

RELATO DE CASO

Linfangioleiomiomatose em paciente em centro de saúde do sul de Minas

Patient with Lymphangiomyomatosis diagnosed at a hospital on the south part of Minas Gerais

Sara Vasconcellos Vallim¹, Roger William Moraes Mendes²

¹ Acadêmica do 6º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá

² Professor da Faculdade de Medicina de Itajubá

Contato:

Sara Vasconcellos Vallim

saravallim@hotmail.com

Linfangioleiomiomatose em paciente em centro de saúde do sul de Minas

RESUMO

Linfangioleiomiomatose pulmonar é uma doença rara, de etiologia ainda desconhecida e que afeta principalmente mulheres em idade reprodutiva. A doença ocorre devido à proliferação anormal de células de músculo liso nos vasos linfáticos, vasos sanguíneos e parênquima pulmonar associados com áreas de cistos de paredes finas, que podem ser vistos na tomografia computadorizada de alta resolução. A proliferação dessas células causa um distúrbio ventilatório obstrutivo com caráter progressivo, na qual ocorre a diminuição da difusão de monóxido de carbono e conseqüentemente causam sintomas respiratórios que se manifestam através de dispnéia progressiva, tosse seca, pneumotórax de repetição, escarros hemoptóicos e quilotorax. É relatado um caso de linfangioleiomiomatose em mulher de 41 anos diagnosticado ao acaso durante avaliação de risco cirúrgico para realização de polipectomia endometrial com queixa de dispnéia e tratada em seguida com Sirolimo.

Palavras chave: Linfangioleiomiomatose, Sirolimo, Dispnéia

Patient with Lymphangioleiomyomatosis diagnosed at a hospital on the south part of Minas Gerais

ABSTRACT

Pulmonary lymphangioleiomyomatosis is a rare disease of unknown etiology that affects women of reproductive age. The disease itself occurs due to abnormal proliferation of smooth muscle cells in the lymphatic vessels, blood vessels and lung parenchyma associated with areas of thin-walled cysts that can be seen on high-resolution computed tomography. The proliferation of these cells causes a progressive obstructive disorders of ventilation in which the carbon monoxide diffusion decreases and consequently results in

respiratory symptoms such as progressive dyspnea, dry cough, repetitive pneumothorax, hemoptoic sputum and chylothorax. The current case report presents a 41-year-old woman diagnosed with lymphangiomyomatosis randomly during a surgical risk assessment for endometrial polypectomy. At that time, the patient complained about dyspnea and after the diagnose was established she was treated with Sirolimus.

Key words: Lymphangiomyomatosis, Sirolimus, Dyspnea

INTRODUÇÃO

A linfangioleiomiomatose pulmonar (LAM) é uma doença rara, de causa ainda desconhecida, que afeta principalmente mulheres jovens entre a puberdade e a menopausa¹⁵.

A prevalência da doença é de cerca de 1/1.000.000 na Grã-Bretanha, França e Estados Unidos. Contudo, a prevalência real deve ser maior devido ao grande desconhecimento da doença, causando o subdiagnóstico¹⁵.

Geralmente é diagnosticada por volta dos 35 anos, após um período assintomático de 3 a 5 anos pois é frequentemente confundido com causas mais comuns de dispnéia, como a asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica¹³.

É caracterizada pela proliferação de células musculares lisas atípicas no parênquima pulmonar, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e linfonodos, ocorrendo obstrução de vias aéreas¹⁵. Ao nível dos brônquios, esta proliferação leva à diminuição do lúmen brônquico e aprisionamento aéreo, o que explica o aparecimento dos cistos pulmonares¹⁴ e progride insidiosamente até a insuficiência respiratória.

Clinicamente as manifestações respiratórias mais frequentes incluem dispnéia progressiva, pneumotórax de repetição (em até 70% dos casos) e, menos comumente, tosse seca, escarros hemoptoicos e quilotórax¹⁷.

Estudos indicam que o tratamento com Sirolimo é recomendado para pacientes com declínio funcional progressivo, pois estabiliza e melhora a função pulmonar, melhorando a qualidade de vida. Entretanto, observou-se que a função pulmonar

volta a diminuir com a suspensão da droga, concluindo assim que o Sirolimo possui mais um efeito supressor do que efeito indutor de remissão¹⁶

Por se tratar de uma doença rara e atualmente ser subdiagnosticada, é importante relatar casos da doença tentando garantir maior visibilidade e conhecimento acerca da doença em questão, aumentando a possibilidade de estudos sobre tratamentos visando melhora da qualidade de vida dos pacientes.

DESCRIÇÃO DO CASO

L.L, 41 anos, sexo feminino, raça branca, casada, natural e procedente de Itajubá-MG, portadora de endometriose em acompanhamento com ginecologista.

Paciente não fumante, previamente hígida e sem doenças de base.

Em consulta foi solicitado US transvaginal de rotina para acompanhamento de endometriose e nele foi descrito presença de polipo de 2cm no útero com indicação de realizar polipectomia.

Durante consulta para avaliação de risco cirúrgico com o cardiologista foi relatada dispnéia, porém pelo eletrocardiograma, ecocardiograma e holter não foram encontradas alterações que justificassem o quadro, sendo assim afastada a causa cardíaca da dispnéia e encaminhada ao pneumologista, que solicitou espirometria, angiotomografia de torax e tomografia de abdome.

Em angiotomografia de tórax foram descritas múltiplas imagens hipoatenuantes, algumas delimitadas por paredes finas medindo até 2,0cm de maior diâmetro, comprometendo difusamente e extensamente ambos os pulmões, com pequenas áreas relativamente poupadas nos ápices. A imagem é sugestiva de lesões pulmonares císticas, que podem estar associadas a linfangioleiomiomatose no contexto clínico apropriado. Além disso foi descrito bandas parenquimatosas no lobo médio e na lingula, podendo corresponder a alterações residuais ou faixas de atelectasia laminar.

Em tomografia do abdome foram descritas múltiplas formações hipoatenuantes arredondadas com paredes finas localizadas em região para-aórtica, interaortocaval, lateralmente à veia cava inferior e à artéria iliaca direita medindo até 2,6cm de maior diâmetro, podendo corresponder à linfangioleiomiomas.

Em espirometria foi descrito distúrbio ventilatório obstrutivo moderado com redução de capacidade vital forçada, sem variação significativa ao broncodilatador aplicado, apresentando VEF1 de 35%. Em espirometria realizada 11 meses depois, foi verificado o aumento de 2% no VEF1 após uso de Sirolimo. Porém após 6 meses foi realizada nova espirometria que evidenciou diminuição do VEF1, atualmente de 33%.

Ao longo deste período, a paciente tem sido submetida a estudos funcionais respiratórios anualmente. Foi vista uma redução gradual da relação entre o volume expiratório forçado.

Atualmente paciente em acompanhamento com especialista no Serviço de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e em tratamento com Sirolimo há um ano e dois meses, referindo piora progressiva do quadro de dispnéia, aumentando cada vez mais aos médios esforços, porém nega outra sintomatologia relacionado com a LAM.

DISCUSSÃO

A linfangioleiomiomatose pulmonar (LAM) é um desafio para a prática médica. Por ser uma doença rara, não há um número amplo de pesquisas multicêntricas estabelecendo *guidelines* seguros e eficazes tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento dessa doença.¹

No estudo multicêntrico retrospectivo realizado por Urbanet *et al*² na Europa, 69 mulheres com diagnóstico de LAM foram investigadas. Esse estudo notou que 85% dos casos foram diagnosticados por biópsia pulmonar. O estudo também demonstrou que os sintomas predominantes nas mulheres eram a dispnéia progressiva e o aparecimento de pneumotórax.

Nota-se uma semelhança do artigo supracitado com o presente relato de caso. A paciente do relato apresentou uma dispnéia que piorou com a progressão do tempo, não apresentando alterações em exames cardiológicos, como eletrocardiograma e ecocardiograma.

O método diagnóstico para a LAM é complexo. Inicialmente, pacientes mulheres em idade fértil com dispnéia progressiva, associado ou não ao aparecimento de pneumotórax, devem ser investigadas para LAM após descartar causas cardíacas pelos exames.³ É importante investigar a possível causa pulmonar da dispnéia primeiramente por exames radiológicos como a tomografia de tórax.⁴

O possível achado de cistos difusos no parênquima pulmonar pode sugerir LAM, porém é necessário realizar o diagnóstico diferencial de outras causas de cistos pulmonares difusos como a granulomatose de células de Langerhans.⁵ De acordo com Howarth *et al*⁶ essa doença também apresenta cistos difusos a tomografia de tórax, porém normalmente preserva o terço pulmonar inferior.⁷

Todavia, segundo Aubry *et al*⁸ apenas exames de imagem não fornecem o diagnóstico definitivo da LAM, apesar de apresentarem um forte fator preditivo positivo. Conforme Matsumoto *et al*⁹, a biópsia pulmonar com a realização de imuno-histoquímica utilizando o marcador HMD-45 é um teste que evidencia um elevado grau de sensibilidade e especificidade para a LAM.

No presente relato foi realizado a tomografia de tórax que evidenciou padrão de cistos difusos. Esse padrão associado à clínica do paciente sugere fortemente o diagnóstico de LAM. A espirometria de fluxo e a tomografia de abdômen também foram realizadas. Caso houvesse tal marcador no hospital de clínicas de Itajubá este seria o próximo passo para confirmar definitivamente a LAM.

Outro dado importante da LAM refere-se ao tratamento da mesma. O Estudo Multicêntrico Internacional da Eficácia do Sirolimo para a LAM (MILES) realizado por McCormack *et al*¹⁰, investigou o uso desse fármaco em 89 mulheres com diagnóstico estabelecido de LAM. O estudo era duplo cego, os grupos placebo que não receberam a droga diminuíram a sua função pulmonar, fato demonstrado pela redução de 11% do VEF1 na espirometria de fluxo desses pacientes. Entretanto, o grupo que recebeu o Sirolimo, apesar de não ter apresentado redução do VEF1 durante o tratamento com a droga, tiveram sua função pulmonar reduzida após o término do uso da mesma.

No presente artigo, a paciente está em uso de Sirolimo. Nota-se que houve um aumento do VEF1 da paciente após o uso da droga, 2% de melhora quando comparado à espirometria anterior. Entretanto, após 6 meses desse exame, o VEF1 se mostrou reduzido, 4% menor que o VEF1 da espirometria anterior. Tal fato corrobora os achados de McCormack *et al*¹⁰.

Diversas classes de medicamentos podem ser utilizadas na LAM. Todavia, devido à falta de múltiplos estudos multicêntricos testando a eficácia dos mesmos, não foi estabelecido um consenso definitivo sobre a estratégia de tratamento dessa doença. Além do medicamento Sirolimo, os fármacos que estimulam a supressão da secreção estrogênica, as drogas anti-hormônios, são usadas para o tratamento da LAM por meio do uso da progesterona intramuscular.¹¹

Existem variados tratamentos clínicos para a LAM, porém com o progresso do quadro dispneico e aparecimento constante de pneumotórax, torna-se necessário investigar a possibilidade do transplante pulmonar, que de acordo com Bittmann *et al*¹² pode aumentar a sobrevida do paciente em até 10 anos.

CONCLUSÃO

Em virtude do exposto, nota-se que a Linfangioleiomiomatose pulmonar é uma doença rara, não havendo estudos suficientes sobre essa comorbidade na literatura médica. Devido ao fato de estudos multicêntricos sobre a LAM serem escassos, os atuais *guidelines* sobre diagnóstico e tratamento dessa doença não foram completamente estabelecidos. O relato de caso sobre essa doença é importante, pois evidencia o desenvolvimento da LAM no paciente, o que estimula a prática das condutas pré-estabelecidas e, com o maior número de LAM descritas, surge um estímulo maior para desenvolvimento de novos estudos multicêntricos com o intuito de estabelecer *guidelines* mais robustos sobre diagnóstico e tratamento para especialistas de todo o planeta.

REFERÊNCIAS

1. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax*.2000;55:1052-1057.
2. Urban T, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Grouped'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine Baltimor J*. 1999; 78(5): 321-337.

3. Johnson SR, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. *EurRespir J.* 2010; 35(1):14–26.
4. Johnson SR. Lymphangioliomyomatosis. *EurRespir J.* 2006; 27(5): 1056–1065.
5. Martino E, et al. Langerhans cell histiocytosis and other histiocytic diseases of the lung. *ClinChest Med.* 2016; 37(3):421-430.
6. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer J.* 1999; 85(10): 2278–2290.
7. Kambouchner M, Basset F, Marchal J, et al. Threedimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J RespirCrit Care Med.* 2002; 166(11):1483–1490.
8. Aubry MC, Myers JL, Ryn JH, Henske EP, Logginidou H, Jalal SM, et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Am J RespirCrit Care Med.* 2000;162: 749-752.
9. Matsumoto Y, Horiba K, Usuki J, Chu SC, Ferrans VJ, Moss J. Markers of cell proliferation and expression of melanosomal antigen in lymphangioliomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999; 21(3):327–336.
10. McCormack FX, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med.* 2011; 364(17):1595–1606.
11. Kutten F, Urban T, Gompel A, Marsac J, Lacronique J. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: follow-up and long term outcome with antiestrogen therapy: a report of eight cases. *Chest J.* 1992;102:472-476.
12. Bittmann I, Rolf B, Amann G, Lohrs U. Recurrence of lymphangioliomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum Pathol J.* 2003; 34(1):95–98.
13. Henske, Elizabeth P.; McCormack, Francis X. Lymphangioliomyomatosis — a wolf in sheep’s clothing. *The Journal Clinical of Investigation*, Published Online, 01 nov. 2012. volume 122, no 11, p. 3807–3816.
14. Costa, Antonio Santos et al. Linfangioliomiomatose: A propósito de um caso clínico Lymphangioliomyomatosis: A case report. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, Vila Real, 2005. volume 11, no. 6, p. 573-586.

15. Junior, Pedro Medeiros; Carvalho, Carlo Roberto R. Linfangioleiomiomatose pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, 06 jan. 2004. volume 30, no.1.
16. McCormack, Francis X. The way forward in lymphangioleiomyomatosis: a trial for every patient, every patient in a trial. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, 2011. 37(4), p. 422-423.
17. Baldi, Bruno Guedes et al. Doenças pulmonares císticas difusas: diagnóstico diferencial. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, 06 abr. 2017. volume 43, no. 2.