

Linfangioleiomiomatose numa Mulher em Após Menopausa *Lymphangioleiomyomatosis in a Post-Menopausal Woman*

Susana Barbosa¹, Paula Felgueiras¹, Agostinho Sanches², Rui Nêveda¹, Diana Guerra¹, Alfredo Pinto¹

Resumo

A linfangioleiomiomatose é uma doença rara de etiologia desconhecida que afeta principalmente mulheres jovens em idade fértil, sendo extremamente rara após a menopausa e estando associada à terapêutica hormonal de substituição. Os autores apresentam o caso de uma mulher de 62 anos, referenciada à consulta por dispneia, tosse e pieira com meses de evolução. Antecedentes de pneumotórax espontâneo em 1994 e em menopausa desde os 52 anos, já tendo realizado terapêutica hormonal de substituição. Ao exame objetivo, apresentava insuficiência respiratória. Do estudo complementar realizado, apresentava síndrome ventilatório obstrutivo moderado com diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono e tomografia computadorizada de tórax com múltiplas lesões quísticas nos dois terços inferiores de ambos os campos pulmonares. Foi realizada biópsia cirúrgica pulmonar, cuja histologia e imunocitoquímica foi compatível com linfangioleiomiomatose. Os autores apresentam este caso clínico dada a raridade da doença na mulher em menopausa.

Palavras-chave: Linfangioleiomiomatose; Menopausa; Pós-Menopausa; Terapêutica Hormonal de Substituição

Abstract

Lymphangioleiomyomatosis is a rare disease of unknown etiology that mainly affects fertile age women, being extremely rare in post-menopausal women. It is usually associated with hormone replacement therapy. The authors report a clinical case of a 62 year-old woman who was referenced to medical consultation due to dyspnea, cough and wheezing for several months. The patient had a history of spontaneous pneumothorax in 1994 and in menopause since 52 years-old, having already been submitted to hormone replacement therapy. Objective examination presented respiratory failure. Complementary exams reported moderate obstructive ventilatory syndrome and low carbon monoxide diffusion capacity. CT scan showed multiple cystic lesions in the lower two-thirds of both lung fields. Surgical biopsy lung was performed, whose histology and immunohistochemistry was compatible with lymphangioleiomyomatosis. The authors present this case due to the rarity of this disease in post-menopausal women.

Keywords: Hormone Replacement Therapy; Lymphangioleiomyomatosis; Menopause; Postmenopause

Introdução

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença rara, multissistémica, de etiologia desconhecida, que pode ocorrer de forma esporádica ou associada ao complexo esclerose tuberosa.¹⁻³ Afeta principalmente mulheres jovens, em idade fértil, embora possa surgir em mulheres após a menopausa, quase todas sob terapêutica hormonal de substituição (THS).³⁻⁵ O pulmão é o órgão mais frequentemente envolvido,³ embora também possam ser afetados os rins, gânglios linfáticos retroperitoneais, fígado, útero e pâncreas.^{5,6} Caracteriza-se pela proliferação de células com fenótipo de músculo liso (células LAM) nas regiões peri-linfática, perivascular e peri-brônquica, levando ao aparecimento de lesões quísticas pulmonares.^{2,5-9} Os autores apresentam um caso de LAM numa mulher em menopausa.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 62 anos, caucasiana. Referenciada a consulta de Pneumologia em maio de 2010 por dispneia, tosse e pieira com vários meses de evolução. Antecedentes pessoais de adenocarcinoma gástrico em 2002, submetida a gastrectomia parcial e esplenectomia, sem evidência de doença ativa e pneumotórax espontâneo à esquerda em 1994. Não fumadora. História ginecológica: menarca aos 15 anos; 3 gestas e 4 paras; menopausa aos 52 anos, tendo realizado terapêutica hormonal de substituição. Medicada mensalmente com vitamina B12 intra-muscular. Ao exame objetivo: vígil e orientada, eupneica em repouso e sem sinais de dificuldade respiratória. Normotensa e apirética. Saturações periféricas de oxigénio em ar ambiente de 88%. Auscultação pulmonar: sons respiratórios mantidos e simétricos, sem ruídos adventícios. Auscultação cardíaca: rítmica e sem sopros audíveis. Abdómen: mole, depressível e indolor. Sem

1. Serviço de Medicina 1 e Serviço de Pneumologia, Hospital de Santa Luzia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal

2. Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal



Figura 1: A) Telerradiografia de tórax: infiltrado reticulo-nodular. B) TC de tórax: múltiplas formações quísticas de tamanho variável, não confluentes e de parede fina em ambos os campos pulmonares.

massas ou organomegalias palpáveis. Sem edemas periféricos. Do estudo complementar realizado: Hb 13,6 g/dL, leuc 7680/ μ L, com linfocitose e eosinofilia (neutrófilos 2826/ μ L, linfócitos 3302/ μ L, eosinófilos 822/ μ L), plaquetas 219000/ mm^3 , função renal normal, velocidade de sedimentação S 25 mm, enzima de conversão da angiotensina e alfa 1 anti-tripsina normais. ANAs, ANCAs e Ac anti-dsDNA negativos. Gasimetria arterial (FIO₂ de 21%): pH 7,50, pO₂ 62 mmHg, pCO₂ 33 mmHg, Sat O₂ 89,5%. Provas funcionais respiratórias: síndrome ventilatório obstrutivo moderado com insuflação pulmonar e difusão do monóxido de carbono diminuída e melhoria não significativa do VEF1 após a prova de broncodilatação. Telerradiografia de tórax: infiltrado reticulo-nodular (Fig. 1 A) e tomografia computadorizada (TC) de tórax: múltiplas lesões quísticas dispersas por ambos os pulmões, mais numerosas nos dois terços inferiores, que condicionavam distorção difusa da arquitetura pulmonar e um aspeto hiperinsuflado, sem adenomegalias e sem derrame pleural (Fig. 1 B). A TC abdominal e pélvica não mostrou alterações relevantes. Realizada broncofibroscopia que não revelou alterações estruturais, com citologia negativa para malignidade e exames bacteriológico e micobacteriológico negativos. O lavado broncoalveolar revelou eosinofilia intensa (33%), neutrofilia (19,8%) e mastocitose discreta. Foram identificadas por citometria de fluxo apenas 0,05% de células CD1a+.

Foi colocada a hipótese de se tratar de uma linfangioleiomiomatose, pelo que a doente foi submetida a biópsia cirúrgica do pulmão direito, cuja histologia revelou proliferação de células musculares lisas nos septos alveolares, que se encontravam a delimitar espaço quístico no parênquima pulmonar, com imunofenótipo alfa actina, desmina e HMB45 positivos (Fig. 2).

A doente apresentava assim quadro clínico, histológico e imunohistoquímico compatível com LAM. Foi avaliada pelo hospital de referência para transplante pulmonar, não cumprindo no momento critérios para tal. Atualmente encontra-se medicada com broncodilatadores, está estável e mantém seguimento em consulta.

Discussão

A LAM é extremamente rara nas mulheres em menopausa e ocorre quase que exclusivamente associado à THS.^{3,4,7,9-11} Diversos estudos demonstram que a progressão da LAM pode ser acelerada pelos estrogénios e atrasada pela progesterona.^{3,9,12,13} Os sintomas pulmonares dominam o quadro clínico, sendo os mais frequentes a dispneia, os pneumotóraxes espontâneos, a tosse não produtiva e a pieira.^{4,5,7}

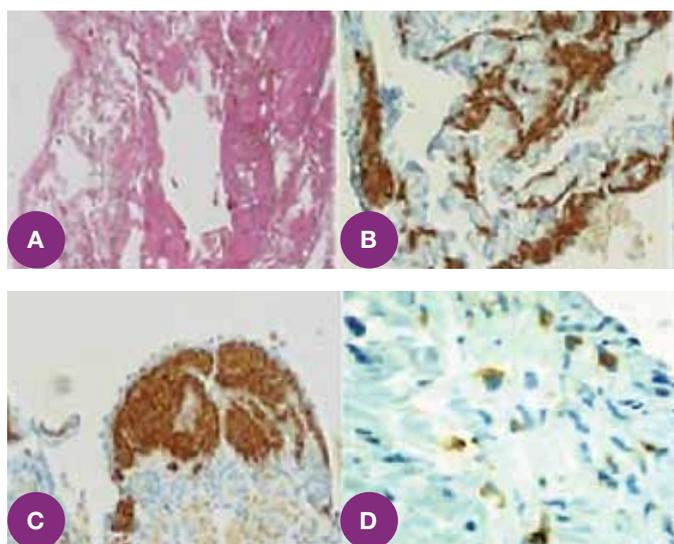


Figura 2: Histologia da biópsia pulmonar.

A) Presença de células musculares lisas nos septos alveolares que se encontram a limitar o espaço quístico no parênquima pulmonar (hematoxilina-eosina, 20x). Nos septos alveolares observa-se proliferação de células musculares lisas com imunofenótipo alfa actina (B) e desmina positivos (C), algumas apresentando positividade para HMB45 (D).

Pelo facto de os sintomas serem comuns a outras doenças, o diagnóstico de LAM pode ser atrasado por vários anos.^{4,14} No período pós-menopausa, os sintomas são semelhantes, mas a doença tende a ter um curso mais prolongado e mais benigno.^{3,9,12,15}

No caso clínico apresentado, a doença manifestou-se no período pós-menopausa e após terapêutica hormonal de substituição. De facto, a doente teve um pneumotórax espontâneo em 1994, mas manteve-se assintomática durante cerca de 16 anos e a doença apenas se manifestou após a menopausa. Apesar da TC de tórax ser sugestiva de linfangioleiomiomatose, foi decidido realizar biópsia cirúrgica pulmonar, cuja histologia e imunohistoquímica confirmaram o diagnóstico. De facto, o diagnóstico definitivo de LAM é realizado pela biópsia pulmonar (*gold standard*) com observação de células alongadas ou fusiformes com imunoreactividade para os anticorpos anti-HMB45, anti alfa-actina e anti-desmina.^{1,4} O diagnóstico diferencial impõe-se com outras doenças quísticas, principalmente com a histiocitose das células de Langerhans que ao contrário da LAM, não atinge os andares inferiores do tórax, nem a região costo-frénica e com enfisema.⁴⁻⁷ Não existe nenhum tratamento eficaz que interrompa ou abrande a progressão da doença.² Têm sido propostos vários tratamentos hormonais com antagonistas dos estrogénios, progestativos, análogos da hormona libertadora de gonodotrofina e ooforectomia^{1,3,4} mas carecem de estudos que comprovem a sua eficácia.^{2,5-7,11,14} Na maioria dos doentes, ocorre agravamento progressivo da função pulmonar sendo o transplante a alternativa terapêutica nos casos mais graves.^{3,6} A LAM tem um prognóstico reservado com evolução progressiva para insuficiência respiratória e morte.⁵ Atualmente, a sobrevivência estima-se entre 8 a 10 anos após o diagnóstico,^{3,8,9,12} sendo a progressão mais lenta após a menopausa.^{3,9,12,14,15} Os autores apresentam este caso dada a raridade da doença no período pós-menopausa, pretendendo realçar a importância da sua suspeição nesta faixa etária, sobretudo quando associadas a THS. ■

Protecção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

Correspondência: Susana Barbosa - susana_manuela_barbosa@hotmail.com

Serviço de Medicina 1 e Serviço de Pneumologia, Hospital de Santa Luzia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal

Recebido: 18.01.2016

Aceite: 24.02.2016

Referências

1. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European respiratory society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2010; 35: 14-26.
2. Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Cancer Control.* 2006; 13: 276-85.
3. Soler-Ferrer C, Gómez-Lozano A, Clemente-Andrés C, Cendra-Morera E, Custal-Teixidor M, Colomer-Pairés J. Lymphangioleiomyomatosis in a post-menopausal woman. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46: 148-50.
4. Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2006; 27: 1056-65.
5. Valente C, André S, Catarino A, Fradinho F, Gamboa F, Loureiro M, et al. Linfangioleiomiomatose – A propósito de três casos clínicos. *Rev Port Pneumol.* 2010; 16: 187-96.
6. Costa AS, Noya R, Calvo TC, Severo R, Afonso A. Linfangioleiomiomatose: A propósito de um caso clínico. *Rev Port Pneumol.* 2005; 11: 573-86.
7. Barrera EA, Franch NM, Vera-Sempere F, Alarcón JP. Lymphangioleiomyomatosis. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47: 85-93.
8. Khalife WI, Mahmoud F, Larson E, Hardie R. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a postmenopausal woman: case report with review of literature. *S D J Med.* 2005; 58: 139-43.
9. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 628-33.
10. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax.* 2002; 57: 1085-6.
11. Franco JC, Antón EO, Bartolomé AP, Pérez EV. Linfangioleiomiomatosis en una paciente menopáusica en tratamiento estrogénico. *Med Clin.* 2005; 124: 319.
12. Baldi S, Papotti M, Valente ML, Rapellino M, Scappaticci E, Corrin B. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in postmenopausal women: report of two cases and review of the literature. *Eur Respir J.* 1994; 7: 1013-6.
13. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax.* 2000; 55: 1052-7.
14. Juvet SC, Hwang D, Downey GP. Rare lung diseases I – Lymphangioleiomyomatosis. *Can Respir J.* 2006; 13: 375-80.
15. Taveira-DaSilva AM, Pacheco-Rodríguez G, Moss J. The natural history of lymphangioleiomyomatosis: markers of severity, rate of progression and prognosis. *Lymphat Res Biol.* 2010; 8: 9-19.