

# Artigo de Revisão

## Linfangioleiomiomatose pulmonar\*

### Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis

PEDRO MEDEIROS JUNIOR <sup>(FE-SBPT)</sup>, CARLOS ROBERTO RIBEIRO CARVALHO <sup>(FE-SBPT)</sup>.

Linfangioleiomiomatose pulmonar (LAM) é uma doença rara, de etiologia desconhecida, que basicamente afeta mulheres jovens no período fértil de sua vida. Clinicamente, manifesta-se através de dispnéia progressiva, pneumotórax de repetição, tosse seca e, menos frequentemente, por quilotórax e escarros hemoptóicos. Essas alterações surgem devido à proliferação anormal de células de músculo liso no parênquima pulmonar, linfonodos e em outros tecidos. Mais recentemente, estudos citogenéticos verificaram a presença de mutações do gene TSC-2 em células de angiomiolipoma renal e linfonodos abdominais de pacientes com LAM, indicando uma possível origem para as lesões hamartomatosas da doença. Radiologicamente, caracteriza-se pela presença de infiltrado intersticial reticulonodular e sinais de hiperinsuflação ao 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. Meningeomas também podem estar associados, porém a sua presença deve sempre levar à pesquisa de esclerose tuberosa. Funcionalmente, a doença caracteriza-se por um distúrbio ventilatório obstrutivo, de caráter progressivo, com hiperinsuflação pulmonar e diminuição da difusão de monóxido de carbono. Apesar da ausência de comprovação quanto à eficácia, o principal tratamento utilizado ainda é o anti-estrogênico e constitui-se de oofarectomia, progesterona contínua, tamoxifeno e análogos de GnRH. Além desse, a realização de transplantes pulmonares tem elevado para além de dez anos a sobrevida média das pacientes.

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare lung disease of unknown etiology that frequently affects women in childbearing age. Clinically it manifests itself by and pneumothorax. Chylous pleural effusions and hemoptysis occur less frequently. All these phenomena results from the abnormal smooth muscle proliferation in the lung parenchyma. Lymph-nodes, small airways and blood vessels. More recently cytogenetic studies disclosed mutations of the TSC-2 gene in cells of renal angiomyolipoma and/or abdominal lymph nodes, pointing towards a possible origin of the hamartomatous lesions. Chest radiography may appear normal or yield reticulonodular infiltrates and signs of hyperinsufflation. At HRCT scans, multiple thin-walled cysts can be seen over the lung parenchyma. Abdominal imaging by either ultrasound or CT may show renal angiomyolipomas and retroperitoneal lymph node enlargement. Meningeomas may also be associated but their presence requires testing for tuberous sclerosis complex. Physiologically LAM is characterized by progressive airflow obstruction, air trapping and gas-transfer impairment. Estrogenic suppression with either oophorectomy, deposit progestogens, tamoxifen and GnRh analogs, is still the main treatment. In addition to this therapy lung transplantations have increased patients median survival rates by more than ten years.

(*J Bras Pneumol* 2004; 30(1) 66-77)

Descritores: Linfangioleiomiomatose/etiologia. Neoplasias pulmonares.

Key words: Lymphangioleiomyomatosis/etiologia. Lung neoplasms.

#### Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho:

LAM - Linfangioleiomiomatose pulmonar.  
CPT - Capacidade pulmonar total  
CO - Monóxido de Carbono  
DCO - Dispersão do monóxido de carbono  
TSC - Complexo de esclerose tuberosa  
GnRh - Hormônio liberador de gonadotrofina  
DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica  
ET - Esclerose tuberosa  
ECA - Enzima conversora de angiotensina  
TRH - Terapia de reposição hormonal

PCNA - Antígeno nuclear de proliferação celular  
MMP<sub>2</sub> - Metaloproteinase de matriz de membrana tipo 2  
MT<sub>1</sub>-MMP - Metaloproteinase de matriz de membrana tipo 1  
HMB-45 - anticorpo anti-glicoproteína melanossômica  
a-SMA - Antígeno de alfa actina de músculo liso  
VEF<sub>1</sub> - Volume expirado forçado no primeiro segundo  
SNC - Sistema nervoso central  
FSH - Hormônio de estimulação folicular  
LH - Hormônio luteinizante  
H-X - Histiocitose X  
TCAR - Tomografia computadorizada de alta resolução

\* Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. Endereço para correspondência: Pedro Medeiros Junior R. Alves Guimarães 408 Apt 164 - Jardim América - Cep: 05410-000 São Paulo - SP; Telefone: (11) 3081-4401; Fax: 3069-7202; e-mail: pedromedjr@uol.com.br  
Recebido para publicação, em 25/6/03. Aprovado, após revisão, em 15/9/03.

## INTRODUÇÃO

### Considerações históricas

De 1937 a 1955, três casos foram publicados<sup>(1-3)</sup> relatando mulheres que apresentavam quilotórax, linfonodomegalias mediastinais e transformação cística pulmonar associada a pneumotórax. Em 1956, Cornog e Enterline<sup>(4)</sup> publicaram uma revisão de 45 casos cujos achados eram muito semelhantes aos anteriores, denominando a síndrome de linfangiomatose pulmonar. Apesar dos relatos iniciais questionarem o potencial maligno da doença (disseminação linfática por extensão linfonodal), Cornog e Enterline acreditavam que a ausência de atipia celular e de importante atividade mitótica e o grau de organização da lesão pulmonar eram argumentos contrários a essa hipótese. Cogitaram ainda que a gênese desse processo deveria ocorrer em função de um único agente, talvez genético, que atuaria nas fibras musculares lisas dos sítios pulmonares e linfonodais. Ficava então caracterizada uma nova entidade clínica, até então restrita a mulheres em fase reprodutiva, e cuja mediação hormonal era muito provável.

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência relatada de linfangioleiomiomatose pulmonar (LAM) é de cerca de 1/1.000.000 na Grã-Bretanha<sup>(5)</sup>, França<sup>(6)</sup> e Estados Unidos<sup>(7)</sup>. Contudo, a prevalência real deve ser maior, principalmente pelo grande desconhecimento que há sobre a doença, o que retarda o diagnóstico. Um recente inquérito entre pneumologistas canadenses revelou que de 118 médicos, 61 nunca haviam se deparado com um caso de LAM. Contudo, vários relatos têm sido publicados (cerca de 300 casos registrados na literatura), com uma incidência mundial estimada em 100 casos por ano<sup>(7)</sup>. No Brasil, um estudo em curso nos serviços de pneumologia do Hospital das Clínicas-FMUSP, do Hospital São Paulo e do Hospital do Servidor Público Estadual tem 37 casos diagnosticados de pacientes com LAM, desde 1982, sendo que 24 encontram-se vivas e em seguimento.

## PATOLOGIA

O pulmão na LAM caracteriza-se por progressiva transformação cística de todo o parênquima. As alterações parecem surgir basicamente pela proliferação de células atípicas de linhagem muscular lisa, em torno das estruturas bronquiolares. Isso resulta em obstrução ao fluxo aéreo, lesão da matriz de sustentação alveolar e colapso aéreo terminal. Formações bolhosas subpleurais também podem ocorrer, em grande parte das pacientes. A proliferação muscular que envolve as vênulas pode levar a bloqueio do fluxo venoso e hipertensão arterial pulmonar retrógrada<sup>(18)</sup>.

O estudo microscópico das lesões revela que a arquitetura pulmonar é progressivamente alterada pela proliferação de células atípicas de linhagem muscular lisa, em torno das formações bronquiolares, vasculares e linfáticas. Segundo Bionetti *et al.*<sup>(9)</sup>, parecem existir três formas celulares distintas na LAM: células fusiformes grandes, células fusiformes pequenas e células epitelióides (Figura 1). Esses tipos celulares apresentam imunofenotipagem distinta e, de acordo com os achados de Matsui *et al.*<sup>(10)</sup>, também apresentam papéis distintos na patogênese da lesão pulmonar. Neste trabalho foram analisados os tecidos pulmonares de cinco pacientes antes e após o tratamento com progesterona ou citrato de tamoxifeno. As células epitelióides localizavam-se mais na periferia das lesões medulares, e apresentavam maior positividade para o anticorpo anti-glicoproteína melanossômica (HMB-45), sem, contudo, sofrer grande influência do tratamento. Por outro lado, as células fusiformes e ovulares pequenas correlacionaram-se com uma maior positividade para PCNA (antígeno nuclear de proliferação celular), MMP-<sub>2</sub> (metaloproteinase de matriz de membrana 2) e MT<sub>1</sub>-MMP (metaloproteinase de matriz de membrana tipo 1). Esses achados foram muito mais frequentes nas amostras pré-tratamento, sugerindo que a ativação de MMP-<sub>2</sub> pela MT<sub>1</sub>-MMP está relacionada à ação hormonal, e pode desempenhar importante papel na destruição do tecido pulmonar. Outros trabalhos<sup>(11-12)</sup> também apontam para um desequilíbrio na degradação das

fibras elásticas, resultante de maior atividade das elastases (metaloproteinases), na etiopatogenia da destruição pulmonar.

O estreitamento bronquiolar que surge pela proliferação muscular lisa gera aprisionamento aéreo, e explica parcialmente o surgimento dos cistos pulmonares. Contudo, apesar do estreitamento da luz bronquiolar gerar obstrução ao fluxo aéreo, Sobonya *et al.*<sup>(31)</sup>, através de análises morfológicas, demonstraram que a perda do suporte alveolar decorrente da destruição da matriz extra-celular parece contribuir diretamente para o colapso e tortuosidade das vias

aéreas adjacentes. O resultado desse processo parece ser o principal responsável pela progressiva transformação cística do pulmão e obstrução ao fluxo aéreo.

### MARCADORES E RECEPTORES TECIDUAIS

Vários marcadores inumo-histoquímicos têm sido utilizados no diagnóstico e avaliação da fisiopatologia das lesões linfangiomatosas, porém, até o presente momento, não se encontrou nenhuma proteína com sensibilidade e

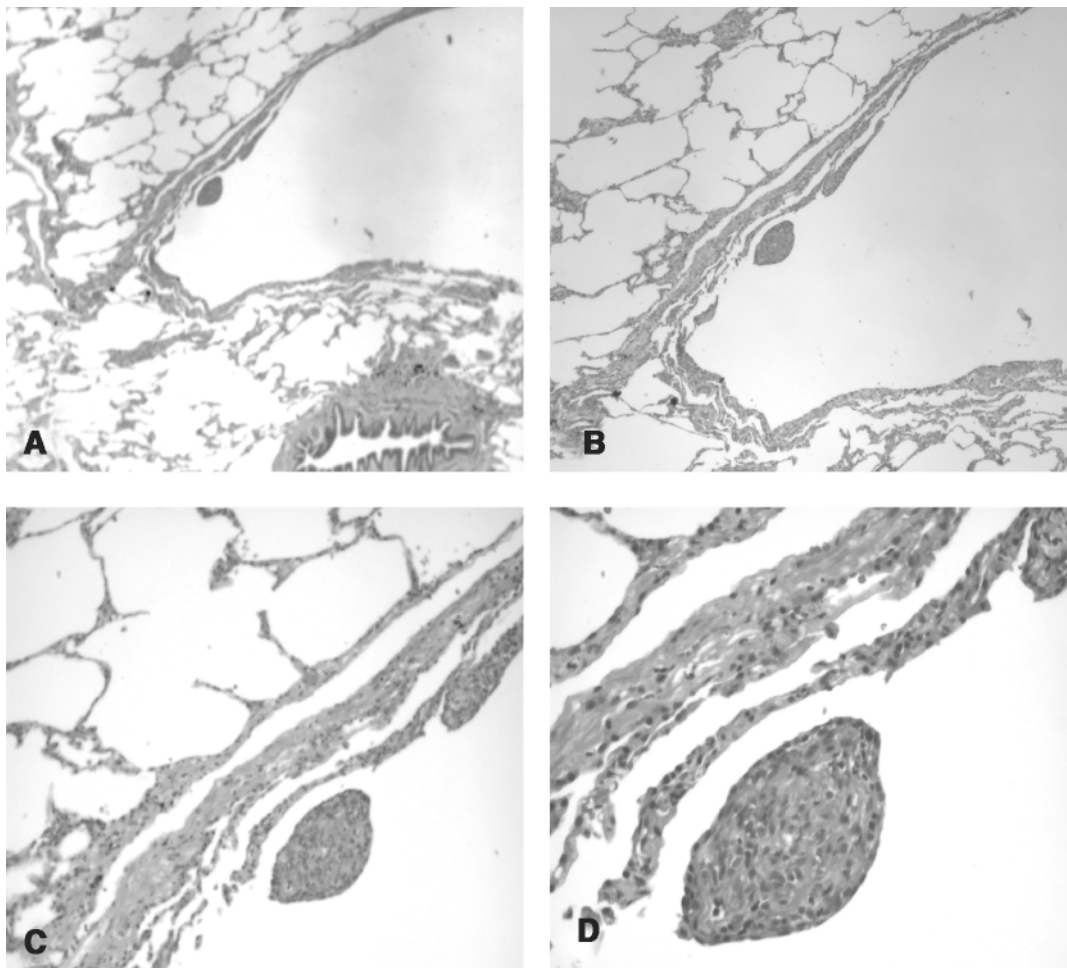


FIGURA 1 - Biópsia pulmonar a céu aberto de uma paciente de 42 anos  
 A - Aumento de 20x mostrando a presença de um grande cisto de paredes finas, na proximidade do eixo axial, sendo visíveis estruturas alveolares normais (10 e 11 horas), bronquiolo terminal (5 horas) e estrutura oval na face interna que corresponde a proliferação de células musculares lisas jovens.  
 B e C - Detalhes das células musculares lisas e sua relação com o cisto, que surge em parte pela obstrução dos bronquíolos e também pela destruição da matriz extracelular  
 D - Aumento maior 40x, mostrando foco de miofibroblastos com células musculares lisas aglomeradas.

especificidade significativa que pudesse definir o diagnóstico da enfermidade.

Dentre os marcadores teciduais, o mais utilizado na pesquisa imuno-histoquímica da LAM é o anticorpo monoclonal HMB-45, que inicialmente foi gerado contra um extrato de células de melanoma (reação contra a porção glicoconjugada de melanossomas imaturos)<sup>(12)</sup>. No estudo da linfangioleiomiomatose, esse anticorpo geralmente encontra-se positivo nas células de aspecto epitelíode, que apresentam menor atividade mitótica e situam-se mais próximas da via aérea e, portanto, mais acessíveis à biópsia transbrônquica, e também nas células dos angiomiolipomas renais.

Outra ferramenta utilizada na pesquisa da LAM, porém menos específica, é a pesquisa da alfa-actina de músculo liso ( $\alpha$ -SMA), que está fortemente positiva no citoplasma das células em áreas de proliferação celular. É utilizada como marcador da proliferação muscular lisa ectópica no pulmão.

Mais recentemente, a idéia de um desbalanço entre *proteases* e *antiproteases* tem levado à pesquisa de enzimas envolvidas no processo de destruição da matriz extracelular pulmonar. Nesse sentido, Matsui *et al.*<sup>(14)</sup> dosaram o PCNA e as enzimas MMP-2 e MT<sub>1</sub>-MMP em dois grupos de pacientes (tratadas e não tratadas com progesterona e/ou tamoxifeno), e encontraram uma positividade muito maior no grupo não tratado. Como essas enzimas e o PCNA encontram-se preferencialmente nas células fusiformes (*spindle shape*), os autores concluíram que uma maior presença de células fusiformes, positivas para os marcadores de proliferação, correlaciona-se com maior destruição parenquimatosa.

A correlação entre a ação hormonal e o surgimento da linfangioleiomiomatose sempre foi aventada, desde as primeiras observações que comprovaram o acometimento quase que exclusivo de mulheres (os casos de relatos masculinos referem-se a pacientes com perfil hormonal não androgênico). O primeiro trabalho mostrando a presença de receptores hormonais citoplasmáticos pulmonares na LAM foi realizado no HC-FMUSP por Brentani *et al.* em 1984<sup>(15)</sup>. Posteriormente, Graham *et al.*<sup>(16)</sup>, utilizando técnicas de radioimunoensaio,

encontraram sítios nucleares específicos de ligação da progesterona, além de receptores estrogênicos citosólicos. Mais recentemente, estudos imuno-histoquímicos de Colley *et al.*<sup>(17)</sup> demonstraram que os núcleos das células musculares lisas na LAM marcavam-se fortemente com anticorpos anti-estrogênio e anti-progesterona, fato que não acontece nas células musculares lisas normais. Todos esses indícios, junto com a descoberta da presença de mutações nos genes TSC 1 e 2 (complexo de esclerose tuberosa - ET), levantam a hipótese de que talvez o papel hormonal na LAM possa ocorrer através de receptores nucleares e citosólicos, que interfeririam na expressão dessas regiões cromossômicas. Em 2001, Flores-Delgado *et al.* mostraram a existência de ação não genômica do estrógeno através de inativação de fosfatases nucleares que instabilizariam os genes da TSC<sup>(18)</sup>.

O proto-oncogene Bcl-2, inicialmente identificado na leucemia de células B e no linfoma folicular não-Hodgkin, parece ser um dos mais efetivos controladores da apoptose. A sua potencial correlação com o desenvolvimento das lesões linfangiomatosas foi publicada por Usuki *et al.*<sup>(19)</sup>, que verificaram maior positividade do Bcl-2 nas células de LAM do que nas



FIGURA 2 - Pneumotórax à direita em paciente de 32 anos já apresentando desvio mediastinal contralateral

células musculares lisas vasculares e bronquiolares. Nesse estudo, a maior positividade para o Bcl-2 foi coincidente com a presença de receptores de estrogênio e progesterona, de forma similar ao que ocorre na neoplasia de mama, sugerindo que a expressão desse proto-oncogene possa estar condicionada ao controle hormonal.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A LAM acomete basicamente mulheres em período reprodutivo. Numa série de 50 pacientes na Grã-Bretanha, Johnson e Tattersfield<sup>(5)</sup> encontraram uma média de idade de 35 anos

para o início dos sintomas. Em nosso serviço, a análise retrospectiva de um subgrupo de 20 pacientes mostrou uma idade média de 32 anos para o início do quadro e de 34 anos para o diagnóstico. Há, contudo, relatos em crianças<sup>(20)</sup>, mulheres no período pós menopausa e dois casos em homens<sup>(21-22)</sup>. Nestes, o perfil hormonal era não-androgênico.

Geralmente, o diagnóstico é feito entre a terceira e a quarta décadas de vida<sup>(23-25)</sup>, porém o surgimento dos sintomas pode anteceder o diagnóstico de meses a vários anos. Muitas vezes há confusão diagnóstica com asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

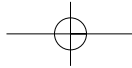
**TABELA 1**  
Resumo de achados clínicos e radiológicos (pulmonares e extra-pulmonares).  
Casuística de séries de casos internacionais e experiência dos ambulatórios  
de doenças intersticiais do HC-FMUSP e HSP-Unifesp

Sintomas e Sinais	Revisão de Literatura	Revisão de Literatura	Casuística HC-FMUSP e HSP-Unifesp	Casuística HC-FMUSP e HSP-Unifesp
	Número de Pacientes com alteração	Número de Pacientes Avaliados	Número de Pacientes com alteração	Número de Pacientes Avaliados
Dispneia	142	164	20	20
Tosse seca	84	164	20	20
Pneumotórax	138	213	15	20
Dor torácica	56	164	12	20
Quilotórax	60	213	2	20
Hemoptise	36	164	2	20
Angiomiolipoma renal	77	146	5	20

**TABELA 2**  
Critérios clínicos para diagnóstico de esclerose tuberosa  
segundo a *National Tuberous Sclerosis Association*<sup>(37)</sup>:

Achados Primários	Achados Secundários	Achados Terciários
Angiofibromas faciais	Parente em 1 grau afetado	Máculas hipomelanocíticas
Múltiplos fibromas ungueais	Rabdomioma cardíaco	Lesões cutâneas em confete
Tuberosidades corticais	Tuberosidades cerebrais	Pólipos hamartomatosos retais
Nódulos subependimais calcificados	Outros hamartomas retinianos ou achromic patch	Cistos ósseos
Múltiplos astrocitomas retinianos	Forehead plaque	Fibromas gengivais
Nódulo subependimal ou Astrocitoma de células gigantes	Cistos Renais	LAM
	LAM	Hamartomas de outros órgãos
	Angiomiolipoma renal	Cerebral white matter
	Shagreen patch	"migration tracts" or heteropias
	Nódulos subependimais não-calcificados	Espasmos infantis

Pelo menos 1 achado primário ou, 2 achados secundários ou, 1 achado secundário e 2 achados terciários  
LAM: linfangioleiomiomatose pulmonar.



Junior<sup>(TE SBPT)</sup>, Pedro Medeiros, *et al*  
 Linfangioleiomiomatose pulmonar\*

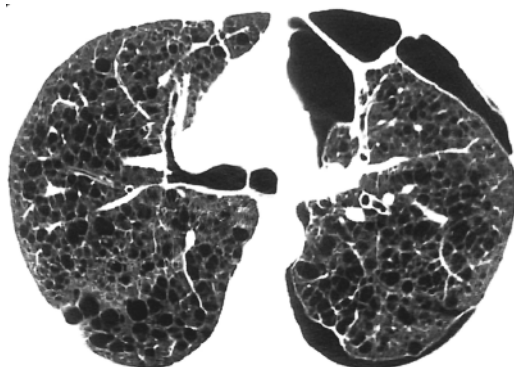


FIGURA 3 - Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução em paciente de 32 anos, mostrando múltiplos cistos de paredes finas, tamanhos variados, alguns confluentes e que substituem a cortical e medular pulmonares difusamente. Visualiza-se ainda irregularidades pleurais à direita - seta (aderência em região de pneumotórax prévio) e pneumotórax a esquerda.

e bronquiolites. Taylor *et al.*<sup>(26)</sup> mostraram que, num grupo de 32 pacientes, o diagnóstico foi feito somente após 44 meses do início dos sintomas.

O surgimento de dispnéia e tosse seca de intensidades progressivas, em mulheres no período fértil, sem história de doença cardiorrespiratória ou fator desencadeante, deve levantar a suspeita de LAM, principalmente se associada a pneumotórax espontâneo. Na Grã-Bretanha, Johnson e Tattersfield<sup>(5)</sup> em 50 pacientes encontraram o pneumotórax como manifestação clínica mais prevalente (19 mulheres), seguido por dispnéia

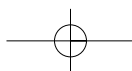


FIGURA 4 - Angiomiolipoma renal em uma paciente de 32 anos que foi evidenciado após o nascimento do segundo filho. A imagem foi obtida com infusão intravenosa de contraste não-iônico. No canto inferior esquerdo pode-se visibilizar as diferentes atenuações médias da lesão, que variam de -27,7 (área 1 - gordura) a 47,8 (área 3 - partes moles).

<sup>(18)</sup>. Tosse seca foi vista em 2, e quilotórax e dor torácica em 3 mulheres. Em nosso serviço, dispnéia e tosse seca foram encontradas nas 20 pacientes, pneumotórax (Figura 2) em 15 e quilotórax em 2 delas. Achados menos freqüentemente relatados são hemoptise, quiloptise, ascite quilosa, derrame pericárdico, pneumoperitônio, abdome agudo e linfedema. A ausculta do tórax pode ser normal ou revelar crepitações basais e roncos<sup>(26-28)</sup>. Baqueteamento digital é raramente visto. As Tabelas 1 e 2 mostram o resumo de achados clínicos publicados na literatura e dos achados em nossas pacientes. Cistos difusos foram encontrados em todas as pacientes acompanhadas em nosso serviço (Figura 3).

#### ANGIOMIOLIPOMA RENAL

O angiomiolipoma renal é um tumor hamartomatoso raro composto por gordura, rico em proliferação vascular e células musculares lisas. Pode geralmente ser encontrado nas pacientes com LAM e escleroase tuberosa, constituindo-se, juntamente com as alterações da tomografia de tórax, num forte indício para o diagnóstico (Figura 4). Na série de 50 pacientes do Reino Unido foram encontrados 6 casos com angiomiolipoma renal<sup>(5)</sup>. Outras séries de casos recentes<sup>(29-32)</sup> relataram 23 pacientes com angiomiolipoma de um total de 52 pacientes (44%), sendo bilateral em 11 deles. Geralmente, esse tumor é de crescimento lento e silencioso, porém pode se manifestar por lombalgia, hematúria e massa palpável em flanco. A diferenciação com outros tumores renais nem sempre é fácil, sendo o hipernefroma seu principal diagnóstico diferencial. Devido à possibilidade de crescimento, invasão local e compressão de estruturas abdominais, a ressecção renal parcial ou total pode fazer-se necessária. A embolização arterial pode ser uma alternativa à nefrectomia. Como a massa pode recidivar e acometer o rim contralateral, a conduta conservadora é a mais adequada.



## ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Não há relato de alteração laboratorial específica na LAM. Elevações das taxas de enzima conversora de angiotensina (ECA) foram encontrados em dois de três pacientes avaliados por Lieberman *et al.* <sup>(33)</sup>. Como a maioria dos trabalhos não inclui dosagem de ECA as referências são escassas. Há um relato de elevação persistente de CA-125 <sup>(34)</sup>. Há relato de um caso de hiperparatireoidismo e LAM <sup>(23)</sup>.

## GESTAÇÃO E TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

Há relatos na literatura de surgimento e piora dos sintomas de LAM durante a gestação <sup>(35)</sup>. Contudo, ainda não está esclarecido se as

alterações hormonais da gestação desencadeiam a progressão e deterioração do quadro pulmonar, ou se simplesmente os sintomas tornam-se mais nítidos e intensos pelas mudanças ventilatórias e hemodinâmicas próprias da gravidez. Na revisão de Johnson e Tattersfield <sup>(6)</sup>, das 50 pacientes estudadas, 28 haviam engravidado. Vinte e sete levaram a gestação até o termo, sendo que 7 desenvolveram sintomas durante a gestação ou logo após o parto. Quanto às outras 20, apenas 2 pacientes evoluíram com piora do quadro durante a gestação. Em uma delas a gestação foi interrompida. Urban <sup>(6)</sup> relatou que 23% das 69 pacientes de seu estudo tiveram manifestação pulmonar inicial durante a gestação, porém em apenas duas ficou comprovada piora clínica pela gravidez.

Das 20 pacientes acompanhadas nos

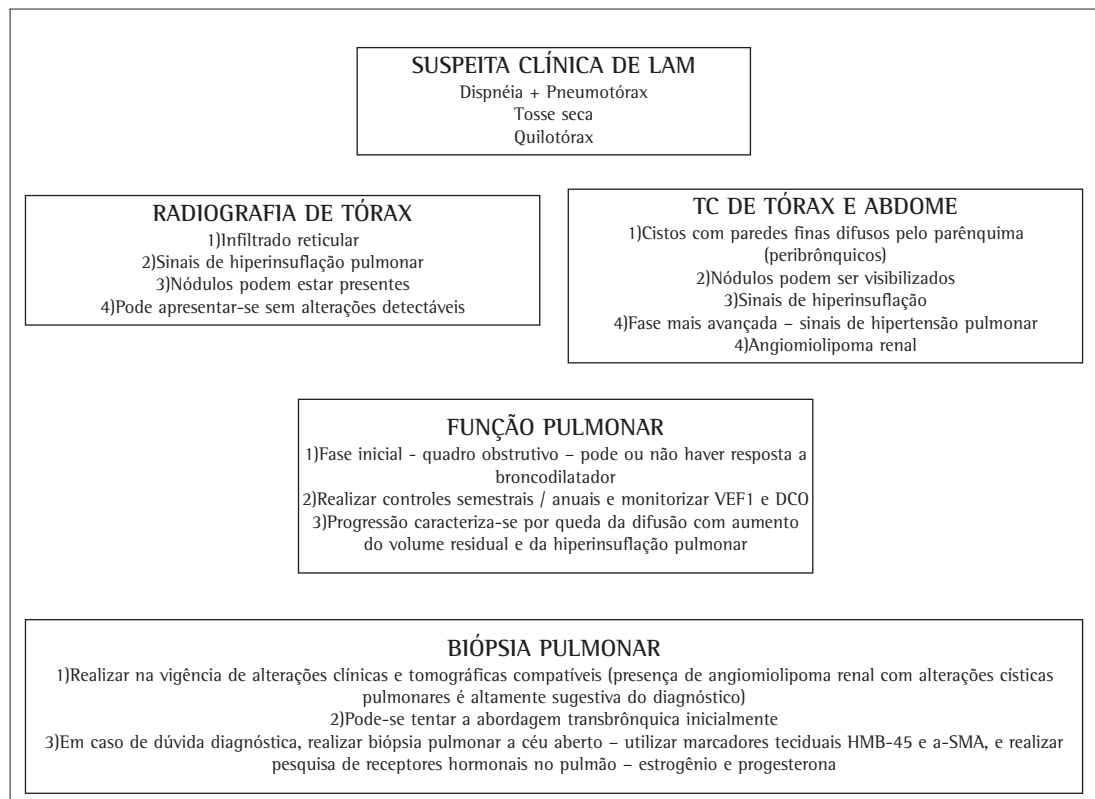


FIGURA 5

LAM: linfangioleiomiomatose pulmonar; TC: tomografia computadorizada; VEF<sub>1</sub>: volume expirado forçado no primeiro segundo; DCO: difusão de monóxido de carbono; HMB-45: anticorpo anti-glicoproteína melanossômica; a-SMA: antígeno de alfa actina de músculo liso.

serviços do HC-FMUSP e do Hospital São Paulo. - Unifesp, uma ficou grávida após o diagnóstico estabelecido, sem contudo apresentar deterioração clínica durante a gestação, e duas tiveram pneumotórax espontâneo nos primeiros dois meses após o parto.

Há alguns relatos do uso exógeno de estrogênio e piora ou surgimento de sintomas associados à LAM<sup>(36-39)</sup>. Esse fato também tem sido relatado em mulheres no período pós menopausa e naquelas que fizeram uso de anticoncepcionais orais. Apesar dessa possível associação, um grande inquérito britânico publicado em 1994<sup>(40)</sup> não encontrou associação entre o uso de anticoncepcional oral e LAM.

### FUNÇÃO PULMONAR

Diferentemente da grande maioria das demais doenças intersticiais, a LAM apresenta-se através de um quadro obstrutivo progressivo. A diminuição contínua do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e da capacidade vital associam-se a um aumento progressivo do volume residual, o que termina por manter a capacidade pulmonar total (CPT) dentro dos limites de normalidade ou até aumentada. Raramente verifica-se processo restritivo, e esse, quando encontrado, na maioria das vezes é acompanhado de pneumotórax ou quilotórax. Um importante marcador da gravidade da doença é a redução da difusão de monóxido de carbono (CO) que ocorre paralelamente ao aumento do volume residual, fatos que em grande parte resultam da substituição dos ácinos por cistos. O trabalho publicado por Kitaichi<sup>(27)</sup> *et al.* correlacionou os achados funcionais a escores anatomopatológicos, mostrando que a redução da difusão de CO associada ao aumento do volume residual correlacionava-se a um escore anatomopatológico de maior gravidade.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da LAM passa necessariamente pela correlação clínico-radiológica. A presença de dispnéia e tosse seca, em mulheres jovens no período

reprodutivo, associadas a história de pneumotórax espontâneo deve levantar a suspeita de LAM. Apesar do radiografia de tórax poder auxiliar o diagnóstico, sugerindo lesões císticas, comprovando pneumotórax (Figura 1) ou sugerindo quilotórax, é a tomografia computadorizada de tórax, convencional ou de alta resolução, que vai revelar as lesões císticas difusas por todo o parênquima pulmonar (Figura 3). Os cistos da LAM são geralmente de paredes finas e encontrados na região peribronquovascular, difusamente pelo pulmão. Linfonodomegalias mediastinais podem estar presentes, porém não são características da patologia. O achado de angiomiolipoma renal é bastante sugestivo de LAM, devendo ser pesquisado através da extensão dos cortes tomográficos até o abdome. A possibilidade de esclerose tuberosa, que por apresentar graus diferentes de penetrância gênica, nem sempre se apresenta na forma clássica, com quadros convulsivos e retardo mental, precisa ser afastada. (Figura 5)

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial impõe-se com outras doenças císticas, principalmente a granulomatose de células de Langerhans (histiocitose - H-X), que diferentemente da LAM, preserva os terços pulmonares inferiores e a região costofrênica. Além disso, a H-X/granuloma eosinofílico geralmente apresenta uma maior quantidade de nódulos visibilizados no radiografia e tomografia de tórax, alguns destes podendo apresentar escavações. A forma adulta da H-X apresenta ainda uma relação estreita com o tabagismo, não encontrada da mesma maneira nas pacientes com LAM.

Algumas apresentações de enfisema panacinar podem simular formações císticas, porém a análise à tomografia de alta resolução normalmente afasta as dúvidas diagnósticas. A sarcoidose pulmonar, a síndrome de Sjogren primária e outras proliferações linfangiomatosas pulmonares (linfangiomatose difusa, linfangiomas, linfangiectasias, leiomiossarcomas e leiomiomas metastáticos, hamartomas císticos e fibroleiomiomatosos), também podem cursar com formações císticas pulmo-



nares em pacientes jovens do sexo feminino e, principalmente nesses casos, a biópsia pulmonar torna-se quase indispensável para o diagnóstico correto. A análise histopatológica correlacionada com as técnicas de imunohistoquímica, e mais rotineiramente a pesquisa do HMB-45 e da alfa-actina, permitem a análise dos fragmentos provenientes de amostragens transbrônquicas, toracoscópicas ou a céu aberto. Devido à predominância das alterações no feixe peribronquiovascular, pode-se iniciar a abordagem histológica através de amostragem transbrônquica. Contudo, o clínico deve sempre considerar que as amostras retiradas podem não representar as regiões acometidas, podendo ser necessária a realização posterior da biópsia a céu aberto.

### ESCLEROSE TUBEROSA E LAM

A ET é uma doença autossômica dominante, associada a dois genes, TSC-1 no cromossomo 9 e TSC-2 no cromossomo 16. Esses genes são supressores de oncogenes, e mutações em seus alelos permitem a proliferação celular que resulta na formação dos hamartomas característicos dessa doença. Apesar de sua expressividade variável, a esclerose tuberosa possui elevado grau de penetrância, o que traz grandes implicações no aconselhamento genético familiar após se estabelecer o diagnóstico. Este é feito basicamente através dos achados clínicos, e segundo os critérios descritos pela *National Tuberous Sclerosis Association*<sup>(41)</sup>. São necessários um achado primário, dois achados secundários, ou um secundário e dois terciários para definir a enfermidade (Tabela 3). Angiomiolipomas e linfangioleiomiomatose pulmonar são critérios secundários de diagnóstico de ET, o que poderia nos levar a acreditar que a LAM seria um espectro de apresentação da ET. Contudo, a ausência do acometimento de filhos de pacientes com LAM leva-nos a acreditar que não deve ocorrer uma mutação dos genes de TSC nas células germinativas dessas pacientes. A recente descoberta de Smolarek *et al.*<sup>(42)</sup> quanto à homozigose para o gene TSC-2 mutado, em células de angiomiolipoma renal de sete pacientes com LAM, leva-

nos a pensar que talvez as mutações sejam pontuais, e essas pacientes comportem-se como verdadeiros mosaicos quanto a esta alteração. De qualquer forma, o diagnóstico de LAM em uma paciente implica necessariamente em procurar outros achados que possam evidenciar o quadro de ET, como alterações no sistema nervoso central (hamartomas e focos convulsivos), além de se realizar um aconselhamento gestacional cuidadoso<sup>(43)</sup>.

### TRATAMENTO

#### Situações de urgência

Os cuidados iniciais com a LAM podem passar pelo manejo de complicações clínicas como pneumotórax, quilotórax e ascite quilosa. Além da drenagem torácica, as pacientes que apresentam pneumotórax de repetição podem ser submetidas à pleurodese (química ou cirúrgica). Contudo, considerando-se a necessidade futura de transplante pulmonar, a realização de pleurodese, sempre que possível deve ser evitada. Mais recentemente, em nosso serviço, de seis pacientes que apresentavam repetidos pneumotórax, apenas em uma foi necessária a realização de pleurodese, visto que nas demais o quadro controlou-se após a instituição da terapêutica anti-hormonal. O controle dos derrames pleurais quilosos pode ser mais difícil, e apesar da instituição de dietas ricas em triglicerídeos de cadeia média, muitas vezes faz-se necessária a ligadura cirúrgica do ducto torácico. Em nossa experiência, o único caso de quilotórax foi adequadamente controlado após a instituição da terapêutica com análogo hormonal e dieta rica em triglicerídeos de cadeia média. Outros tratamentos baseados em radioterapia e uso de corticosteróides mostraram-se sem valor clínico.

### ANTI-HORMONAL

A queda progressiva do VEF<sub>1</sub> e da difusão pulmonar são importantes marcadores do agravamento e não controle da doença. Além disso, alguns autores consideram que a presença de resposta positiva ao uso de broncodilatadores pode correlacionar-se com a proliferação muscular lisa hormônio mediada e com um padrão histopatológico cístico de pior

evolução clínica<sup>(27)</sup>. A partir da constatação do acometimento quase exclusivo de mulheres em período reprodutivo, a tentativa de tratamentos anti-hormonais é realizada desde as descrições iniciais das doenças. Partindo do pressuposto de que as células miofibroblásticas possuem receptores estrogênicos e de progesterona e que esses atuam no desencadeamento do processo proliferativo, o tratamento anti-hormonal tem se baseado na supressão da secreção estrogênica. Esse efeito tem sido alcançado da seguinte forma: classicamente, com uso de progesterona intramuscular e, mais recentemente, com análogos de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRh), a fim de suprimir a secreção de hormônio de estimulação folicular (FSH) e hormônio luteinizante (LH) e conseqüentemente a síntese de estrógeno; através da oofarectomia, que suprime a produção de estrógeno, porém mantém elevados os níveis de FSH e LH; e pelo uso de antagonistas de receptores estrogênicos, como o citrato de tamoxifeno e raloxifeno, que atuam diretamente nas células miofibroblásticas. Até o presente momento, em grande parte pela raridade da doença, inexistem ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e placebo controlados que avaliem a resposta das pacientes com LAM ao tratamento anti-hormonal.

### PROGESTERONA

Quanto ao uso de progesterona, o primeiro relato é de 1980, por McCarthy *et al.*<sup>(44)</sup>, no qual uma paciente de 33 anos foi tratada com 400mg de medroxiprogesterona mensalmente, obtendo melhora clínica e funcional. Na maior série de casos britânica publicada, Tattersfield e Johnson<sup>(5)</sup> mostraram que em 50 pacientes, apesar do tratamento empregado (não foi utilizado análogo de GnRh) a piora funcional e clínica ocorreu, porém as pacientes submetidas ao tratamento com progestágeno tiveram uma redução na velocidade de queda do VEF<sub>1</sub>, que em média foi de 118 ml/ano. Taylor *et al.*<sup>(13)</sup> mostraram que de 19 pacientes tratadas com progesterona, 2 melhoraram enquanto o tratamento foi mantido, 6 tiveram estabilização clínica, e em 11 houve deterioração clínica. A

dose preconizada de progesterona (Depo-Provera) é de 400mg a 1600mg intramuscular ao mês, ou de 10mg a 60mg via oral ao dia. Anticoncepcionais que possuam estrógeno devem ser proscritos do tratamento dessas pacientes<sup>(45)</sup>.

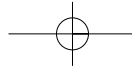
### ANÁLOGOS GNRH

O uso de análogos hormonais é mais recente, e em 1991, Rossi *et al.*<sup>(46)</sup> relataram o caso de uma paciente que cursou com estabilização clínica por 19 meses com uso de goserelina (análogo agonista parcial de GnRh) subcutânea. A partir de então vários relatos têm sido publicados corroborando e contrariando os dados positivos do uso de análogos hormonais<sup>(47-50)</sup>. A ação dos análogos hormonais interfere na secreção pulsátil de GnRH e conseqüentemente com a síntese de FSH e LH, o que acaba por desencadear uma menopausa química. Diferentemente da oofarectomia, que mantém os níveis de gonadotropinas elevados, os análogos, ao impedirem a síntese de FSH e LH, acabam por bloquear qualquer outro efeito periférico que pudesse acontecer por ação dos mesmos (talvez estimulando miofibroblastos ou interferindo na síntese de estrógeno não ovariano).

Em nosso serviço, desde 1992, todas as pacientes com diagnóstico de LAM vêm sendo submetidas a tratamento com goserelina na dose de 3,6mg subcutânea, uma vez ao mês. Paralelamente, nesse mesmo período, as pacientes que iniciaram seguimento no Hospital São Paulo foram submetidas a um protocolo com progesterona intramuscular na dose de 500mg a 800mg mensalmente. A análise retrospectiva dos dados da evolução funcional das pacientes mostrou haver uma tendência para melhor evolução no grupo tratado com goserelina, porém sem diferença estatisticamente significativa.

### TAMOXIFENO E RALOXIFENO

O uso de tamoxifeno não tem mostrado qualquer resultado positivo quando feito de forma isolada. Há relatos de melhora clínica após sua associação com progesterona de



depósito. A utilidade de inibidores seletivos de aromatase (anastrozole) e novos moduladores de receptores estrogênicos como o raloxifeno ainda é desconhecida.

### TRANSPLANTE PULMONAR

Apesar do tratamento hormonal, a progressiva deterioração da função pulmonar ocorre na maioria das pacientes. Sendo assim, o transplante de pulmão acaba sendo uma alternativa terapêutica nos casos mais graves. As indicações de transplante na linfangioleiomiomatose são semelhantes às de outras doenças respiratórias terminais, porém no acompanhamento pós-operatório, além das complicações infecciosas decorrentes da imunossupressão e da possibilidade de rejeição, existem relatos de recidiva da doença no pulmão transplantado. Inclusive, no relato de O'Brien *et al.*<sup>(51)</sup> houve recidiva no pulmão transplantado de um doador do sexo masculino.

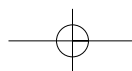
### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A linfangioleiomiomatose pulmonar é uma doença rara que atinge basicamente mulheres em período reprodutivo, e que clinicamente se manifesta por dispnéia progressiva, tosse seca, pneumotórax espontâneo de repetição e quilotórax. Em cerca de metade das pacientes pode-se encontrar angiomiolipomas renais. Funcionalmente evolui para um distúrbio obstrutivo progressivo e os achados tomográficos são bastante característicos, demonstrando múltiplos cistos de parede fina dispersos por todo o parênquima pulmonar. Apesar da ausência de um tratamento definitivo, o uso de anti-hormonais tem, em algumas séries, retardado a progressão da perda funcional e prolongado a sobrevida das pacientes. As recentes descobertas da associação genética entre LAM e ET traz novas perspectivas quanto ao entendimento da etiopatogenia e deve gerar novas pesquisas que avaliem a interação entre a ativação de oncogenes e o "status" hormonal.

### Referências:

1. Von Stössel E. Über musculare cirrose der lunge. Beitr Klein Tuberk 1937;90:432-42.

2. Rosendal P. Acta Radiol 1942;23:138-46.  
 3. Enterline HT, Roberts B. Lymphangiopericytoma. Case report of a previously undescribed tumor type. Cancer 1955;8:582-7.  
 4. Comog JL, Enterline HT. Lymphangioma, a benign lesion of chyloiferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma. Cancer 1966;19:1909-30.  
 5. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. Thorax 2000;55:1052-7.  
 6. Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murrin M, Labrune S, Valeyre D, *et al.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis - a study of 69 patients. Medicine 1999;78:321-27.  
 7. Kelly J, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. Am J Med Sci 2001;321:17-25.  
 8. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a review. Am J Pathol 1975;79:348-67.  
 9. Bionetti F, Chiodera P, Pea M, Martignoni G, Bossi F, Zamboni G, *et al.* Transbronchial biopsy in lymphangioleiomyomatosis of the lung: HMB 45 for diagnosis. Am J Surg Pathol 1993;17:1092-102.  
 10. Matsui K, Takeda K, Yu ZY, Valencia J, Travis WD, Moss J, *et al.* Downregulation of estrogen and progesterone receptors in abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis following therapy (an immunohistochemical study). Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1002-9.  
 11. Fukuda Y, Kawamoto M, Yamamoto A, Ishizaki M, Basset F, Masugi Y. Role of elastic fiber degradation in emphysema like lesions of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Hum Pathol 1990;21:1252-61.  
 12. Hayashi T, Fleming MV, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Moss J, Ferrans VJ, *et al.* Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMP) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). Hum Pathol 1997;28:1071-8.  
 13. Sobonya RE, Quan SF, Fleishman JS. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: quantitative analysis of lesions producing airflow limitation. Hum Pathol 1985;16:1122-8.  
 14. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. Role for activation of matrix metalloproteinases in pathogenesis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Arch Pathol Lab Med 2000;124:267-75.  
 15. Brentani MM, Carvalho CRR, Saldiva PHN, Pacheco MM, Oshima CT. Steroid receptors in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Chest 1984;85:96-9.  
 16. Graham ML 2nd, Spelberg TC, Dines DE, Payne WS, Bjornsson J, Lie JT. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: with particular reference to steroid receptor assay studies and pathologic correlation. Mayo Clin Proc 1984;59:3-11.  
 17. Colley MH, Geppert E, Franklin WA. Immunohistochemical detection of steroid receptors in a pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). Hum Pathol 1997;28:1071-8.  
 18. Flores-Delgado G, Bringas P, Buckley S, Anderson KD, Warburton D. Non genomic estrogen action in human lung myofibroblasts. Biochem Biophys Res Commun 2001;283:661-7.  
 19. Usuki J, Horiba K, Chushan C, Chu SC, Moss J, Ferrans VJ. Immunohistochemical analysis of proteins of Bcl-2 family in pulmonary lymphangioleiomyomatosis - association of Bcl-2 expression with hormone receptors status. Arch Pathol Lab Med 1998;122:895-902.  
 20. Nussbaum E, Grancy P, Finklestein J. Early onset of childhood pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Clin Pediatr 1998;27:279-84.  
 21. Baldi S, Papotti M, Valente ML, Rapellino M, Scappaticci E, Corrin B. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in



Junior<sup>(TE SBPT)</sup>, Pedro Medeiros, *et al*  
**Linfangioleiomiomatose pulmonar\***

- postmenopausal women: report of two cases and review of the literature. *Eur Resp J* 1994;7:1013-6.
22. Kang HW, Kim C., Kang KS, Lee KS, Lee CS, Kim YH. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a male. *J Korean Med Sci* 1991;6:83-5.
  23. Aubry MC, Myers JL, Ryn JH, Henske EP, Logginidou H, Jalal SM, *et al*. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:749-52.
  24. Sullivan EJ. Lymphangioleiomyomatosis - a review. *Chest* 1998;114:1689-711.
  25. Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, *et al*. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1999;115:1041-52.
  26. Taylor JR, Ryu J, Colby T, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990;323:1254-60.
  27. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients, including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:527-33.
  28. Stávale MLS, Carvalho CRR, Kairalla RA, Brentani, MM; Delmonte, VC; Barbas Filho, JV. Linfngioleiomiomatose pulmonar - apresentação de seis casos e revisão da literatura. *J Pneumol* 1990;16:187-92.
  29. Kerr LA, Blute ML, Ryu J, Swensen SJ, Malek RS. Renal angiomyolipoma in association with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: forme fruste de tuberous sclerosis? *Urology* 1993;41:440-4.
  30. Avilla NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology* 2000; 214:441-6.
  31. Maziak DE, Kesten S, Rappaport DC, Maurer J. Extrathoracic angiomyolipomas in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 1996;9:402-5.
  32. Bernstein SM, Newell JD Jr., Adamczyk D, Mortenson RL, King TE Jr, Lynch DA. How common are renal angiomyolipomas in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2138-43.
  33. Lieberman J, Nosal A, Schlessner LA, Sastre-Foken A. Serum angiotensin converting enzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:329-35.
  34. Kambe A, Hajiro K, Adachi Y, Honda K, Suzuki T, Yamamoto T. Lymphangioleiomyomatosis associated with chylous ascites and high serum CA-125 levels: a case report. *Jpn J Med* 1987;26:237-42.
  35. Kreisman H, Robitaille Y, Dionne GP, Palayew MJ. Lymphangioleiomyomatosis syndrome with hyperparathyroidism: a case report. *Cancer* 1978;42:364-72.
  36. Yockey CC, Riepe RE, Ryan K. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis complicated by pregnancy. *Kans Med* 1986; 87:277-8, 293.
  37. Eliasson All, Phillips YY, Tenholder MF. Treatment of lymphangioleiomyomatosis: a meta-analysis. *Chest* 1989;96:1352-5.
  38. Urban T, Kutten F, Gompel A, Marsac J, Lacroinque J. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: follow-up and long term outcome with antiestrogen therapy: a report of eight cases. *Chest* 1992;102:472-6.
  39. Shen A, Iseman MD, Waldron JA, King TE. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987;91:782-5.
  40. Wahedna I, Cooper S, Williams J, Paterson IC, Britton JR, Tattersfield AE. Relation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis to use of oral contraceptive pill and fertility in the UK: a national case control study. *Thorax* 1994;49:910-4.
  41. Roach ES, Smith M, Huttenlocher P, Bhat M, Alcorn D, Hawley L. Report of the diagnostic criteria committee of the *National Tuberous Sclerosis Association*. *J Child Neurol* 1992;7:221-4.
  42. Smolarek TA, Wessner LL, McCormack Fx, Mylet JC, Menon AG, Henske EP. Evidence that lymphangioleiomyomatosis is caused by TSC 2 mutations: chromosome 16 p 13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangioleiomyomatosis. *Am J Hum Gent* 1998;62:810-15.
  43. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000;75:591-4.
  44. McCarthy KS Jr, Mossler JA, McLelland R, Sieker HO. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis responsive to progesterone. *N Engl J Med* 1980;303:1461-5.
  45. Zanella A, Toppan P, Nitti D, Lise M. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a case report in postmenopausal women treated with pleurodesis and progesterone (medroxyprogesterone acetate). *Tumori* 1996;82:96-8.
  46. Rossi GA, Balbi B, Oddera S, Lantero S, Ravazzoni, C. Response to treatment with an analog of the luteinizing-releasing-hormone in a patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:174-6.
  47. Radermecker M, Corhay JL, Radermecker M. Failure of busorelin-induced medical castration to control pulmonary lymphangioleiomyomatosis in two patients. *Chest* 1992;101:1724-6.
  48. De la Fuente J, Páramo C, Román F, Perez R, Masa C, de Letona JM. Lymphangioleiomyomatosis: unsuccessful treatment with luteinizing-hormone-releasing hormone analogs [letter]. *EJM* 1993;2:377-8.
  49. Desurmont S, Bauters C, Copin MC, Dewailly D, Tonnel AB, Wallaert B. Traitment de la lymphangioleiomyomatose pulmonaire par un agoniste du GnRH. *Rev Mal Respir* 1996;13:300-4.
  50. Zahner J, Borchard F, Fisher H, Schneider W. Erfolgreiche therapie einer postpartalen lymphangioleiomyomatose. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124:1626-32.
  51. O'Brien JD, Luin JH, Parosa JF, Deyoung BR, Wick MR, Trulock EP. Lymphangioleiomyomatosis recurrence in the allograft after single-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:2033-6.