

Relato de Caso

Linfangiomasose pulmonar: relato de dois casos*

Pulmonary lymphangiomatosis: a report of two cases

Adma Silva de Lima¹, Mariane Gonçalves Martynychen², Roseni Teresinha Florêncio³,
Lêda Maria Rabello⁴, João Adriano de Barros⁵, Dante Luis Escuissato⁶

Resumo

A linfangiomasose, doença rara e de origem controversa, ocorre em indivíduos de todas as faixas etárias, predominando entre os mais jovens, sem predileção por sexo. Comumente cursa com envolvimento torácico, porém órgãos como ossos, baço e fígado podem ser acometidos. Histologicamente, o envolvimento pulmonar cursa com proliferação, anastomoses complexas e dilatação secundária do sistema linfático. Clinicamente, a apresentação é variável. Os achados radiográficos podem ser sugestivos e o diagnóstico é definido pela histologia. Relatamos dois casos da doença; uma das pacientes era oligossintomática e encontra-se em tratamento; na outra, a doença foi mais agressiva e o diagnóstico muito tardio, culminando em óbito.

Descritores: Linfangioma; Sistema linfático; Derrame pleural; Doenças linfáticas; Sistema linfática/abnormalidades; Doenças Pulmonares Intersticiais.

Abstract

Lymphangiomatosis, a rare diseases of controversial origin, occurs in individuals of any age, regardless of gender, but is predominantly seen in younger individuals. It often presents with thoracic involvement, although, the bones, spleen and liver can also be affected. Histologically, the pulmonary involvement includes proliferation, complex anastomoses and secondary dilatation of the lymphatic vessels. Clinically, the presentation is variable. Although radiographic findings can be suggestive of the disease, the final diagnosis is made histologically. We report two cases of lymphangiomatosis, both in females: one was oligosymptomatic and is being treated for the disease; the other had a more progressive form, was diagnosed quite late and ultimately died of the disease.

Keywords: Lymphangioma; Lymphatic System; Pleural Effusion; Lymphatic Diseases; Lymphatic System/abnormalities; Lung Diseases, Interstitial.

Introdução

As desordens do sistema linfático podem se desenvolver em qualquer tecido no qual os linfáticos sejam normalmente encontrados, com certa predileção pelo envolvimento tóraco-cervical.⁽¹⁾

A linfangiomasose difusa é uma afecção rara do sistema linfático, de etiologia ainda controversa, que ocorre predominantemente em crianças e adultos jovens, sem predileção por sexo.⁽¹⁻⁴⁾ Há casos relatados do nascimento até os 80 anos de idade.^(1,4) Sintomas respiratórios são, geralmente, a manifestação inicial da doença⁽⁵⁾ e, quando a anormalidade envolve apenas os vasos linfáticos torácicos, a doença é denominada Linfangiomasose Pulmonar Difusa.⁽¹⁾

Neste relato, apresentamos dois casos desta doença. A paciente A, oligossintomática, encontra-se atualmente em tratamento com interferon-alfa 2a, subcutâneo (sc), diariamente. Na paciente B a doença foi mais agressiva, o curso arrastado e o diagnóstico definitivo, tardio. Após repetidos episódios de exacerbação e apesar do tratamento instituído, esta evoluiu com insuficiência respiratória progressiva e óbito.

Caso A

Paciente feminina de 30 anos apresentou-se com história de tosse produtiva com expectoração clara e dispnéia aos

* Trabalho realizado na Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.

1. Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.

2. Médica Residente em Pneumologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.

3. Médica Pneumologista do Hospital Nossa Senhora das Graças.

4. Professora Assistente da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.

5. Chefe do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e Hospital Nossa Senhora das Graças – Curitiba (PR) Brasil.

6. Professor Adjunto da Disciplina de Radiologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.

Endereço para correspondência: Adma Silva de Lima. Laboratório de Função Pulmonar, Rua General Carneiro, 181, 4º andar, CEP 80060-900, Curitiba, PR, Brasil.

E-mail: funpul@hc.ufpr.br

Recebido para publicação em 18/3/2006. Aprovado, após revisão, em 25/4/2006.

esforços desde a infância, sem outras queixas. Negava tabagismo, exposição ocupacional ou ambiental significativas. O exame físico era normal, exceto por frequência respiratória de 24 i.r.m. e oximetria de pulso de 88% em ar ambiente. Apresentava hemograma, eletrólitos, provas de atividade inflamatória e dosagem de imunoglobulinas normais, assim como a radiografia de tórax. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax evidenciou lesão pulmonar difusa caracterizada por múltiplos pequenos nódulos predominantemente centrolobulares, alguns com halo de atenuação em vidro-fosco (Figura 1). A espirometria e a análise de volumes pulmonares eram normais; entretanto, a difusão pulmonar com monóxido de carbono mostrou-se diminuída (63% do previsto). O ecocardiograma estimou a pressão sistólica da artéria pulmonar em 24 mmHg.

Duas biópsias transbrônquicas mostraram parênquima pulmonar sem alterações. A paciente foi, então, encaminhada para biópsia através de videotoracoscopia. O laudo histológico descreveu alterações vasculares - principalmente em vasos linfáticos, que se encontraram extremamente dilatados, especialmente em região de pleura e septos - acompanhadas de focos de hemorragia intra-alveolar. O quadro histológico foi sugestivo de linfangiomatose pulmonar difusa e, com base nele, foi iniciado tratamento com interferon-alfa 2a na dose de três milhões de unidades (sc) ao dia.



Figura 1 - Os cortes de tomografia computadorizada com técnica de alta resolução obtidos ao nível das veias pulmonares inferiores e dos recessos costofrênicos mostram pequenos nódulos pulmonares com distribuição randômica e opacidade de aspecto irregular subpleural em lobo inferior esquerdo circundada por halo de atenuação em vidro fosco.

Caso B

Paciente feminina, de 19 anos, chegou à unidade de terapia intensiva em insuficiência respiratória aguda e instabilidade hemodinâmica secundária a múltiplos episódios de hemoptise. Há cinco anos apresentava quilotórax e quilo-pericárdio de repetição, sendo submetida a drenagens torácicas e biópsias de pleura e pericárdio com resultados inespecíficos. Há um ano, passou a apresentar episódios repetidos de hemoptise e insuficiência respiratória aguda. No internamento, mostrava-se em mau estado geral, pálida, depletada e taquipnéica. À ausculta pulmonar, havia estertores finos difusos. A ausculta cardíaca era normal. O abdome estava distendido, com sinais sugestivos de ascite. A paciente apresentava edema em membros inferiores. Exames laboratoriais iniciais mostraram anemia normocrômica normocítica e hipoproteïnemia, sem alterações da coagulação. A radiografia de tórax mostrava derrame pleural moderado bilateralmente e infiltrado pulmonar difuso, espessamento de septos conjuntivos, principalmente em segmentos basais, em ambos os pulmões, sem sinais de anormalidades em traquéia e brônquios pré-segmentares. Apresentava alargamento de mediastino superior e médio, sugerindo derrame pericárdico.

A TCAR de tórax apresentou acentuada infiltração bilateral, especialmente em interstício linfático, com espessamento de septos conjuntivos, feixes broncovasculares e cissuras, além de derrame pleural bilateral (Figura 2).

A ressonância magnética demonstrou espessamento pleural difuso bilateral; lesão pulmonar intersticial, com espessamento de feixe peribroncovascular, comprometendo difusamente os pulmões; aumento de hilos pulmonares e obliteração mediastinal (Figura 3).

À fibrobroncoscopia, foi observada linfa drenando bilateralmente pelos brônquios. O ecocardiograma mostrou derrame pericárdico discreto. A ecografia abdominal apresentou imagem hepática sugestiva de fibrose generalizada, rins com imagem compatível com edema cortical e moderada ascite grumosa. Exame do líquido pleural, cujo aspecto era quiloso, demonstrou predomínio de monomorfonucleares e hiperplasia mesotelial inespecífica.

A revisão de lâminas de biópsia pulmonar antiga mostrou espessamento exuberante fibromuscular difuso, envolvendo vasos linfáticos ao longo de tela

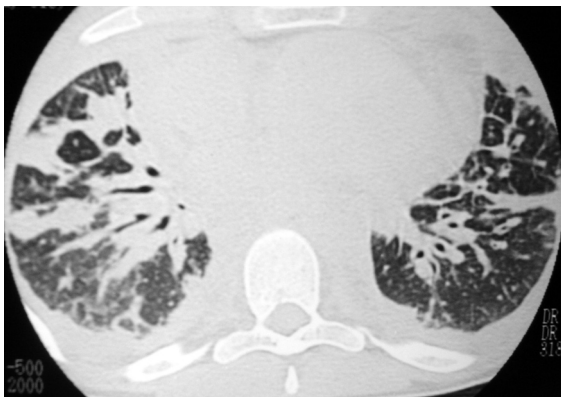


Figura 2 - Corte de tomografia computadorizada ao nível dos lobos inferiores mostra espessamento difuso do interstício central dos pulmões, de septos interlobulares e do interstício subpleural. Algumas opacidades irregulares e periféricas, contíguas ao espessamento do interstício central também são observadas.

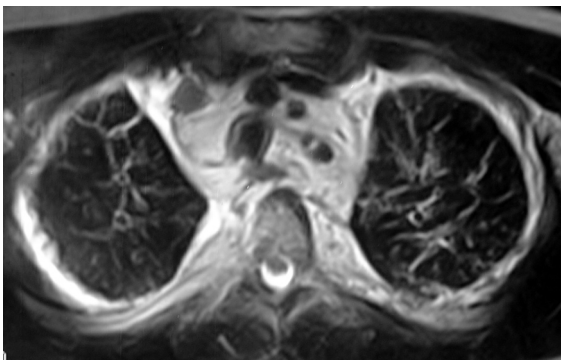


Figura 3 - Corte de ressonância magnética obtido no plano axial ponderado em T2 mostra espessamento do interstício central e periférico, principalmente subpleural. Nota-se ainda tecido hiperintenso envolvendo de modo difuso as estruturas mediastinais.

e gordura submesoteliais à custa de proliferação de células alongadas, que se arranjam em feixes, caracterizadas como fibroblastos e células musculares lisas, levando à tração e ectasia de vasos linfáticos. Estudo imunohistoquímico mostrou positividade para antígenos desmina, actina muscular, actina muscular lisa e vimentina, sendo negativo para receptores de estrógeno e progesterona. O achado foi compatível com linfangiomatose pulmonar.

A paciente evoluiu com piora do quadro clínico e padrão gasométrico. No 67º dia de internamento foi iniciado interferon-alfa 2a, na dose de 4,5 milhões

de unidades sc ao dia, sem melhora do quadro. A paciente foi a óbito após 18 dias do início do tratamento com interferon.

Discussão

A linfangiomatose é uma afecção rara do sistema linfático e afeta, principalmente, indivíduos abaixo dos 20 anos.^(3,6) Comumente cursa com envolvimento torácico, porém órgãos como ossos, baço e fígado também podem ser acometidos. Por definição, quando há envolvimento de vários tecidos, chamamos a doença de linfangiomatose difusa e, quando as alterações se restringem ao tórax, podemos denominá-la linfangiomatose pulmonar difusa. A linfangiomatose difusa é mais comum, pois há acometimento ósseo concomitante em até 75% dos casos.⁽¹⁾

Sua origem permanece controversa. Acredita-se que seja causada por anormalidades no desenvolvimento dos canais linfáticos.^(1,7) O aspecto proliferativo dos vasos pode sugerir etiologia neoplásica e a desorganização estrutural, presente em algumas amostras, aponta para origem hamartomatosa.⁽⁶⁾

Alguns autores⁽¹⁾ dividem as doenças do sistema linfático torácico, de acordo com suas características clínicas e patológicas, em linfangioma, linfangiectasia, síndrome da displasia linfática e linfangiomatose. Os linfangiomas se caracterizam por proliferação benigna focal de canais linfáticos dilatados alinhados pelo endotélio e cistos de tecido conjuntivo, formando uma massa mediastinal. Na linfangiectasia, por sua vez, há dilatação, sem proliferação dos linfáticos. A síndrome da displasia linfática apresenta-se com pleurite crônica, fibrose e dilatação linfática. A linfangiomatose, portanto, diferencia-se das outras por apresentar proliferação, anastomoses complexas e, secundariamente, dilatação dos vasos linfáticos.^(1,2,8,9) No tórax, o processo se desenvolve ao longo das vias de drenagem linfática, nas regiões subpleural, paraseptal, perivascular e peribrônquicas. Os vasos podem conter, em seu interior, material acelular, eosinofílico e proteináceo, envolto por feixes de fibras colágenas e células musculares lisas. À imunohistoquímica, há positividade para os antígenos vimentina, actina, desmina e para o antígeno relacionado ao fator VIII, com negatividade para o receptor de estrógeno, como mostrado no caso B.^(2,10) O parênquima pulmonar adjacente encontra-se preservado, embora tenham

sido descritos macrófagos com hemossiderina e a gordura mediastinal pode estar difusamente infiltrada.^(2,4,7)

Outros autores⁽²⁾ apontam, como possíveis fontes de confusão diagnóstica na linfangiomatose pulmonar difusa, além do linfangioma e da linfangiectasia, hemangiomas, sarcoma de Kaposi, hemangioma kaposiforme e linfangioleiomiomatose.

Os pacientes com linfangiomatose, seja ela difusa ou restrita ao tórax, geralmente possuem sintomas desde a infância⁽²⁾ e que variam com os órgãos acometidos, como a paciente A. Podem apresentar dispnéia e sibilos^(1-4,7) e ser erroneamente diagnosticados como portadores de asma brônquica.^(1,3,7) Alguns, inclusive, respondem à terapia com broncodilatadores.⁽²⁾ Derrames quilosos são comuns e quiloptise, hemoptise, quilopericárdio, ascite quilosa, enteropatia perdedora de proteínas, linfedema periférico, linfopenia e coagulação intravascular disseminada podem fazer parte do quadro clínico.^(1,4) A coexistência de lesões ósseas líticas e quilotórax favorece o diagnóstico.⁽³⁾

A radiografia de tórax demonstra infiltrado intersticial bilateral, associado a derrames pericárdico e/ou pleural. À TCAR de tórax, há espessamento dos septos interlobulares e feixes broncovasculares, com infiltração da gordura mediastinal e região peri-hilar, a maioria com áreas de vidro fosco, devido a pequenas hemorragias alveolares.⁽⁷⁾ A fibrobroncoscopia, geralmente inconclusiva, pode evidenciar vesículas de paredes finas, com secreção leitosa à compressão, ao longo da árvore brônquica.⁽⁴⁾ Encontramos apenas um relato na literatura de tal padrão, que também foi observado, em nossa casuística, na paciente B. A linfangiografia demonstra os locais e a extensão da doença⁽⁹⁾; no entanto, praticamente não é mais realizada devido aos riscos inerentes ao método. A espirometria tem padrão restritivo, obstrutivo ou misto.^(1,2,7) A paciente A, apesar da prova de função pulmonar sem alterações, apresentava distúrbio difusional. Não encontramos mais dados sobre este tipo de apresentação na literatura. A biópsia das lesões, com estudo histológico e imunohistoquímico, viabiliza o diagnóstico definitivo.

A doença é progressiva e o prognóstico, em geral, ruim.^(1,6,9) A evolução tende a ser lenta, com acúmulos quilosos recorrentes e compressão mediastinal. A principal causa de morte é a falência respiratória secundária a infecções ou acúmulo de líquido quiloso.^(3,4,6)

Não está definido qual o melhor tratamento. A cirurgia torácica tem utilidade em doença localizada.^(3,7,9,11) Em caso de coagulação intravascular disseminada e envolvimento esplênico, esplenectomia e embolização já foram descritas.⁽⁸⁾ Quilotórax recorrente pode ser tratado com drenagem e pleurodese.⁽³⁾ Há relatos do uso de radioterapia,⁽¹¹⁾ corticosteróides, somatostatina, tamoxifeno, vincristina e interferon-alfa 2a e 2b.^(3,5) A maior parte destes tratamentos mostraram-se apenas paliativos.

Em nossos pacientes, optamos pelo uso do interferon-alfa 2a, subcutâneo, diariamente. A linfangiomatose é, provavelmente, uma doença proliferativa e o interferon, uma citocina que funciona como fator regulador do crescimento e diferenciação celular.⁽⁵⁾ Já se mostrou efetivo no tratamento dos hemangiomas da infância⁽¹²⁾ e há relatos de sucesso terapêutico com seu uso na linfangiomatose,^(5,13) com melhora dos parâmetros clínicos, espirométricos e radiológicos. Em estágios iniciais, pode prevenir a progressão da doença e melhorar o prognóstico dos pacientes. Os resultados, entretanto, não são os mesmos em fases avançadas.⁽⁵⁾

Referências

- Faul JL, Berry GJ, Colby TV, Ruoss SJ, Walter MB, Rosen GD, et al. Thoracic lymphangiomas, lymphangiectasis, lymphangiomatosis and lymphatic dysplasia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3 pt 1):1037-46.
- Tazelaar HD, Keer D, Yousem AS, Saldana MJ, Langston C, Colby TV. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis. *Hum Pathol.* 1993;24(12):1313-22.
- Tran D, Fallat ME, Buchino JJ. Lymphangiomatosis: a case report. *South Med J.* 2005;98(6):669-71.
- El Hajj L, Mazières J, Rouquette I, Mittaine M, Bolduc JP, Didier A, et al. Diagnostic value of bronchoscopy, CT and transbronchial biopsies in diffuse pulmonary lymphangiomatosis: case report and review of the literature. *Clin Radiol.* 2005;60(8):921-5.
- Laverdière C, David M, Dubois J, Russo P, Hershon L, Lapierre JG. Improvement of disseminated lymphangiomatosis with recombinant interferon therapy. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29(4):321-4.
- Takahashi K, Takahashi H, Maeda K, Homma S, Uekusa T, Dambara T, et al. An adult case of lymphangiomatosis of the mediastinum, pulmonary interstitium and retroperitoneum complicated by chronic disseminated intravascular coagulation. *Eur Respir J.* 1995;8(10):1799-802.
- Rebollo MG, Olivera MJ, Moreno R, Almonacid C, Velasco M, Nieto S, et al. Linfangiomatosis pulmonar difusa. *Rev Patol Resp.* 2004;7(1):29-31.
- Patton DF, Kaye R, Dickman P, Blatt J. Partial splenic embolization for treatment of disseminated intravascular

- coagulation in lymphangiomatosis. *J Pediatr.* 1998;132(6):1057-60.
9. Higgins JN, Shah AR, Dicks-Mireaux CF, Conry BG. Case report: Computed tomography of generalized lymphangiomatosis and chylothorax. *Br J Radiol.* 1993;66(792):1189-92.
10. Margraf LR. Thoracic lymphangiomatosis. *Pediatr Pathol Lab Med.* 1996;16(1):155-60.
11. Casero EJB, Poce RM, Sánchez RA, Avecilla AFR, Doménech AB, Bermúdez JLF. Diffuse Thoracic lymphangiomatosis: Diagnosis and treatment. *Arch Bronconeumol.* 2004;40(12):599-601.
12. White CW, Wolf SJ, Korones DN, Sondheimer HM, Tosi MF, Yu A. Treatment of childhood angiomatous diseases with recombinant interferon alfa-2a. *J Pediatr.* 1991;118(1):59-66.
13. Reinhardt MA, Nelson SC, Sencer SF, Bostrom BC, Kurachek SC, Nesbit ME. Treatment of childhood lymphangiomas with interferon-alfa. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997;19(3):232-6.