

LINFANGIOLEIOMIOMATOSE: ANÁLISE DE UM CASO CLÍNICO

LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS: ANALYSIS OF A CLINICAL CASE

Daniel Almeida Schettini,* Fernanda Almeida Schettini,* Aline Brasil Aranha,* Mário Sérgio Monteiro Fonseca**

Resumo

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença pulmonar rara, prevalecendo em mulheres jovens, provavelmente subdiagnosticada pelo desconhecimento dessa doença e sintomatologia inespecífica. Dada sua gravidade, faz-se adequado pensá-la como diagnóstico diferencial naquelas mulheres jovens com sintomas respiratórios não explicados por outras etiologias mais comuns. Relata-se o caso clínico de um paciente, sexo feminino, 38 anos, com quadro de tosse e dispneia aos esforços, tendo sido estabelecido diagnóstico histopatológico de linfangioleiomiomatose.

Palavras-chave: Linfangioleiomiomatose; Dispneia; Mulheres Jovens.

Abstract

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare lung disease, prevalent in young women, probably underdiagnosed due to the lack of knowledge about the disease and nonspecific symptoms presented. Because of its severity, it is appropriate to think of it as a differential diagnosis in those young women with respiratory symptoms unexplained by other more common etiologies. We report a case of a patient, female, 38 years old, with coughing and dyspnea, having received a histopathologic diagnosis of lymphangioleiomyomatosis.

Keywords: Lymphangioleiomyomatosis; Dyspnea; Young Women.

Introdução

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença rara que afeta principalmente mulheres na idade reprodutiva.¹ Sua prevalência é de cerca de 1/1.000.000 na Europa e Estados Unidos. No Brasil, um estudo em São Paulo evidenciou 37 casos diagnosticados de pacientes com LAM, de 1982 a 2003.²

Pela raridade da doença e sua inespecificidade clínica, a LAM pulmonar pode ser confundida com asma, doença pulmonar obstrutiva crônica ou doenças intersticiais crônicas inespecífi-

cas, retardando seu diagnóstico.^{1,3}

A LAM caracteriza-se do ponto de vista histopatológico pela proliferação de células com fenótipo de músculo liso em áreas peribrônquicas, perivascularares e perilinfáticas. Essa proliferação pode levar a obstrução aérea, formação de bolhas, lesões císticas, pneumotórax, quilotórax, ascite quilosa, hemoptise, hemossiderose¹ e hipertensão arterial pulmonar retrógrada.² Há também um remodelamento pulmonar impulsionado por enzimas degradadoras de matriz que clivam o colágeno, a elastina e os proteoglicanos. Entre elas destacam-

*Médico Residente de Clínica Médica do HUGV-Manaus/AM

** Médico Pneumologista, professor auxiliar da Disciplina de Propedêutica Médica da Universidade Federal do Amazonas

se as metaloproteinases (MMPs), uma grande família multigênica de endopeptidases dependentes de zinco que são coletivamente capazes de degradar todos os componentes de matriz conhecidos.⁴

A LAM se apresenta em duas formas: a esporádica, que é mais comum, e a associada ao complexo esclerose tuberosa. Nos doentes com associação de esclerose tuberosa identificam-se com frequência angiomiolipomas renais.¹ A incidência dessa concomitância é em torno de 32 a 60%.³

O surgimento de dispneia e tosse seca de intensidades progressivas, em mulheres no período fértil, sem história de doença cardiopulmonar ou fator desencadeante, deve levantar a suspeita de LAM, principalmente se associada a pneumotórax espontâneo.²

Radiologicamente, caracteriza-se pela presença de infiltrado intersticial reticulonodular e sinais de hiperinsuflação a radiografia de tórax. Na tomografia computadorizada de alta resolução, cistos de paredes finas, localizados centralmente, são visibilizados por todo o parênquima do pulmão. O ultrassom e a tomografia de abdome podem revelar angiomiolipomas renais e linfonodomegalias retroperitoneais. Funcionalmente, a doença caracteriza-se por um distúrbio ventilatório obstrutivo, de caráter progressivo, com hiperinsuflação pulmonar e diminuição da difusão de monóxido de carbono.^{5,6} Apesar da ausência de comprovação quanto à eficácia, o principal tratamento utilizado ainda é o antiestrogênico e constitui-se de ooforectomia, progesterona contínua, tamoxifeno e análogos de GnRH. Além desses, a realização de transplantes pulmonares tem elevado para além de dez anos a sobrevida média das pacientes. Algumas terapêuticas têm sido introduzidas recentemente baseadas nas novas descobertas fisiopatológicas, como doxiciclina pelo efeito inibidor de MMPs,⁷ e agentes imunomoduladores como sirolimus que demonstrou resultados positivos em estudos realizados.

Relato de Caso

Paciente, sexo feminino, 38 anos, raça parda, procurou atendimento médico especializado por conta de tosse, dispneia progressiva, ocorrendo inicialmente após grandes esforços e progredindo até pequenos em período de um ano. Recebeu diagnóstico prévio de asma, referindo melhora com introdução de broncodilatadores. Quanto a antecedentes pessoais, relatava etilismo social. Negava tabagismo, doenças pregressas e sintomas pulmonares prévios. Ao exame, paciente apresentava-se em bom estado geral, orientada, afebril, acianótica, taquipneica, eucárdica. À ausculta pulmonar, apresentava murmúrio vesicular universalmente reduzido sem ruídos adventícios. Ausculta cardíaca e restante do exame físico sem alterações.

Possuía exames complementares que evidenciavam: Hb de 13,8; leucócitos de 9.420 com diferencial normal, função renal, hepática e eletrólitos normais. Autoanticorpos negativos, imunoglobulinas e imunocomplexos com valores normais. Prova de função pulmonar: distúrbio obstrutivo moderado com CVF reduzida CVF - 76%, VEF1 - 42%, VEF1/CVF - 55%.

A tomografia computadorizada de tórax mostrou difusas formações císticas de parede fina em ambos os pulmões associadas a opacidades confluentes em vidro fosco comprometendo porções posteriores dos segmentos apicais e segmentos basais dos lobos inferiores. Aspectos compatíveis com linfangioleiomiomatose, cabendo como diagnóstico diferencial histiocitose de Langerhans (Figura 1).

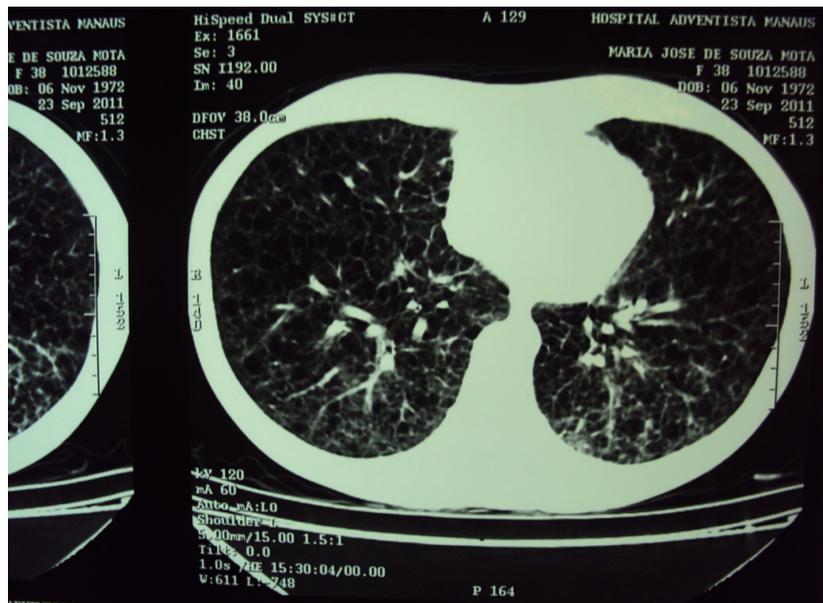


Figura 1: Tomografia de tórax da paciente evidenciando múltiplos cistos de paredes finas, tamanhos variados, alguns confluentes e que substituem a cortical e medular pulmonares difusamente.

Paciente iniciou acompanhamento e após dois meses foi internada para realização de biópsia pulmonar a céu aberto objetivando esclarecimento diagnóstico e para compensação clínica dos sintomas da doença se haviam se intensificado nas últimas semanas. O procedimento cirúrgico foi realizado sem intercorrências e o laudo histopatológico obtido, os critérios morfológicos não foram suficientes ao diagnóstico, sendo indicado estudo imuno-histoquímico. Este foi realizado duas semanas após e evidenciou os seguintes achados: parênquima pulmonar com áreas de aspecto cístico, cujas paredes eram revestidas por células alongadas, sem atipias, com coexpressão de desmina, do antígeno gp100 e de receptor de estrogênio, consistentes com diagnóstico de linfangioleiomiomatose.

Após confirmação diagnóstica, foi mantido tratamento com drogas inalatórias para broncoespasmo: budesonida associada a formoterol duas vezes ao dia, nebulizações com fenoterol associado a ipratrópio em intervalos de 4 horas e oxigênio inalatório. Foi introduzida também doxiciclina 100 mg/dia para inibição de metaloproteinases de matriz. Observou-se, no dia subsequente, piora do quadro clínico, diagnosticando-se pneumotórax associado à fístula broncopleurale no local da biópsia, além de infiltrado pneumônico, havendo necessidade de

internação em unidade de terapia intensiva. A progressão das complicações não pôde ser evitada, mesmo com uso de múltiplos antimicrobianos de largo espectro (antibacterianos, antifúngicos, antivirais), drenagem pleural, correção cirúrgica da fístula e a paciente evoluiu com necessidade de suporte ventilatório com pressão positiva e subsequentemente para o óbito por insuficiência respiratória aguda.

Discussão

A correlação entre a ação hormonal e o surgimento da LAM sempre foi aventada, com a observação de acometimento quase que exclusivo de mulheres e pelo fato de que, naqueles casos de relatos masculinos, geralmente são pacientes com perfil hormonal não androgênico. Há, contudo, relatos de casos também em crianças e mulheres no período pós-menopausa.² A gravidez pode exacerbar a doença, sendo, então, desaconselhada.¹

A história natural é de restrição progressiva ao fluxo aéreo podendo evoluir com falência respiratória e *cor pulmonale*. Entretanto, as taxas de progressão variam muito entre pacientes.⁵ O caso clínico relatado demonstra o acometimento de uma mulher, corroborando as evidências epidemiológicas que mostram a

prevalência nesse gênero. A progressão para estágios finais foi de aproximadamente dois anos após o diagnóstico, associado a múltiplas complicações.

As principais manifestações pulmonares incluem dispneia progressiva, pneumotórax recorrente, derrame pleural quiloso, hemoptise e eventual insuficiência respiratória.³

O exame físico geralmente não chama a atenção para essa doença especificamente. Crepitações e roncos podem ser detectados à ausculta pulmonar. O hipocratismo digital é raro e o derrame pleural ou ascite podem ser encontrados.¹

Nas provas de função ventilatória, a LAM se apresenta como um quadro obstrutivo progressivo.² Observou-se no caso relatado tal padrão, associado à resposta broncodilatadora, o qual induziu o diagnóstico inicial de asma, que subsequentemente foi descartado.

O exame de imagem ideal é a tomografia computadorizada de alta resolução. No presente caso, foi demonstrado o padrão característico de cistos distribuídos pelo parênquima pulmonar sem nenhuma forma de distribuição específica, possibilitando a hipótese diagnóstica da LAM, confirmada posteriormente com a realização do padrão-ouro diagnóstico, biópsia com estudo imuno-histoquímico.^{5,8}

O tratamento é o principal desafio, pela pouca quantidade de estudos realizados. O transplante pulmonar parece ser a alternativa mais eficaz atualmente, porém com disponibilidade insuficiente no Brasil, além de induzir complicações inerentes à imunossupressão. A recidiva da doença tem sido relatada em pacientes com mais de dez anos do transplante. Apesar da ausência de comprovação quanto à eficácia, terapêuticas antiestrogênio têm sido tentadas, como a medroxiprogesterona, o tamoxifeno e análogos do hormônio luteinizante, bem como a ooforectomia. Outra estratégia possível, com maior acessibilidade, é o uso de doxiciclina que, apesar de não ter sido utilizada em grandes estudos, já demonstrou melhora da oxigenação e redução significativa das MPPs

em relatos e séries de caso.^{1,9}

No caso relatado, não foi possível observar o efeito desses medicamentos, pois a paciente evoluiu desfavoravelmente após apresentar complicações pós-operatória e infecciosa, agravadas pela fragilidade do parênquima pulmonar, conduzindo ao óbito em curto período de tempo.

Referências

1. Valente C et al. Linfangioleiomiomatose - A propósito de três casos clínicos. Rev. Port. Pneumol. Lisboa. 2010; 16(1).
2. Medeiros Júnior P, Carvalho CRR. Linfangioleiomiomatose pulmonar. J. Bras. Pneumol. São Paulo. 2004; 30(1).
3. Ueng SH et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a clinical/pathological analysis of ten cases. Chang gung med. Taiwan. 2004; 27(3).
4. McCormack FX. O caminho à frente da linfangioleiomiomatose: um ensaio para cada paciente, cada paciente em um ensaio. J. Bras. Pneumol. São Paulo. 2011; 37(4).
5. Zhang X, Travis WD. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Arch patol lab med. Nova York. 2010; 134.
6. Glassberg MK. Lymphangioleiomyomatosis. Clin chest med. Miami. 2004; 25: 573-582.
7. Pimenta SP et al. Doxiciclina em pacientes com linfangioleiomiomatose: segurança e eficácia no bloqueio de metaloproteinases. J. Bras. Pneumol. 2011; 37(4).
8. Castro Netto EC et al. Linfangioleiomiomatose pulmonar: aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. Radiol bras. 2003; 36(4): 193-198.
9. Silva OR et al. Linfangioleiomiomatosis pulmonar: caso clínico. Rev. Méd. Chile. 2009; 137(11): 1474-1477.