

## Linfangioleiomiomatose pulmonar

### Pulmonary Lymphangioleiomatosis

ANTÓNIO PAIVA CORREIA\*, ALFREDO MARTINS\*\*, ABÍLIO REIS\*\*\*

#### RESUMO

Relata-se o caso clínico de uma mulher de 38 anos, não fumadora, internada por pneumotórax. Apresentava uma história clínica com evolução de oito meses de dispneia de esforço e tosse seca. Por biópsia pulmonar transbrônquica, foi feito o diagnóstico de Linfangioleiomiomatose.

REV PORT PNEUMOL 2000; VI (6): 696-700

**Palavras-chave:** Linfangioleiomiomatose; LAM; pneumotórax.

#### ABSTRACT

We describe a clinical case regarding a 38 year old female, non smoker, with a eight months history of shortness of breath and dyspnea. A diagnosis of lymphangioleiomatosis was made by transbronchial lung biopsy.

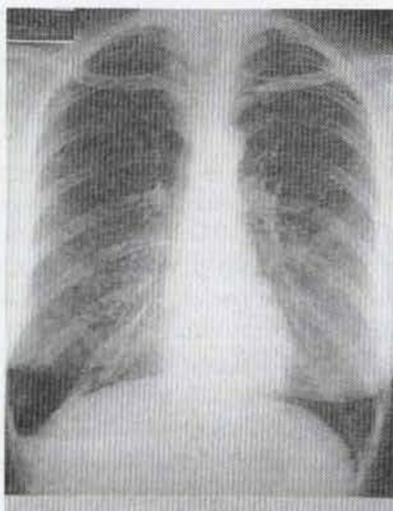
REV PORT PNEUMOL 2000; VI (6): 696-700

**Key-words:** Lymphangioleiomatosis; LAM; pneumothorax.

#### ASPECTOS CLÍNICO-RADIOLÓGICOS

Uma mulher de 38 anos, secretária, não fumadora, natural e residente no Porto, foi internada por pneu-

motorax espontâneo direito (Fig.1). Considerava-se saudável até há onze meses, quando surgiram dispneia de esforço e tosse seca. Negou antecedentes patológicos pessoais e familiares e não apresentava outras alterações ao exame objectivo. A gasimetria do sangue arterial, efectuada depois de drenado o pneumotórax, apresentava os seguintes valores: pH-7,45; Pa CO<sub>2</sub>-32 mmHg; Pa O<sub>2</sub>-62 mmHg; HCO<sub>3</sub>-22 mmHg; e Sat.O<sub>2</sub>-92%. O estudo da função respiratória revelou um síndrome obstrutivo ligeiro, capacidade pulmonar total normal e diminuição acentuada da difusão do CO (FEV1-93,5%, FVC-105,5%, CPT-103,1% e Dl<sub>co</sub>-46,5% dos valores teóricos). Foram efectuados TAC torácico (Fig. 2) e biópsia pulmonar transbrônquica.



**Fig. 1** – Telerradiografia do Torax: Câmara de pneumotórax direito, com colapso parcial do pulmão. Padrão difuso de opacidades lineares irregulares, envolvendo ambos os pulmões. Os volumes pulmonares estão preservados

\* Assistente Hospitalar, Serviço de Anatomia Patológica

\*\* Assistente Hospitalar, Serviço de Medicina I

\*\*\* Assistente Hospitalar Graduado, Serviço de Medicina I

Recebido para publicação: 00.07.18

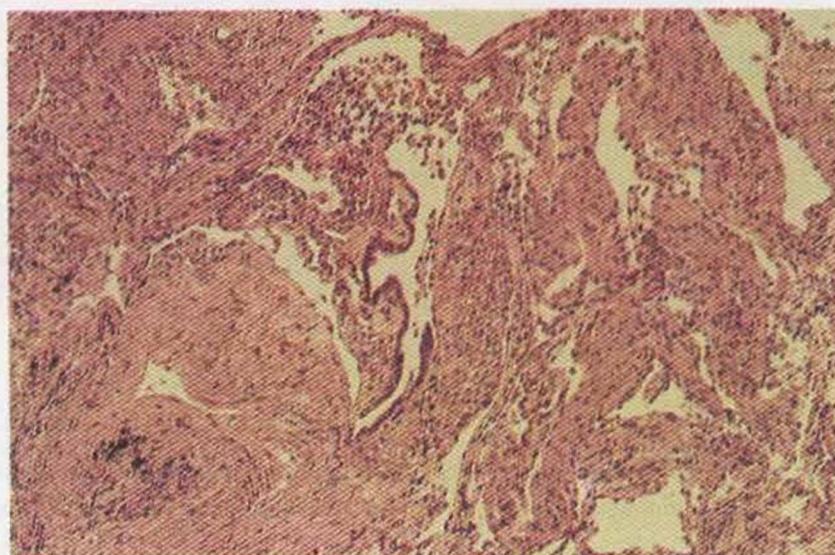


**Fig. 2** – Tomografia Axial Computorizada do Torax: Formações quísticas de parede fina e tamanhos variáveis, distribuindo-se uniformemente por ambos os pulmões, com diminuição da quantidade do parênquima.

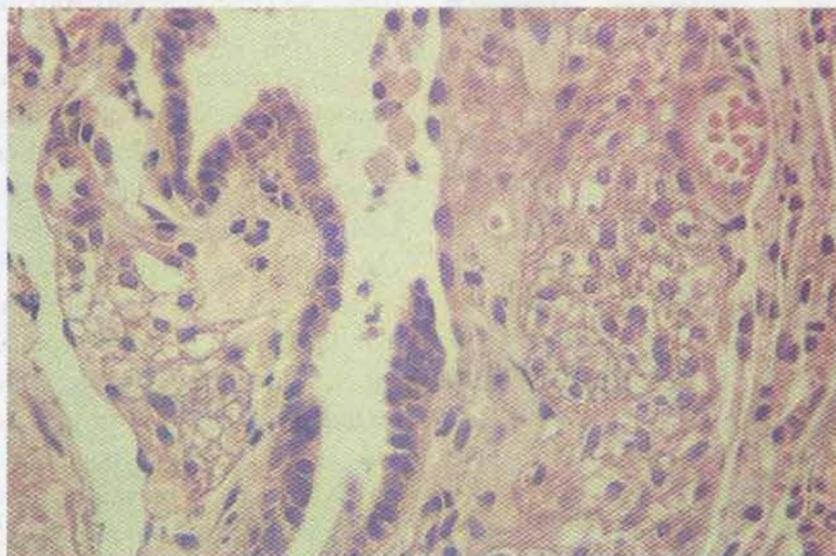
### ANATOMIA PATOLÓGICA

Ao exame histológico observou-se tecido pulmonar com proliferação intersticial maciça e desordenada de células musculares lisas, quer nas paredes alveolares quer em torno de vasos sanguíneos e bronquíolos, distorcendo os espaços aéreos, por vezes colapsando-os e, ocasionalmente, formando estruturas

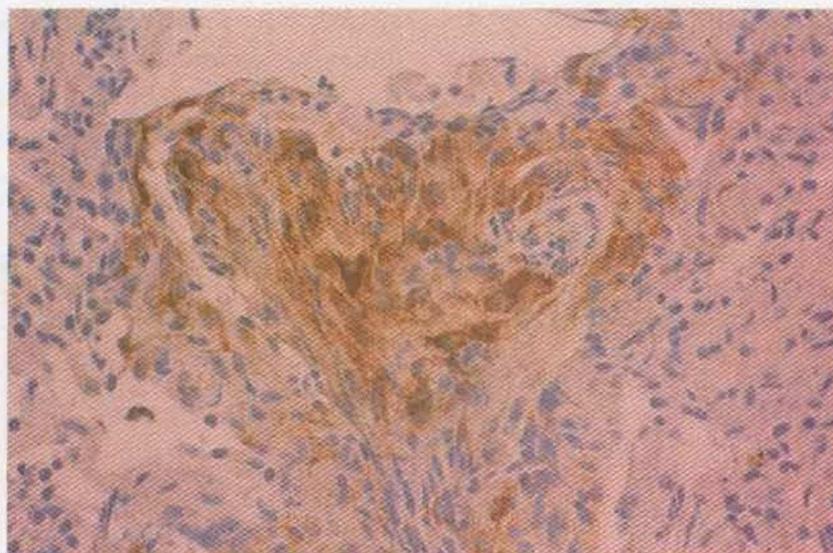
polipoides projectando-se para o interior dos mesmos (Fig.3). Os elementos celulares tinham aspecto imaturo ou seja eram mais tumefactos, mais curtos e com relação núcleo-citoplasmática superior relativamente às células musculares lisas normais e não apresentavam sinais de malignidade. Por vezes evidenciavam-se focos chamados "mioblásticos" (1) constituídos por agregados de células poligonais e de núcleos arredondados, rodeados por citoplasma clarificado (Fig. 4). Após coloração pelo método Elastina Van Gieson de Miller salientou-se a presença de fragmentação das fibras elásticas das paredes das vias aéreas. O estudo imunohistoquímico revelou positividade para Vimentina e marcadores de células musculares lisas (forte positividade para actina específica do músculo liso – SMA – e  $\alpha$ -actina – HHF35 – e positividade focal e mais tênue para Desmina). Encontrou-se também positividade focal com o anticorpo monoclonal HMB45 (Fig. 5), conhecido como um marcador de antigénio associado ao melanoma que permitiu chegar ao diagnóstico final de **linfangioleiomiomatose (LAM)**. Esta positividade peculiar e inesperada que a LAM partilha com as células musculares lisas do angiomiolipoma (2) e as



**Fig. 3** – Pulmão com proliferação intersticial disseminada de células musculares lisas (H.E., 10x)



**Fig. 4** – Foco de aspecto "mioblástico", com células musculares lisas poligonais, de núcleos arredondados e citoplasma clarificado (H.E., 40x)



**Fig. 5** – Positividade imunohistoquímica focal para HMB 45 (Imunoperoxidase, 20x)

células do chamado tumor de células claras do pulmão ("sugar tumor") (3) está ainda por explicar (3, 4,5) e permite distinguir a LAM doutras situações em que há proliferação de células musculares lisas no interstício pulmonar, as quais constituem os seus

principais diagnósticos diferenciais: os "leiomiomas metastizantes benignos", que correspondem a leiomiossarcoma metastático de baixo grau de malignidade, a maior parte das vezes com origem uterina, e a hiperplasia muscular reactiva da fibrose pulmonar

intersticial ("cirrose muscular"). Presumivelmente em nenhuma destas duas últimas situações se encontra positividade para o HMB45. Além disso, na primeira, a proliferação adopta habitualmente um padrão nodular e não disseminado como na LAM e, na segunda, as células têm aspecto maduro.

Realizou-se também estudo imunohistoquímico com o CD34, um marcador endotelial, tendo sido posta em evidência, entre as células musculares lisas, a presença de espaços vasculares desprovidos de eritrócitos os quais têm sido interpretados como sendo espaços linfáticos neoformados.

Foi também encontrada positividade imunohistoquímica quer para receptores de estrogénios quer para receptores de progesterona, em quase 100% das células (Fig. 6). Esta positividade tem sido encontrada de forma inconstante em trabalhos prévios (6,7,8) e embora reforce a hipótese da implicação hormonal na patogénese da doença (9,10,11,12,13), a sua presença ou ausência não parece afectar a resposta clínica à manipulação hormonal.

#### TRATAMENTO E EVOLUÇÃO

Após a alta hospitalar iniciou oxigenoterapia

domiciliária contínua. Aproximadamente dois meses depois repetiu pneumotorax espontâneo à direita, tendo sido efectuada pleurodese com tetraciclina.

Posteriormente iniciou acetato de medroxiprogesterona por via i.m., inicialmente na dose de 75 mg e mais tarde de 150 mg por semana.

Aproximadamente um ano após o diagnóstico verifica-se agravamento funcional moderado, com FEV1-81,6%, FVC-89,9%, TLC-94,6% e D1<sub>co</sub>-33,3% dos valores teóricos.

#### COMENTÁRIO

Este caso reúne as características clínicas (tosse, dispneia progressiva e pneumotoraxes de repetição em mulher em idade fértil), radiológicas (doença do interstício sem perda de volume e formações císticas de pequenas dimensões e paredes finas), funcionais (síndrome obstrutivo com compromisso da difusão do CO sem restrição) e histológicas (proliferação intersticial de células musculares lisas com positividade para o HMB45) de LAM, uma doença rara (estão descritos pouco mais de 300 casos na literatura) que afecta apenas mulheres, quase sempre em idade fértil e sem história familiar. Nesta doente foi realizada investigação que excluiu existência de lesões a outros níveis

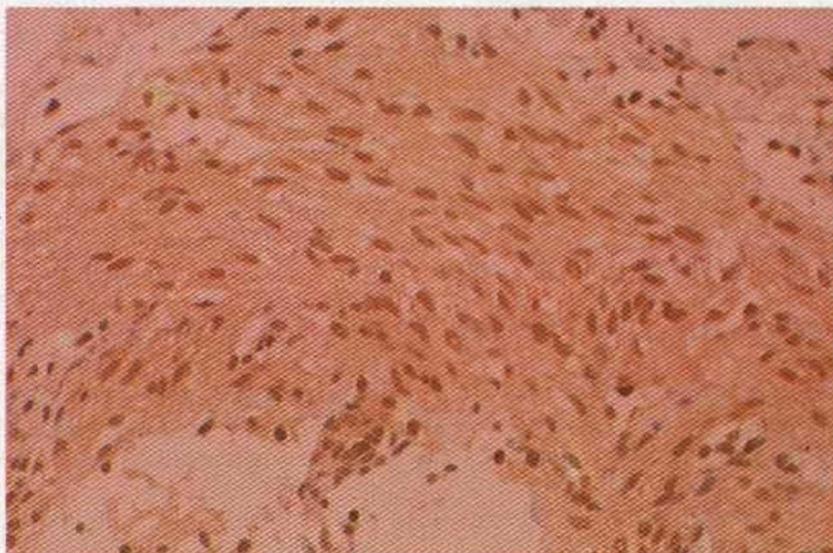


Fig. 6 – Positividade imunohistoquímica para receptores de progesterona (Imunoperoxidase, 20x)

e excluída a esclerose tuberosa (ET). Ao nível do pulmão, a ET manifesta-se como LAM, havendo mesmo quem sugira que se trata de formas diferentes duma mesma doença (15). A realização de estudo funcional respiratório em mulheres em idade fértil com história de pneumotorax espontâneo, ao evidenciar um síndrome ventilatório obstrutivo ou misto com volumes estáticos normais ou ligeiramente aumentados e uma redução da capacidade de difusão do CO, permite antecipar o diagnóstico desta doença (13). A positividade das células da LAM para o HMB 45 aumentou significativamente a contribuição da biópsia transbrônquica (16).

O prognóstico é no geral mau (em duas séries recentes a sobrevida aos 8,5 anos de doença é de 78% e 38% respectivamente), mas a taxa de progressão da

doença parece variar significativamente de doente para doente (13,14).

O tratamento com progesterona e a ooforectomia são actualmente os únicos que parecem interferir positivamente na progressão da doença. A progesterona produziu melhoria clínica num número muito pequeno de doentes, a maioria dos quais apresentavam quilotoraxes ou ascites quilosas (13). O transplante de pulmão constitui uma opção em situações graves, como solução de recurso, não podendo ser considerado solução definitiva, uma vez que estão descritas recidivas no enxerto (16).

**Correspondência:**

Hospital Geral de Santo António  
Largo Professor Abel Salazar  
4000 Porto

**BIBLIOGRAFIA**

- CORRIN B, LIEBOW AA, PY FRIEDMAN. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. *Am J Pathol* 1975; 79: 347.
- CHEN JKC, TSANG WYW, PAN MY, TANG MC, PANG SW, CDM FLETCHER. Lymphangiomyomatosis and angiomyolipoma closely related entities characterized by hamartomatous proliferation of HMB 45 positive smooth muscle. *Histopathology* 1993; 22: 445.
- PEA M, BONETTI F, ZAMBONI G, MARTIGNONI G, DOGLIONI C, L FIORE-DONATI. Clear cell tumor and angiomyolipoma. *Am J S Pathol* 1991; 115: 199.
- BASSET F, SOLER P, MARSAC J, B CORRIN. Pulmonary lymphangiomyomatosis. Three new cases studied with electron microscopy. *Cancer* 1976; 38: 2357.
- ENZINGER FM, SW WEISS. Soft tissue tumors, 3rd ed. St. Louis Mosby 1995; pg. 695.
- COLLEY MH, GEPPERT E, WA FRANKLIM. Immunohistochemical detection of steroid receptors in a case of pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am. J Surg* 1989; 13 (9): 803.
- BERGER U, KHAGHANI A, POMERANCE A, YACOUB MH, RC COOMBES. Pulmonary lymphangiomyomatosis and steroids receptors. An immunocytochemical study. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 609.
- OHORI NP, YOUSEN SA, SONMEZ-ALPAN, TV COLBY. Estrogen and progesterone receptors in lymphangiomyomatosis, epithelioid hemangioendothelioma and sclerosing hemangioma of the lung. *Am J Clin Pathol* 1991; 96 (4): 529.
- HUGHES E, RV HODDER. Pulmonary lymphangiomyomatosis complicating pregnancy, a case report. *J Reprod Med* 1987; 32: 553.
- GRAY SR, CARRINGTON CB, JL CORNOG JR. Lymphangiomyomatosis. Report of a case with uretra involvement and chyluria. *Cancer* 1975; 35: 490.
- SHEN A, ISEMAN MD, WALDRON JAE, TE KING. Exacerbation of pulmonary lymphangiomyomatosis by exogenous oestrogens. *Chest* 1987; 91: 782.
- SINCLAIR WL. Lymphangiomyomatosis presenting in a post-menopausal woman. *Thorax* 1985; 40: 475.
- TAYLOR JR, RYU J, COLBY TV, TA RAFFIN. Lymphangiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254.
- KITAICHI M, NISHIMURA K, ITOH H, T IZUMI. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527.
- TORRES EV, BJÖNSSON J, KING BF, KUMAR R, ZINCK H, EDELL ES, WILSON TO, HETTERY RR, MR GOMEZ. Extra pulmonary lymphangiomyomatosis and lymphangiomas cysts in tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 641.
- KALASSIAN K G, DOYLE R, KAO P, RUOSS S, TA RAFFIN. Lymphangiomyomatosis: New insights. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1183.