

Clinical Case

António Santos Costa¹
Rafael Noya¹
Teresa Campos Calvo²
R. Severo³
Abel Afonso⁴

Linfangioleiomiomatose: A propósito de um caso clínico

Lymphangioleiomyomatosis: A case report

Recebido para publicação/received for publication: 05.09.16
Aceite para publicação/accepted for publication: 05.10.28

Resumo

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença rara, de etiologia não esclarecida, que afecta mulheres, principalmente em idade reprodutiva. É caracterizada pela proliferação não neoplásica de células musculares lisas que ao longo do tempo podem obstruir as vias aéreas, vasos sanguíneos e linfáticos.

Os AA descrevem um caso de LAM e a sua evolução ao longo de nove anos. Este caso clínico apresenta algumas particularidades, nomeadamente

Abstract

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare disease of unknown etiology affecting woman, primarily in their reproductive years. It is characterized by non-neoplastic proliferation of atypical smooth muscle cells that may lead to airway, lymphatic and blood vessel obstruction over time.

A nine-year followed-up case of LAM is described, which presents with some unusual details as worsening haemoptysis in the setting of pregnancy and absence of cough or pneumothorax along the

¹ Interno Complementar de Pneumologia do Centro Hospitalar de Vila Real / Peso da Régua.

² Assistente Hospitalar Graduada de Pneumologia do Centro Hospitalar de Vila Real / Peso da Régua.

³ Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia / Obstetrícia do Centro Hospitalar de Vila Real / Peso da Régua.

⁴ Director do Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar de Vila Real / Peso da Régua.

Correspondência: António Santos Costa. Exames Especiais de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Real / Peso da Régua.
Av. da Noruega, 5000 – Vila Real
Amsantoscosta@gmail.com

o agravamento de hemoptises no contexto de uma gravidez e a evolução sem tosse nem episódios de pneumotórax. A terapêutica hormonal não pareceu influenciar as hemoptises nem a deterioração gradual da função pulmonar. Os autores procedem a uma revisão da literatura a propósito deste caso clínico.

Rev Port Pneumol 2005; XI (6): 573-585

Palavras-chave: Linfangioleiomiomatose, hemoptises, gravidez.

course of the disease. Neither haemoptysis nor gradual pulmonary function deterioration seemed to be influenced by hormone therapy. A brief review of the disease is then presented.

Rev Port Pneumol 2005; XI (6): 573-585

Key-words: Lymphangioleiomyomatosis, haemoptysis, pregnancy.

A LAM é uma doença multissistémica (...). As alterações pulmonares surgem pela proliferação de células atípicas de linhagem muscular lisa em torno das estruturas pulmonares

Introdução

A linfangioleiomiomatose pulmonar (LAM) tem prevalência de cerca de 1/1 000 000 na Grã-Bretanha¹, França² e Estados Unidos³. Existem aproximadamente 300 casos publicados, com uma incidência mundial estimada em 100 novos casos por ano³.

A LAM é uma doença multissistémica que frequentemente envolve outros órgãos para além do pulmão, como o rim, gânglios linfáticos retroperitoneais, fígado, útero e pâncreas. As alterações pulmonares surgem pela proliferação de células atípicas de linhagem muscular lisa em torno das estruturas pulmonares. Ao nível dos brônquios, esta proliferação leva à diminuição do lúmen brônquico e aprisionamento aéreo, o que explica, parcialmente, o aparecimento dos quistos pulmonares. Contudo, apesar de o estreita-

mento do lúmen brônquico gerar obstrução ao fluxo aéreo, Sobonya *et al*⁴, através de análises morfométricas, demonstraram que a perda do suporte alveolar decorrente da destruição da matriz extracelular parece contribuir directamente para o colapso e tortuosidade das vias aéreas adjacentes. Este processo parece ser o principal responsável pela progressiva transformação quística do pulmão e obstrução ao fluxo aéreo. A proliferação muscular que envolve as veias pode levar a bloqueio do fluxo venoso e hipertensão arterial pulmonar retrógrada e, conseqüentemente, pode causar hemorragia pulmonar, com hemossiderose pulmonar e por vezes hemoptises⁵. O envolvimento dos linfáticos e o desenvolvimento de linfangioleiomiomas nos gânglios linfáticos do mediastino explica o aparecimento de quilotórax.

O estudo microscópico das lesões revela que a arquitectura pulmonar é progressivamente alterada pela proliferação das células atípicas de linhagem muscular lisa em torno das formações bronquiolares, vasculares e linfáticas. Vários marcadores imuno-histoquímicos têm sido utilizados no diagnóstico e avaliação da fisiopatologia das lesões linfangiomatosas, porém até ao momento não se encontrou nenhuma proteína com sensibilidade e especificidade significativa que pudesse definir o diagnóstico da doença. De entre os marcadores tecidulares, o mais utilizado na pesquisa imuno-histoquímica da LAM é o anticorpo monoclonal HMB45, inicialmente utilizado contra um extracto de células de melanoma⁶. No estudo da LAM, esse anticorpo geralmente encontra-se positivo nas células de aspecto epitelióide, que apresentam menor actividade mitótica e que se situam mais próximas da via aérea (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 (a-SMA), fortemente positiva no citoplasma das células em áreas de proliferação celular. É utilizada como marcador da proliferação muscular lisa ectópica no pulmão. Estudos imuno-histoquímicos de Colley et al⁷ demonstraram que os núcleos das células musculares lisas na LAM marcavam fortemente com anticorpos anti-estrogénio e antiprogesterona, facto que não acontece nas células musculares lisas normais.

A LAM atinge basicamente mulheres em período reprodutivo. Numa série de 50 pacientes na Grã-Bretanha, Johnson e

Tattersfield¹ encontraram uma média de idade de 35 anos para o início dos sintomas. Existem, no entanto, descrições em crianças⁸, mulheres no período pós-menopausa e dois casos em homens^{9, 10}. Geralmente, o diagnóstico é feito entre a terceira e a quarta décadas de vida, porém os primeiros sintomas podem anteceder o diagnóstico de meses a vários anos. Na série de 32 pacientes descrita por Taylor et al o diagnóstico foi feito, em média, 44 meses após o início dos sintomas.¹¹

A dispneia de esforço, com carácter insidioso, é o sintoma mais referido e está presente na grande maioria dos doentes com LAM. No entanto, Johnson e Tattersfield¹ constataram, na sua série, que o pneumotórax foi a manifestação clínica mais prevalente (19 dos 50 descritos), seguido pela dispneia. A tosse seca estava presente em duas, o quilotórax e dor torácica em três mulheres. Achados menos frequentemente descritos são hemoptise, quiloptise, ascite quilosa, derrame pericárdico, pneumoperitoneu, abdómen agudo e linfedema. A auscultação pulmonar pode ser normal ou revelar roncospersos e crepitações nas bases^{11,12,13}. O hipocratismo digital é raro nesta situação. Na série de 50 pacientes do Reino Unido foram encontrados 6 casos com angiomiolipoma renal¹. Este tumor também pode ser encontrado nas pacientes com esclerose tuberosa, constituindo, juntamente com as alterações da tomografia de tórax, um forte indício para o diagnóstico. Este tumor é de crescimento lento e silencioso, porém pode manifestar-se por lombalgia, hematúria e massa palpável no flanco. O diagnóstico diferencial com outros tumores renais nem sempre é fácil, sendo o

A arquitectura pulmonar é progressivamente alterada pela proliferação das células atípicas de linhagem muscular lisa

A LAM atinge basicamente mulheres em período reprodutivo

Não é claro se as alterações hormonais da gestação desencadeiam a progressão e deterioração do quadro pulmonar, ou se simplesmente os sintomas se tornam mais nítidos e intensos pelas mudanças ventilatórias e hemodinâmicas próprias da gravidez

Existem descrições que relacionam o consumo de estrogénios e o agravamento ou aparecimento de sintomas associados à LAM

hiperplasia o seu principal diagnóstico diferencial. Devido à possibilidade de crescimento, invasão local e compressão de estruturas abdominais, a ressecção parcial ou total do rim pode tornar-se necessária. Caso tal não se verifique, e uma vez que a massa pode recidivar, a atitude conservadora é a mais adequada.

Existem descrições na literatura, quer de aparecimento de sintomas quer do agravamento durante a gravidez.¹⁴ Contudo, não é claro se as alterações hormonais da gestação desencadeiam a progressão e deterioração do quadro pulmonar, ou se simplesmente os sintomas se tornam mais nítidos e intensos pelas mudanças ventilatórias e hemodinâmicas próprias da gravidez. Na revisão de Johnson e Tattersfield¹, vinte e oito das cinquenta pacientes haviam engravidado. Vinte e sete levaram a gestação até ao termo, sendo que 7 desenvolveram sintomas durante a gestação ou logo após o parto. Quanto às outras 20, apenas em duas pacientes houve agravamento do quadro durante a gestação. Numa delas a gestação foi interrompida. Na série de Urban², 16 das 69 pacientes tiveram manifestação pulmonar inicial durante a gestação, porém apenas ficou comprovado agravamento clínico pela gravidez em duas pacientes.

Existem descrições que relacionam o consumo de estrogénios e o agravamento ou aparecimento de sintomas associados à LAM^{15,16,17,18}. Este facto também tem sido descrito em mulheres no período pós-menopausa e nas que usam contraceptivos orais. Apesar desta possível associação, um grande inquérito britânico publicado em 1994¹⁹ não encontrou associação entre o uso de contraceptivos orais e a LAM.

Ao contrário da grande maioria das 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 acaba por manter a capacidade pulmonar total (CPT) dentro dos limites de normalidade ou até aumentada. Raramente se verifica padrão restritivo; quando presente, na maioria das vezes é acompanhado de pneumotórax ou quilotórax. A queda da VEF1 e redução da difusão de monóxido de carbono (DLCO) são importantes marcadores da gravidade da doença. Este último ocorre paralelamente ao aumento do volume residual, factos que em grande parte resultam da substituição dos ácinos por quistos. O trabalho publicado por Kitaichi *et al*² correlacionou as alterações funcionais com a anatomia patológica e mostrou que a redução da difusão de CO associada ao aumento do volume residual se correlaciona com um *score* anatomopatológico de maior gravidade.

Apesar da telerradiografia de tórax poder auxiliar no diagnóstico, sugerindo lesões quísticas, comprovando pneumotórax ou sugerindo quilotórax, é a tomografia computadorizada, convencional ou de alta resolução, que vai revelar as lesões quísticas difusas por todo o parênquima pulmonar. Os quistos da LAM são geralmente de paredes finas e encontrados na região peribronquiovascular, dispersos difusamente pelo pulmão. O grande predomínio de lesões quísticas com grandes áreas de parênquima pulmonar afectado é um factor de mau prognóstico. Adeno-

megalias mediastínicas podem estar presentes, porém não são características. A presença de angiomiolipoma renal é sugestiva de LAM, devendo ser pesquisada através da extensão dos cortes tomográficos até ao abdómen.

A possibilidade de esclerose tuberosa (ET), que por apresentar graus diferentes de penetrância genética nem sempre se apresenta na forma clássica, com quadros convulsivos e atraso mental, precisa ser afastada. A ET com envolvimento pulmonar tem um padrão radiológico idêntico ao da LAM, sendo muito difícil a distinção. O diagnóstico diferencial impõe-se com outras doenças quísticas, principalmente a granulomatose de células de Langerhans (histiocitose X), que ao contrário da LAM, preserva os terços pulmonares inferiores e a região costofrénica. A forma adulta da histiocitose X apresenta ainda uma relação estreita com o tabagismo, não encontrada nas pacientes com LAM. Algumas apresentações de enfisema panacinar podem simular formações quísticas, 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 quísticos e fibroleiomiomatosos) também podem cursar com formações quísticas pulmonares em pacientes jovens do sexo feminino e, principalmente, nesses casos, a biópsia pulmonar torna-se quase indispensável para o diagnóstico correcto. Os cuidados iniciais com a LAM podem cursar com a resolução 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, deve ser evitada a realização de pleurodese, sempre que possível. O tratamento dos derrames pleurais quilosos pode ser mais difícil, e apesar da instituição de dietas ricas em triglicérides de cadeia média, muitas vezes é necessária a laqueação cirúrgica do canal torácico.

Partindo da constatação do atingimento quase exclusivo de mulheres em período reprodutivo, a tentativa de tratamentos anti-hormonais é realizada desde as descrições iniciais da doença. Uma vez que as células miofibroblásticas possuem receptores de estrogénio e de progesterona e que estes actuam no desencadeamento do processo proliferativo, o tratamento anti-hormonal tem por base a supressão da secreção de estrogénios. Este efeito tem sido alcançado classicamente com uso de progesterona intramuscular e, mais recentemente, com análogos de hormona libertadora de gonadotrofina (GnRh), a fim de suprimir a secreção de hormona de estimulação folicular (FSH) e hormona luteinizante (LH) e, conseqüentemente, a síntese de estrogénios. A ooforectomia suprime a produção de estrogénio e tem sido usada quando a doença progride apesar da terapêutica hormonal.

Quanto ao uso de progesterona, a primeira descrição data de 1980, por McCarthy et al²⁰, que publicaram o caso de uma doente de 33 anos que obteve melhoria clínica e funcional com a admi-

A tentativa de tratamentos anti-hormonais é realizada desde as descrições iniciais da doença

nistração mensal de 400 mg de medroxi-progesterona. Tattersfield e Johnson¹ mostraram que em 50 doentes, o tratamento empregue não impediu o agravamento funcional e clínico, porém as doentes submetidas ao tratamento com progesterona tiveram uma redução na velocidade de queda do VEF1, que em média foi de 118 ml/ano. Taylor *et al*¹¹ mostraram que de 19 doentes 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 é de 400 mg a 1600 mg intramuscular ao mês, ou de 10 mg a 60 mg via oral ao dia, durante pelo menos um ano. Se se verificar uma melhoria clínica ou imagiológica/funcional, o regime terapêutico poderá ser reduzido para 200 mg IM duas vezes por mês. Anticoncepcionais que possuam estrogénio devem ser retirados do tratamento destas doentes²¹.

O uso de análogos hormonais é mais recente, e em 1991 Rossi *et al*²² descreveram o caso de uma doente que cursou com estabilização clínica 19 meses com uso de goserelina subcutânea (análogo agonista parcial de GnRh). A partir de então vários casos têm sido publicados corroborando e contrariando os dados positivos do uso de análogos hormonais.

Até ao momento, em grande parte pela raridade da doença, não existem ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos e controlados com placebo, que avaliem a resposta das pacientes com LAM ao tratamento anti-hormonal.

Apesar do tratamento hormonal, a progressiva deterioração da função pulmonar ocorre na maioria das doentes. Sendo

assim, o transplante de pulmão acaba por ser 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. O'Brien *et al*²³ publicou um caso em que houve recidiva no pulmão transplantado de um dador do sexo masculino. De um modo geral, a doença progride de uma forma lenta, levando eventualmente à falência respiratória e à morte, mas o tempo que decorre até lá é variável, como mostram os estudos. No estudo de Taylor *et al* 25 de 32 (78%) dos doentes estavam vivos 8,5 anos após o início dos sintomas. No estudo de Kitaichi *et al* só 10 de 26 doentes (38%) estavam vivos após 8,5 anos. Numa série mais antiga, a de Corrin *et al*, a morte ocorreu entre 1 e 10 anos (apenas 1 doente sobreviveu após 17 anos)

Caso clínico

LMCC, sexo feminino, caucasiana, casada, actualmente com 40 anos de idade. Natural de Vila Real, onde trabalhou como controladora de qualidade numa fábrica têxtil até aos 35 anos, actualmente é esteticista. Não fumadora e sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes.

Aparentemente saudável até inícios de 1996 (com 31 anos), medicada apenas com contraceptivo oral composto por etinilestradiol e etonogestrel, altura em que notou aparecimento de hemoptises após as relações sexuais, não tendo valorizado. Só em Junho de 1997, grávida de 6 semanas,

Não existem ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos e controlados com placebo, que avaliem a resposta das pacientes com LAM ao tratamento anti-hormonal

foi referenciada pela obstetra para a consulta de pneumologia devido às hemoptises, que apenas se manifestavam nas situações referidas, embora nos últimos tempos com maior frequência.

Ao exame objectivo encontrámos uma doente com um bom estado geral, eupneica em repouso, estável hemodinamicamente, apirética, pele e mucosas coradas e hidratadas, sem icterícia ou cianose. Ausência de adenomegalias. Sem hipocratismo digital. Tórax simétrico, sem ruídos adventícios à auscultação pulmonar (sem crepitações) e auscultação cardíaca sem alterações. Abdómen e membros sem alterações. Exame neurológico normal.

Destacam-se os seguintes exames auxiliares:

- Hemograma e bioquímica sem alterações.
- GSA do sangue arterial (30-3-98): pH-7,37; Pa O₂-101, Pa CO₂- 38,2, HCO₃- 21,9, Sat O₂ - 97,4 %
- Estudo funcional respiratório (10-11-98): síndrome obstrutiva ligeira, com obstrução das pequenas vias e diminuição da difusão de monóxido de carbono (FEV₁ - 87%; FVC - 102%; CPT 99%; DLCO - 69% dos valores teóricos).
- Telerradiografia de tórax de 1997 - evidência de hiperinsuflação. Opacidades do tipo retículo-nodular difuso nas bases (Fig 1).
- TAC toraco-abdominal (1998) - padrão intersticial, envolvendo predominantemente o andar médio e inferior de ambos os campos pulmonares (no entanto nenhuma zona pulmonar é poupada). Espessamento dos septos interlobu-

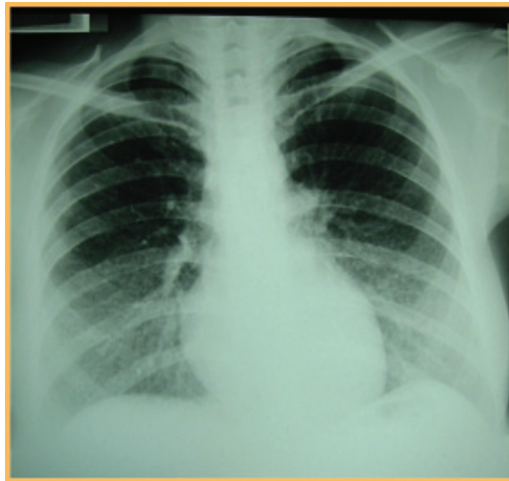


Fig. 1 - Telerradiografia de tórax inicial (1997). Infiltrado retículo-nodular nas bases.

lares. Destaca-se a presença de múltiplos espaços quísticos de reduzidas dimensões, paredes finas, de formas arredondadas regulares e com conteúdo gasoso. Sem imagens de derrame pleural ou pneumotórax (Fig 2).

Após parto eutócico, foi submetida a biópsia pulmonar. A observação do tecido pulmonar mostrou proliferação intersticial maciça e desordenada de células musculares lisas, identificadas pelo marcador HHF35 (Fig. 3), quer nas paredes alveolares quer em torno dos vasos sanguíneos, linfáticos e bronquíolos, distorcendo os espaços aéreos, por vezes colapsando-os (Fig. 4). A positividade focal com o anticorpo monoclonal HMB45 permitiu chegar ao diagnóstico final de LAM (Fig. 5). Verificámos a presença de receptores de progesterona (Fig. 6).

Relativamente à terapêutica, a doente foi submetida ao análogo da hormona libertadora de gonadotrofina (triptorelina)

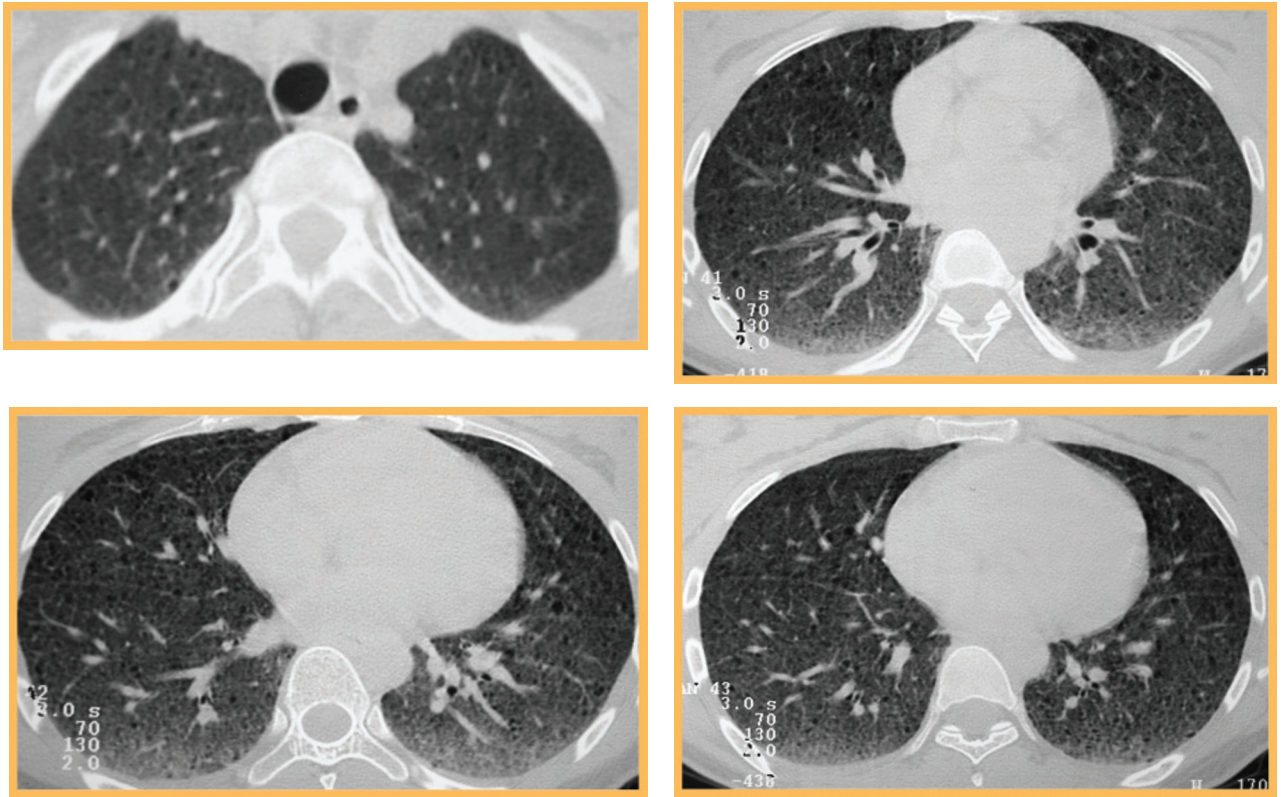


Fig 2 – TAC torácico inicial (1998).

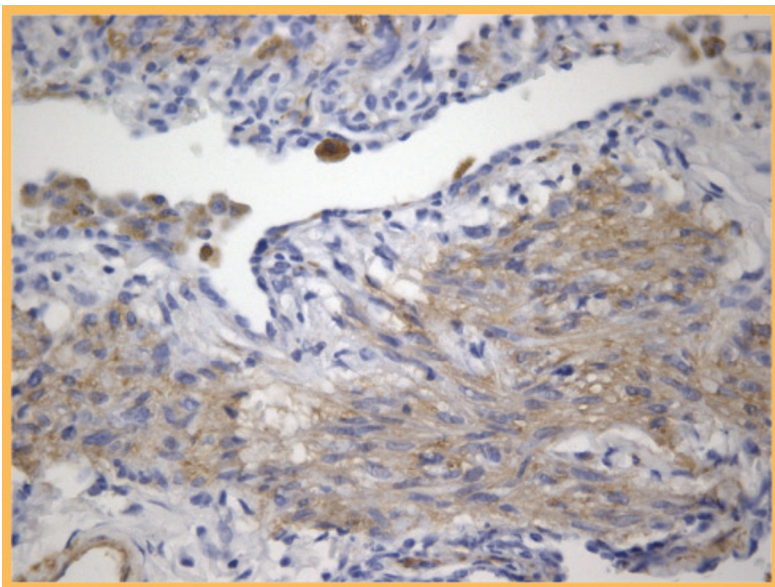


Fig 3 – Biópsia pulmonar. Positividade para HHF35 (200x).

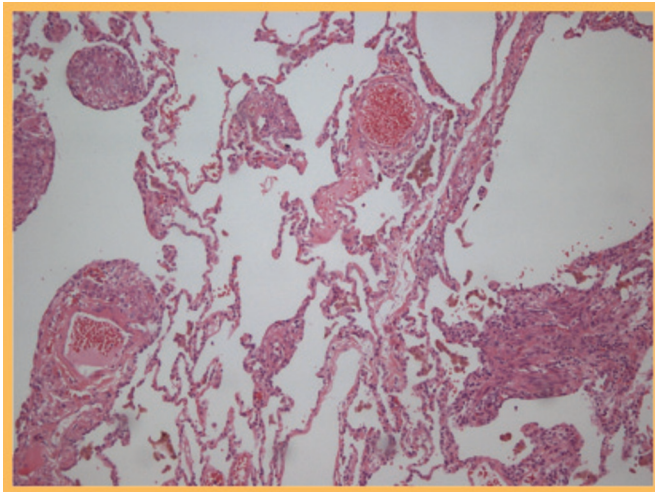


Fig 4 – Biópsia pulmonar. Coloração HE (50x).

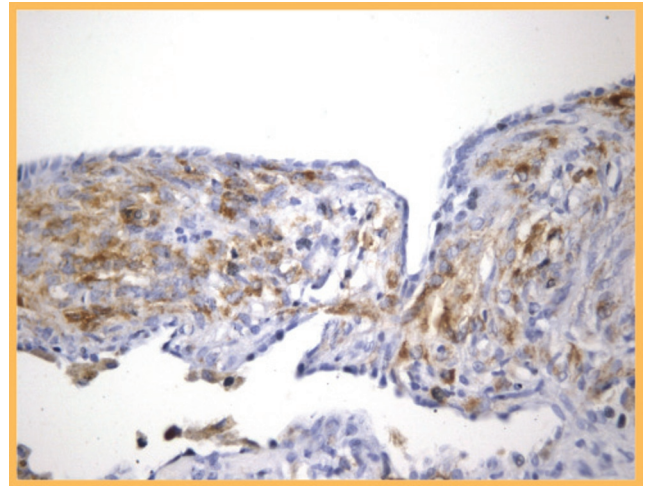


Fig 5 – Biópsia pulmonar. Positividade para HMB45 (400x).

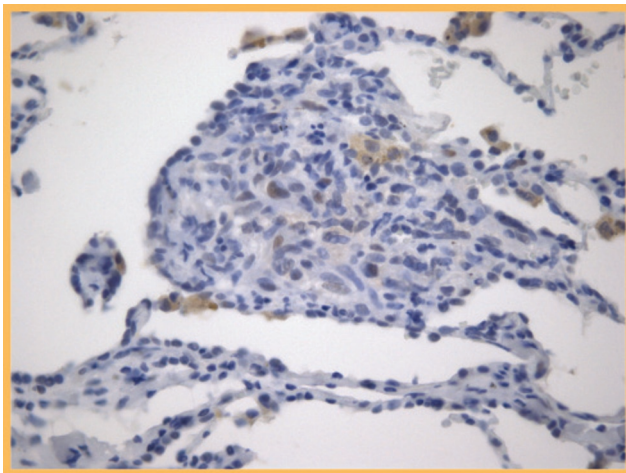


Fig 6 – Biópsia pulmonar. Presença de receptores de progesterona (200x)

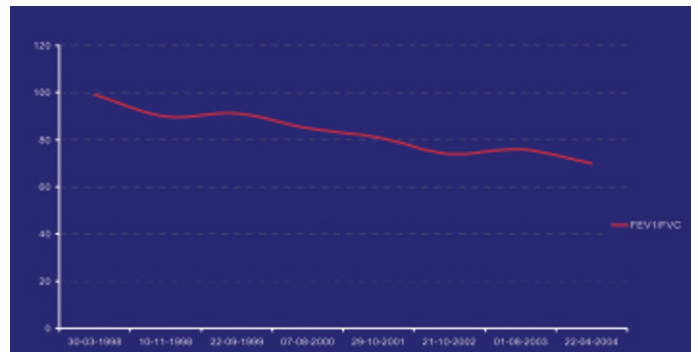


Fig 7 – Evolução ao longo de nove anos da relação FEV1/FVC

mensalmente durante 6 meses em 1998 e em 2000. Dada a evolução não ter sido favorável, em 2001 e 2003 tentou-se a medroxiprogesterona (IM) durante 12 meses cada ciclo.

Nos nove anos de *follow-up*, a doente mantém hemoptises após as relações sexuais e a

partir de 2001 iniciou dispneia de esforço, sem outra sintomatologia relacionável com a LAM. Ao longo deste período, a doente tem sido submetida a estudos funcionais respiratórios frequentes. Verificámos uma redução gradual da relação entre o volume expiratório forçado num

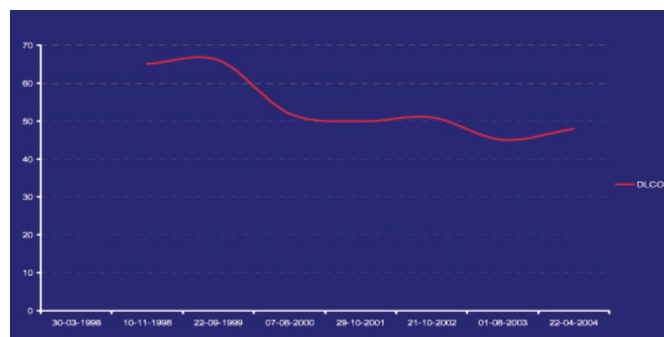
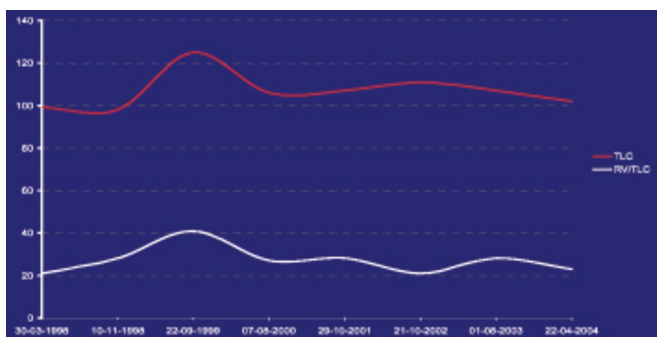


Fig 8 – Evolução ao longo de nove anos da capacidade pulmonar total e da relação entre o volume residual e capacidade pulmonar total.

Fig 9 – Evolução ao longo de nove anos da capacidade de difusão do monóxido de carbono.

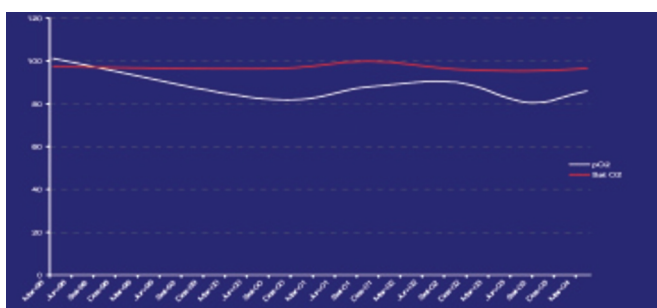


Fig 10 – Evolução ao longo de nove anos da pressão parcial de O₂ no sangue arterial.

segundo e a capacidade vital forçada (FEV1/FVC) (Fig. 7). No período de 1998 a 2004 verificou-se uma queda de 760 ml no valor do FEV1, o que resulta numa diminuição aproximada de 126,7 ml/ano. A capacidade pulmonar total e a relação RV/TLC têm-se mantido dentro de valores praticamente normais (Fig 8). Verificou-se uma diminuição gradual da capacidade de difusão do monóxido de carbono (Fig. 9). A pressão parcial e a saturação do oxigénio têm oscilado dentro dos valores normais (Fig. 10). Constatámos uma evolução imagiológica no sentido de um aumento e de uma con-

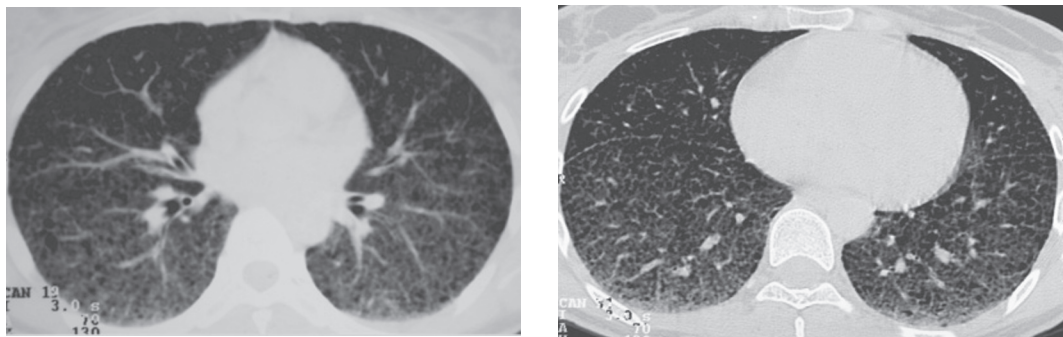
fluência dos quistos, provocando assim uma alteração da sua forma (Fig. 11).

Discussão

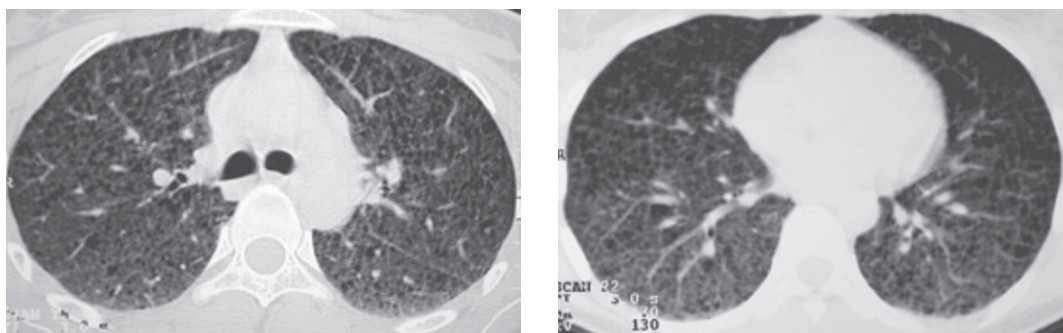
O diagnóstico da LAM passa necessariamente pela correlação clínico-radiológica. Este caso concreto apresenta algumas particularidades em termos clínicos: o sintoma inaugural foi a hemoptise, que está descrita como sendo rara, nunca surgiu pneumotórax nem apresentou tosse seca, e só após seis anos de evolução é que iniciou dispneia de esforços. Como é sabido, é a presença de dispneia e tosse seca, em mulheres jovens no período reprodutivo, associadas a história de pneumotórax espontâneo, que deve levantar a suspeita de LAM.

A doente admite um agravamento da sintomatologia durante a gravidez, contudo não possuímos dados funcionais referentes ao período anterior, daí não podermos afirmar um agravamento da função respiratória. Na altura do diagnóstico a doente já possuía uma síndrome obstrutiva, no entanto a LAM também pode cursar com síndrome restritiva ou ambas.

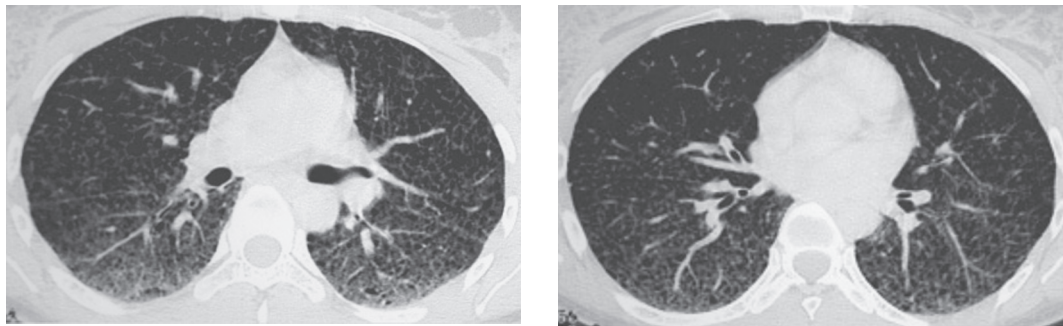
TAC 1999



TAC 2000



TAC 2001



TAC 2002

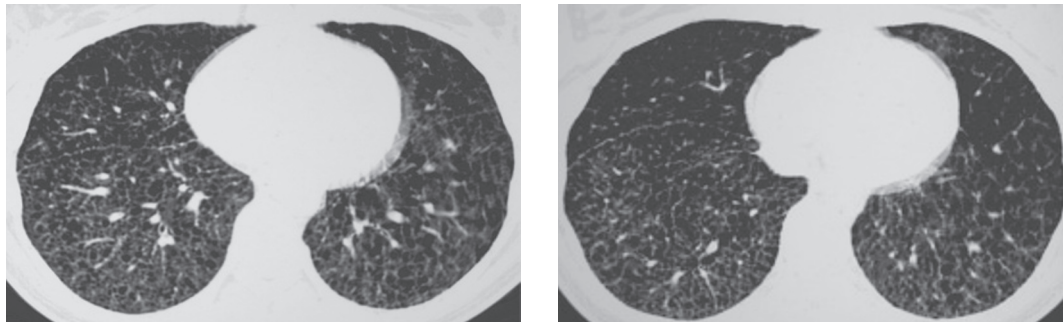
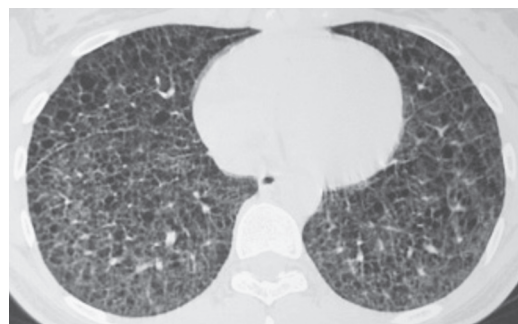
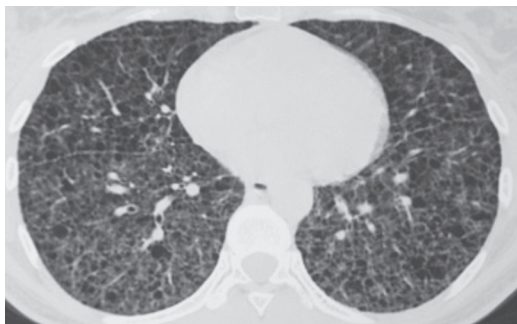


Fig 11 – Evolução imagiológica (Continua).

TAC 2003



TAC 2004

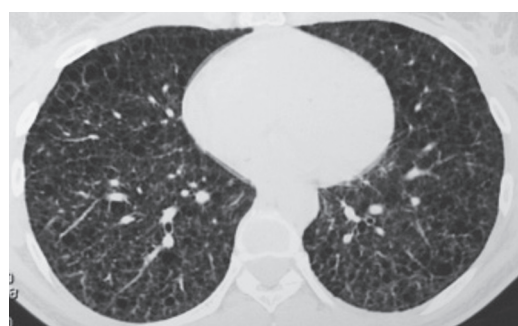
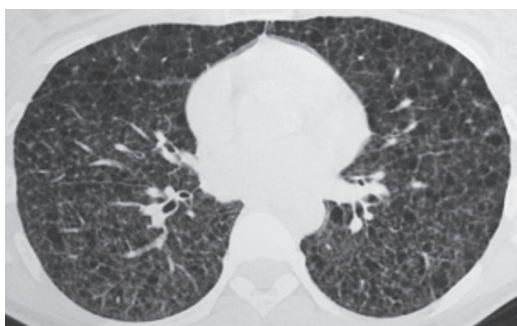


Fig 11 (Continuação) – Evolução imagiológica.

A LAM é uma das poucas doenças intersticiais que cursam com aumento do volume pulmonar

A TAC de alta resolução apresenta uma excelente correlação com a gravidade da doença e com o grau de comprometimento funcional

Histologicamente, Kitaichi *et al* descreveram dois tipos de lesão pulmonar: predominantemente quística e predominantemente muscular, tendo os indivíduos com o tipo quístico tendência a pior prognóstico 2 a 5 anos depois da biópsia. Atendendo ao padrão histológico/imagiológico da nossa doente, propomos classificá-la como predominantemente muscular, o que está de acordo com a sua evolução.

A redução gradual da FEV1/FVC verificada nesta doente é um sinal de mau prognóstico se tomarmos em conta as conclusões de Kitaichi *et al* que provou que a redução da relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo/capa-

cidade vital forçada (FEV1/FVC) foi um factor de mau prognóstico 2 anos após a primeira observação¹². Corrin *et al* provaram que o aumento da capacidade pulmonar total se correlaciona com um pior prognóstico²⁴. Nesta doente, este parâmetro tem mantido valores normais ao longo destes nove anos.

Em relação à radiografia do tórax, este caso vem confirmar que a LAM é uma das poucas doenças intersticiais que cursam com aumento do volume pulmonar. Os achados tomográficos são bastante característicos, demonstrando múltiplos quilos de paredes finas dispersos por todo o parênquima pulmonar, que se tem alterado ao longo do tempo no sentido de um

aumento quer do tamanho quer do número. A TAC de alta resolução apresenta uma excelente correlação com a gravidade da doença e com o grau de comprometimento funcional pulmonar, estando a correlação com a difusão do monóxido de carbono descrita como a mais fidedigna.

Apesar dos nove anos de evolução, não se registou pneumotórax nem derrame pleural. Uma chamada de atenção, também, para a ausência de angioliopoma renal, descrito em aproximadamente metade das doentes.

Verificámos a presença de receptores de progesterona na amostra. Embora a presença ou ausência de positividade para os receptores de progesterona ou estrogénios não pareça afectar a resposta clínica à manipulação hormonal², e não exista qualquer tratamento eficaz, o uso de fármacos anti-hormonais tem, em algumas séries, retardado a progressão da perda funcional e prolongado a sobrevida das doentes. Atendendo à evolução no sentido da deterioração imagiológica e funcional e ao facto de não haver modificação significativa nos períodos em que esteve submetida a terapêutica hormonal, parece-nos razoável concluir que neste caso o tratamento hormonal não influenciou a evolução natural da doença. A queda dos valores do FEV1 (126,7 ml/ano) foram superiores aos 118 ml/ano sugeridos por Johnson para as doentes submetidas a tratamento hormonal.

Bibliografia

1. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000;55:1052-7.
2. Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis – a study of 69 patients. *Medicine* 1999;78:321-27.
3. Kelly J, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Am J Med Sci* 2001;321:17-25.
4. Sobonya RE, Quan SF, Fleishman JS. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: quantitative analysis of lesions producing airflow limitation. *Hum Pathol* 1985;16:1122-8.
5. 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.
6. 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.
7. Colley MH, Geppert E, Franklin WA. Immunohistochemical detection of steroid receptors in a pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Hum Pathol* 1997;28:1071-8.
8. Nussbaun E, Grancy P, Finklestein J. Early onset of childhood pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Clin Pediatr* 1998;27:279-84.
9. 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 Resp J* 1994; 7:1013-6.
10. 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.
11. Taylor JR, Ryu J, Colby T, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990;323:1254-60.
12. 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.
13. 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.

14. Kreisman H, Robitaille Y, Dionne GP, Palayew MJ. Lymphangioliomyomatosis syndrome with hyperparathyroidism: a case report. *Cancer* 1978; 42:364-72.
15. Yockey CC, Riepe RE, Ryan K. Pulmonary lymphangioliomyomatosis complicated by pregnancy. *Kans Med* 1986; 87:277-8, 293.
16. Eliasson AI, Phillips YY, Tenholder MF. Treatment of lymphangioliomyomatosis: a meta-analysis. *Chest* 1989;96:1352-5.
17. Urban T, Kuttan F, Gompel A, Marsac J, Lacronique J. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: follow-up and long term outcome with antiestrogen therapy: a report of eight cases. *Chest* 1992;102:472-6.
18. Shen A, Iseman MD, Waldron JA, King TE. Exacerbation of pulmonary lymphangioliomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987;91:782-5.
19. Wahedna I, Cooper S, Williams J, Paterson IC, Britton JR, Tattersfield AE. Relation of pulmonary lymphangioliomyomatosis to use of oral contraceptive pill and fertility in the UK: a national case control study. *Thorax* 1994;49:910-4.
20. McCarthy KS Jr, Mossler JA, McLelland R, Sieker HO. Pulmonary lymphangioliomyomatosis responsive to progesterone. *N Engl J Med* 1980;303:1461-5.
21. Zanella A, Toppan P, Nitti D, Lise M. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a case report in postmenopausal women treated with pleurodesis and progesterone (medroxyprogesterone acetate). *Tumori* 1996;82:96-8.
22. 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 lymphangioliomyomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:174-6.
23. O'Brien JD, Luin JH, Parosa JF, Deyoung BR, Wick MR, Trulock P. Lymphangioliomyomatosis recurrence in the allograft after single-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:2033-6.
24. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary, lymphangioliomyomatosis: a review. *Am J Pathol* 1975;79:348-67.
25. Medeiros Jr P, Carvalho C. Lymphangioliomyomatose pulmonar. *J Bras Pneumol* 2004; 30(1) 66-77.
26. 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.
27. Smolarek TA, Wessner LL, McCormack Fx, Mylet JC, Menon AG, Henske EP. Evidence that lymphangioliomyomatosis is caused by TSC 2 mutations: chromosome 16 p 13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangioliomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998;62:810-15.