse Infiltrative Lung Disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1206-1215.
11. MULLER NL, MILLER RR, WEBB W R: Fibrosing alveolitis: C T - pathologic correlation. *Radiology* 1986; 160: 585-8.
12. RUMANICK WM, BOSNIAK A K, ROSEN RJ, HULNICK D: Atypical renal and pararenal hamartomas associated with lymphangiomyomatosis. *A. J. R.* 1984; 142: 971-72.
13. MARSAC J, BLANCHON F, BASET F, BART-EMERY MC, BROCHARD H: La Lymphangiomyomatose: étude clinique, radiologic et fonctionnelle respiratoire. *Rev Fr Mal Resp* 1978; 6: 574-88.
14. KITZSTEINER KA, MALLEEN RG: Pulmonary Lymphangiomyomatosis: treatment with castration. *Cancer* 1980; 46: 2248-49.
15. MACCARTY KS, MOSSLER JA, MC LELLAND R, SIEKER HO: Pulmonary Lymphangiomyomatosis responsive to progesterone. *N Engl J Med* 1980; 303: 1461-65.
16. BRENTANI MM, CARVALHO CRR, SALVIDA PH, PACHECO MM, OSHIMA CTF: Steroid receptors in pulmonary Lymphangiomyomatosis. *Chest* 1984; 85: 96-99.
17. SVENDSEN TL, VISKIN K, HANSBORG N, THORPE SM, NIELSON NC: Pulmonary Lymphangiomyomatosis treated with medroxyprogesterone, oophorectomy and tamoxifen. *Chest* 1984; 85: 264-71.
18. ADAMSON D, HEINRICHS WL, RAYBINDM, RAFFIN TA: Successful treatment of pulmonary lymphangiomyomatosis with oophorectomy and progesterone. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 916-21.
19. ELIASSON AH, YANCY YP, TENHOLDER MF: Treatment of Lymphangiomyomatosis. A meta-analysis. *Chest* 1989; 96: 1352- 55.
20. MORRISON D, MAURER J, GROSSMAN R: Preoperative assessment for lung transplantation. *Clinics in Chest Medicine* 1990; 207-17.
21. SLEIMAN C, MAL H, JEBRAK G, DARNE C, MEEUS E, DUBOIS F, LUISSETTI M, FOURNIER M, PARIENTE R, ANDREASSIAN B: Pulmonary Lymphangiomyomatosis treated by single lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 964-66.