

## CASO CLÍNICO

# Linfangioleiomiomatose pulmonar inicial provável e linfangioleiomioma mediastínico



M. Pontes<sup>a,\*</sup>, C. Barbosa<sup>b</sup>, M.L. Coelho<sup>c</sup> e L. Carvalho<sup>a,d,e</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia FG, Coimbra, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Radiologia, Hospital Infante D. Pedro, EPE, Aveiro, Portugal

<sup>d</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>e</sup> Pólo das Ciências da Saúde – Unidade Central, Instituto de Anatomia Patológica, Coimbra, Portugal

Recebido a 14 de março de 2012; aceite a 18 de junho de 2013

Disponível na Internet a 21 de novembro de 2013

### PALAVRAS-CHAVE

Mediastinal;  
Linfangioleiomioma;  
Linfangioleiomiomatose

**Resumo** Uma mulher de 68 anos foi submetida a uma ressecção de um linfoangioendotelioma mediastinal observado na monitorização de uma lobectomia inferior esquerda devido a bronquiectasia, complicada por quilotorax. Isto levou a uma reavaliação do espécime pulmonar que revelou, além da bronquiectasia inflamatória, nódulos de pequenas células fusiformes no parênquima pulmonar, semelhantes a nódulos pulmonares de tipo meningotelial, mas com positividade imunohistoquímica para actina do músculo liso. A hipótese de desenvolvimento inicial de linfangioleiomiomatose pulmonar é discutida.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

### KEYWORDS

Mediastinal;  
Lymphangioleiomyoma;  
Lymphangioleiomyomatosis

### Probable initial pulmonary lymphangioleiomyomatosis and mediastinal lymphangioleiomyoma

**Abstract** A 68 year old woman was submitted to a mediastinal lymphangioleiomyoma resection found in a follow-up study of lower left lung resection due to bronchiectasis complicated by chylothorax. This led to a reevaluation of the pulmonary specimen that revealed, in addition to inflammatory bronchiectasis, small spindle cell nodules in the lung parenchyma, similar to minute pulmonary meningothelial-like nodules, but with smooth muscle actin immunohistochemical positivity. The possibility of initial pulmonary development of lymphangioleiomyomatosis is discussed.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [manuelpontes1@sapo.pt](mailto:manuelpontes1@sapo.pt) (M. Pontes).

## Introdução

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença rara de etiologia desconhecida, que incide, classicamente, em mulheres na idade reprodutiva e, ocasionalmente, nas pós-menopáusicas, com uma incidência estimada de 1-2,6 /1.000.000 mulheres. Os 2 formas de apresentação mais comuns são a dispneia de esforço e o pneumotórax. Outros sintomas menos comuns incluem hemoptise, tosse não produtiva, quilotórax e ascite quilosa<sup>1</sup>. As alterações microscópicas consistem na proliferação de células musculares lisas imaturas na parede das vias aéreas, vénulas e linfáticos do pulmão, originando diminuição das vias aéreas, obstrução e aprisionamento do ar e, num estágio mais tardio, lesões pulmonares quísticas e quistos contendo líquido linfático. A imagiologia reconhece o padrão, na maior parte das vezes, com alterações atingindo com maior frequência os lobos inferiores. A doença progride insidiosamente até à insuficiência respiratória, sendo o estágio terminal atingido num período que varia de alguns anos a cerca de 3 décadas<sup>1</sup>.

A LAM pertence ao grupo dos PEComas, caracterizados pela presença de 2 tipos celulares: células epitelióides, tipicamente de localização perivascular, e células fusiformes, semelhantes a células do músculo liso, envolvendo o primeiro tipo celular. Há grandes variações no volume dos 2 tipos celulares em cada tumor. Estas células são tipicamente positivas para marcadores melanocíticos (HMB-45, Melan-A, MITF e NKI/C3) e marcadores musculares ( $\alpha$ -SMA e calponina), sendo menos frequente a expressão de desmina. A proteína S100 e as citoqueratinas estão normalmente ausentes. A nível ultraestrutural as células têm glicogénio citoplasmático abundante, pré-melanossomas, filamentos finos com corpos densos ocasionais, hemidesmossomas e junções intercelulares fracas. Os critérios de malignidade listados pela OMS para os PEComas resultam da combinação dos seguintes fatores: crescimento infiltrativo, hiper celularidade marcada, tamanho nuclear aumentado/hipercromasia, atividade mitótica elevada, figuras mitóticas atípicas e necrose de coagulação<sup>2</sup>.

A LAM e o complexo da tuberculose esclerosada (TSC) poderão partilhar uma relação genética comum; a TSC é causada por mutações germinativas nos genes supressores tumorais TSC1 e TSC2, localizados nos cromossomas 9q34 e 16p13, respetivamente, e os tumores ocorrem por perda de heterozigose em um dos genes. O gene TSC2 foi implicado na etiologia da LAM, uma vez que mutação e perda de heterozigose foram demonstradas nas células em proliferação. A patogénese exata da LAM não está ainda definida, mas informação acumulada confirma o papel da mutação somática do gene TSC2, sugerindo uma mutação espontânea numa célula pulmonar previamente normal, predispondo à disfunção da supressão tumoral e proliferação local anormal<sup>1,3</sup>; foi descoberto que quando há uma deficiência nas proteínas hamartina-tuberina, uma ativação anómala do mTOR leva ao crescimento celular descontrolado<sup>4</sup>. A expressão variável dos fatores de crescimento e seus recetores na LAM pode resultar em funções específicas que facilitam as ações fibrogénicas, proliferativas e de regulação da matriz pelas células tumorais<sup>1</sup>.

Uma lesão que também contém células epitelióides<sup>5</sup> ou células fusiformes com núcleo oval a indentado e alongado<sup>6</sup> são os «minute pulmonary meningothelial-like

nodules» (MPMN); estes formam ninhos ou espirais com disposição de tipo «Zellballen», centradas em pequenas veias, com pressuposta função de monitorização do oxigénio como quimiorreceptores, tendo sido reportadas como «quemodectomas pulmonares»<sup>5</sup>. No entanto, não têm grânulos endócrinos e não estão associados aos nervos à avaliação por microscopia eletrónica. Estudos ultraestruturais revelam que estas células são semelhantes às meningoteliais. Têm imunorreatividade forte para o antígeno epitelial de membrana e para vimentina, e são negativos para citoqueratinas, proteína S100, NSE e  $\alpha$ -SMA. Podem conter uma pequena quantidade de hemossiderina, demonstrável por colorações para o ferro, que evocam uma habilidade fagocítica<sup>7</sup>.

## Caso clínico

Uma mulher de 68 anos de idade, com história prévia de lobectomia inferior esquerda por bronquiectasia complicada por quilotórax (1994), foi submetida a uma TC de rotina (2008) que revelou uma massa no mediastino posterior inferior direito, com 5 cm de diâmetro (fig. 1), que foi submetida a ressecção cirúrgica.

A lesão mostrava tecido rosado e elástico, com áreas friáveis e congestivas focais, ao estudo microscópico sendo constituída por células fusiformes com núcleos ovais e monótonos, que predominavam sobre células epitelióides de núcleos redondos e hiper cromáticos; ambos os tipos celulares não exibiam mitoses ou atipia. A vascularização da lesão consistia em vasos de parede colagenizada de lúmen excêntrico, de onde radiavam as células fusiformes, com espaços em fenda presentes por toda a lesão (fig. 2A). Observaram-se raros agregados linfóides centrais e periféricos, caracterizando o tecido linfóide residual do gânglio linfático criptico, onde o processo cresceu de forma expansiva e bem delimitada (fig. 2B); o PAS-díastase revelou a presença de glicogénio em ambos os tipos celulares, e o estudo imunohistoquímico mostrou: positividade forte para HHF-35, desmina e  $\alpha$ -SMA (fig. 3A); positividade multifocal para HMB-45 nas células epitelióides (fig. 2B); marcação para CD34 no revestimento interno dos espaços em fenda (fig. 2C); positividade para recetores de estrogénios (fig. 2D) e progesterona, cromogranina e NSE. A marcação para citoqueratinas de baixo peso molecular, CD117 e proteína S100 foi negativa.

Revimos a peça de lobectomia inferior esquerda, efetuada 14 anos antes, que revelou bronquiectasias inflamatórias, com metaplasia epidermóide focal e um infiltrado inflamatório polimorfo peribrônquico intenso, acompanhado de hiperplasia do tecido linfóide associado ao brônquio (BALT) e abscessos extensos contínuos com o lúmen brônquico. Entre as áreas inflamatórias encontravam-se lesões nodulares espessando os septos alveolares (fig. 4A), consistindo em espirais de células fusiformes, semelhantes às observadas na massa mediastínica. A abordagem imunohistoquímica mostrou positividade para  $\alpha$ -SMA (fig. 4B), marcação duvidosa para HMB-45 e negatividade para a proteína S100. Um gânglio linfático hilar mostrou ainda pequenas áreas de proliferação muscular subcapsular (fig. 5A; B), com marcação positiva para HMB-45 (fig. 5C).



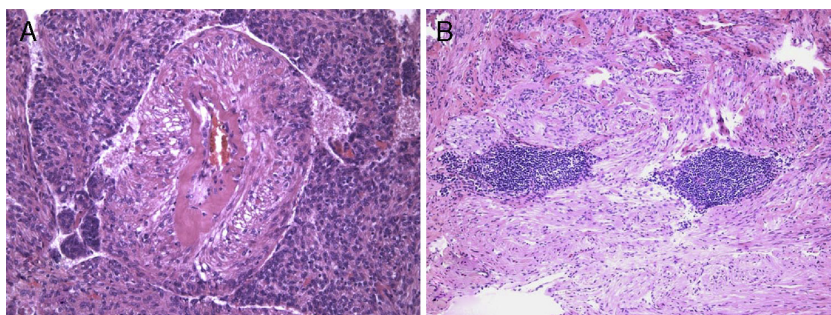
**Figura 1** TAC com contraste torácica, imagens coronal (A) e axial (B). Linfonodos mediastínicos posteriores alargados (recesso ázigo-esofágico distal).

## Discussão

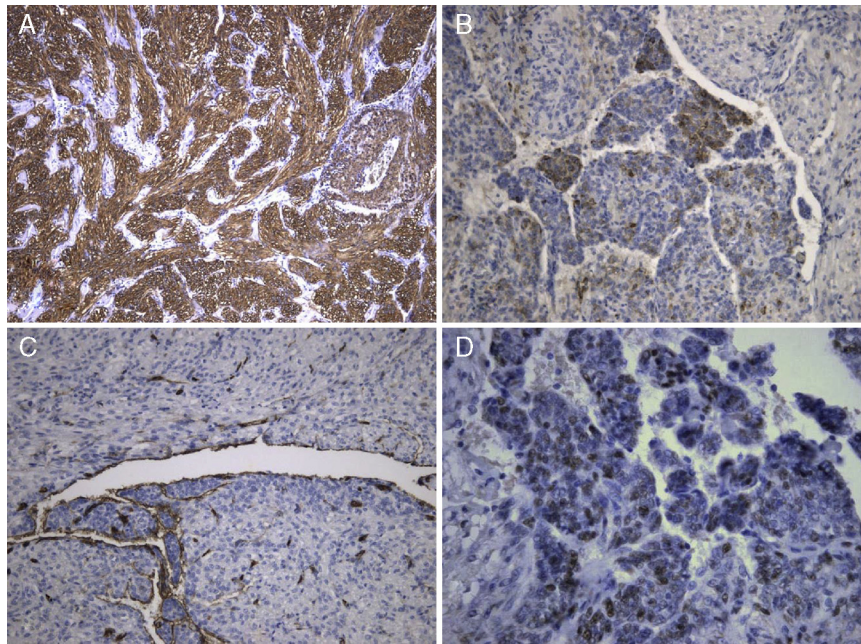
A LAM é considerada uma doença feminina, encontrada frequentemente em mulheres na média dos 40 anos de idade<sup>8</sup>. Estão reportados apenas 4 casos em homens<sup>1</sup>. Manifesta-se tipicamente por dispneia progressiva ou pneumotórax recorrente, quilotórax e hemoptises<sup>8</sup>. Quando envolve gânglios linfáticos ou o ducto torácico, leva à formação de massas quísticas que, quando causam obstrução, originam quilotórax ou ascite<sup>1</sup>. O diagnóstico definitivo, determinado pelas diretrizes da ERS, requer uma TC de alta resolução (HRTC) pulmonar característica ou compatível e uma biópsia pulmonar com critérios de LAM; ou uma HRTC característica associada a angiomiolipoma renal, efusão quilosa abdominal, linfangioleiomioma/gânglio linfático envolvido por LAM, ou TSC comprovada/provável<sup>9</sup>. Nos gânglios linfáticos a LAM caracteriza-se por proliferação trabecular de músculo liso, separada por espaços delineados por endotélio sinusoidal<sup>10</sup>, ocasionalmente com focos de linfócitos dispersos pelas células musculares, um traço representativo do gânglio linfático pré-existente<sup>8</sup>. No envolvimento pulmonar, a proliferação de músculo liso ocorre nos espaços perivascular, peribrônquicos e intersticiais, formando nódulos microscópicos nas paredes das vias aéreas periféricas adjacentes aos linfáticos intersticiais<sup>2,10</sup>. Esta está frequentemente associada a um quadro quístico «enfisematoso». As células fusiformes são regulares e semelhantes a músculo liso, mas podem tomar a aparência de células claras, vacuolizadas ou ocas<sup>10</sup>. Observa-se expressão imunohistoquímica para marcadores melanocíticos e musculares, recetores de estrogénios e raramente de progesterona<sup>2</sup>.

Os estrogénios foram considerados como um importante fator na progressão da doença, uma vez que a LAM nunca foi reportada antes da menarca, é sabido acelerar durante a gravidez, e a remissão foi confirmada, em alguns casos, após ooforectomia. Para além disso, recetores de estrogénios e progesterona foram identificados numa subpopulação de células musculares lisas, mesmo quando a doença afeta doentes do sexo masculino<sup>1</sup>.

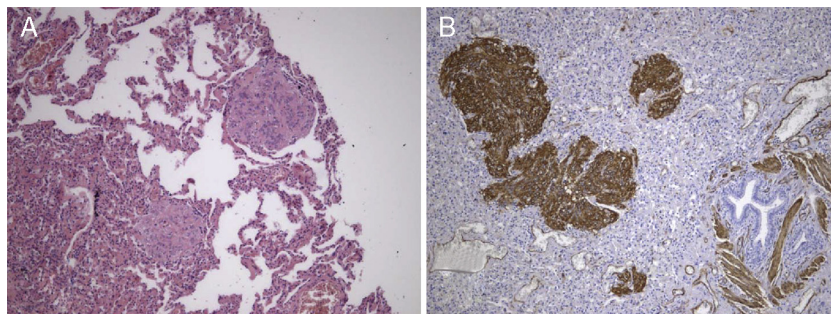
Não há tratamento definitivo; apesar de não existir evidência válida da sua eficácia, a progesterona é o tratamento mais frequentemente usado nas pacientes com LAM; os inibidores mTOR, como Sirolimus, deverão ser considerados caso a caso<sup>9</sup>. As complicações são tratadas sintomaticamente, com o transplante pulmonar oferecendo a única esperança para a cura, com uma sobrevivência de 69 e 58% após um e 2 anos, respetivamente<sup>1</sup>.



**Figura 2** A) Células fusiformes irradiando da parede espessada de vasos e células epitelióides na periferia. Sem mitoses ou atipia detetadas. B) Vestígios de linfonodo.



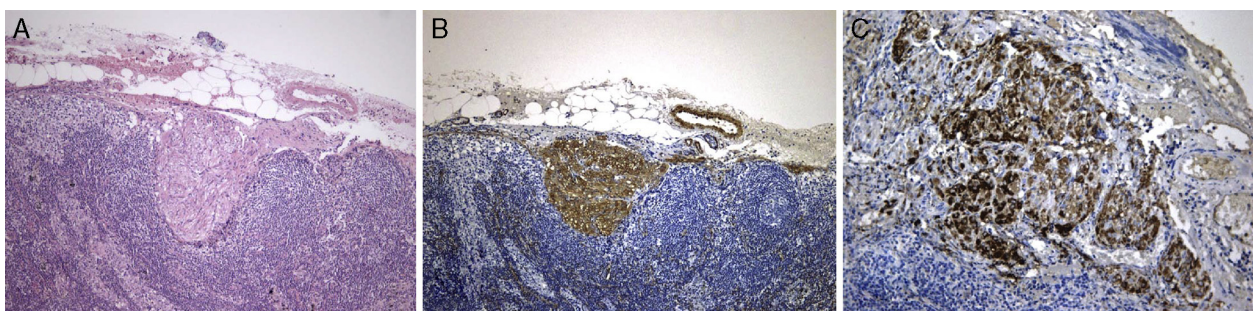
**Figura 3** A) Positividade citoplasmática para actina de músculo liso. B) Positividade multifocal para HMB-45. A positividade é mais evidente nos agregados epitelióides. C) Fendas com positividade no revestimento para CD34 – Espaços sinusoidais. D) Positividade nuclear para estrogênio.



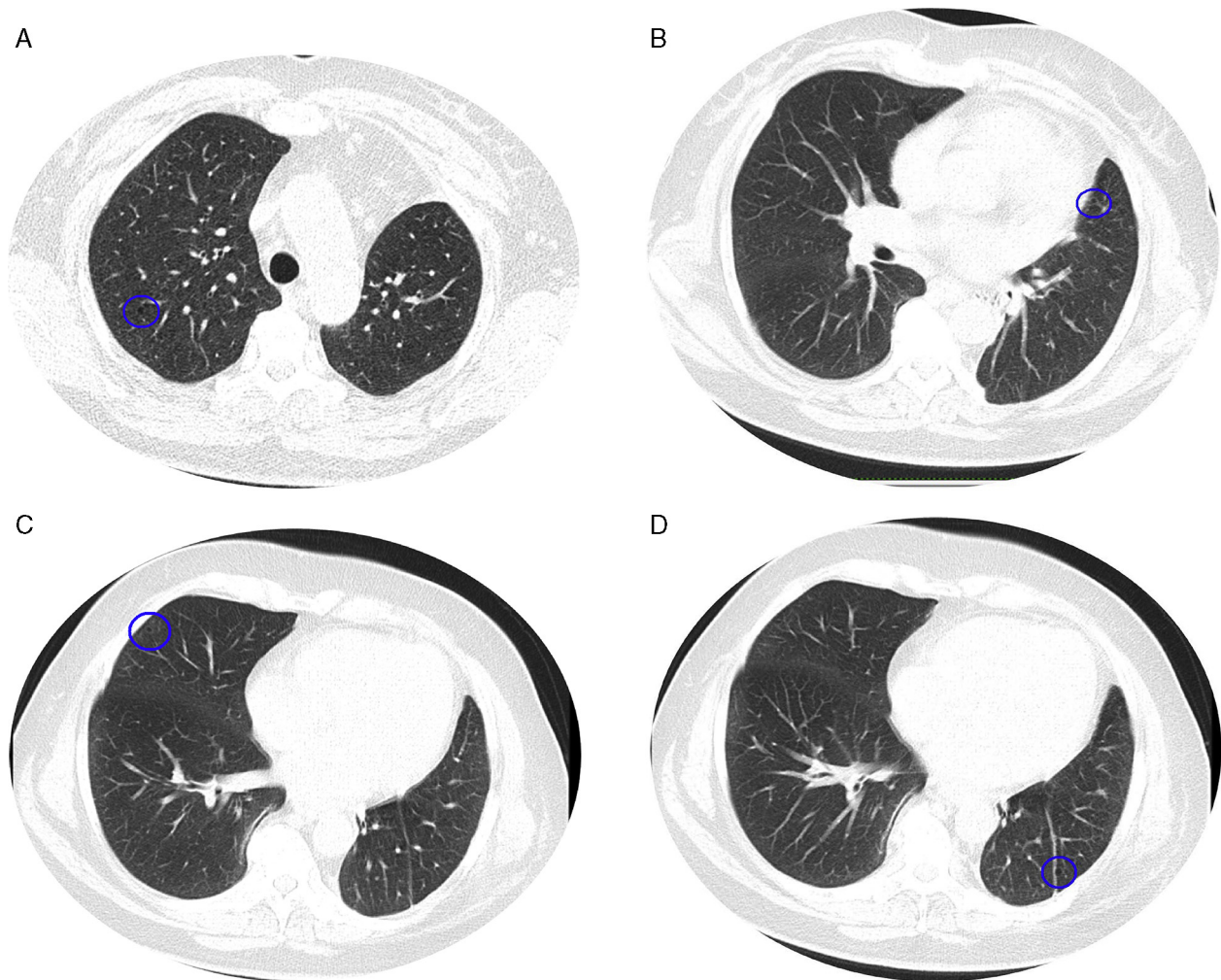
**Figura 4** A) Proliferação nodular intersticial de células fusiformes. B) Positividade para actina do músculo liso nas células fusiformes nodulares.

Perante as características morfológicas e imunohistoquímicas, o diagnóstico efetuado foi de um linfangioleiomioma ganglionar. Considerando que o envolvimento extrapulmonar exclusivo é raro<sup>5</sup>, procedemos à revisão da lobectomia, realizada 14 anos antes por bronquiectasias complicadas

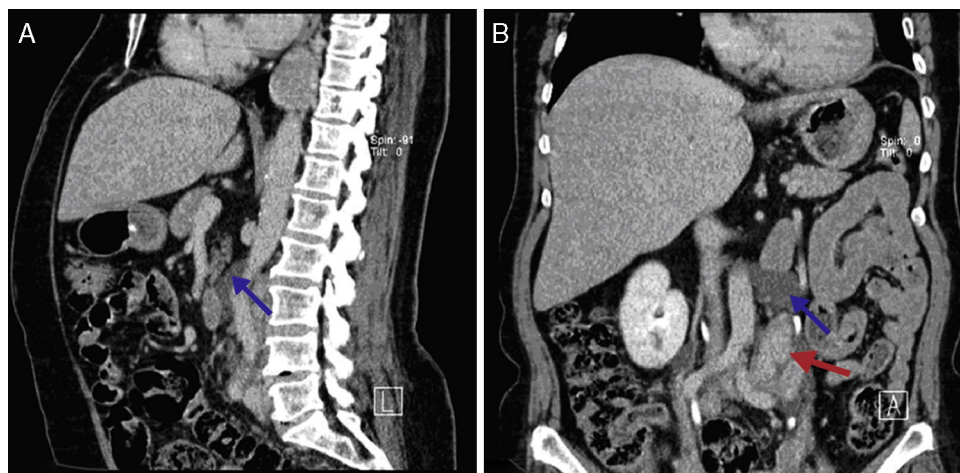
de quilotórax. Foi também observada uma proliferação pulmonar nodular intersticial de células fusiformes, inicialmente interpretadas como MPMNs, secundárias a hipoxemia local, mas revelando diferenciação muscular com positividade para  $\alpha$ -SMA, que não se encontra reportada nesta



**Figura 5** A) Proliferação de células fusiformes em linfonodo hilar. B) Positividade para actina de músculo liso. C) Positividade para HMB-45.



**Figura 6** Imagens TAC axiais com algoritmo de alta resolução do tórax (B, D) e imagens TAC axiais de alta resolução (A, C): algumas lucências visíveis (círculos azuis) de pequenas dimensões, semelhantes umas às outras e distribuídas ao longo dos pulmões, bem definidas com uma parede discernível, algumas delas rodeadas por ligeiras opacidades em vidro despolido (C).



**Figura 7** TAC abdominal com contraste, imagens sagital (A) e coronal (B) mostram baixa atenuação de massas císticas retroperitoneal tubulares, que são consistentes com a dilatação dos vasos linfáticos abdominais (seta azul). Linfonodo para-aórtico aumentado (seta vermelha).

entidade<sup>7</sup>. Um dos gânglios linfáticos hilares também mostrava pequenas áreas musculares lisas subcapsulares com imunomarcagem para HMB-45. A paciente não exibia o aspeto radiológico típico da LAM na primeira cirurgia, mostrando apenas alterações compatíveis com bronquiectasias e derrame pleural. Em 2008, apesar de ter desenvolvido dispneia de esforço, não foram reportadas alterações consistentes com envolvimento pulmonar por LAM (fig. 6). No entanto, avaliando as imagens retrospectivamente e perante um diagnóstico patológico estabelecido de linfangioleiomioma, poderão ser valorizadas de forma diferente raras lucências visíveis, algumas envolvidas por opacidades em «vidro despolido» ligeiras. Estas assemelhavam-se a quistos pulmonares (com uma parede discernível, que é contrária à hipótese de apenas se tratar de destruição pulmonar enfisematosa). Estes eram bem definidos, com pequenas dimensões, similares uns aos outros e dispersos pelos pulmões. Estas alterações são muito ligeiras, não permitindo um diagnóstico imagiológico inequívoco da doença, mas que também não devem ser ignoradas ou desconsideradas, e podem corresponder, de facto, ao comprometimento pulmonar inicial e ligeiro pela LAM. A TC abdominal mostrou também massas consistentes com dilatação de vasos linfáticos abdominais e com gânglios linfáticos aumentados (fig. 7).

O quadro de linfangioleiomioma ganglionar levanta a possibilidade desses nódulos pulmonares com diferenciação muscular lisa serem uma manifestação pré-clínica de LAM pulmonar ou um envolvimento pulmonar subclínico em pacientes com doença extrapulmonar.

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes

e deram o seu consentimento informado por escrito para participar neste estudo.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

## Conflito de interesses

Os possíveis conflitos de interesse para cada autor são divulgados.

## Bibliografia

1. Hohman DW, Noghrehkar D, Ratnayake S. Lymphangioleiomyomatosis: A review. *Eur J Intern Med.* 2008;19:319–24.
2. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. WHO International Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; 2002. p. 221–2.
3. O'Callaghan F. Tuberous sclerosis complex. *Paediatrics and Child Health.* 2007;18:30–6.
4. Lee L, Sudentas P, Donohue B, Asrican K, Worku A, Walker V, et al. Efficacy of a rapamycin analog (CCI-779) and IFN-gamma in tuberous sclerosis mouse models. *Genes Chromosomes Cancer.* 2005;42:213–27.
5. Mizutani E, Tsuta K, Maeshima AM, Asamura H, Matsuno Y. Minute pulmonary meningothelial-like nodules: Clinicopathologic analysis of 121 patients. *Hum Pathol.* 2009;40:678–82.
6. Torikata C, Mukai M. So-called minute chemodectoma of the lung: An electron microscopic and immunohistochemical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990;417:113–8.
7. Niho S, Yokose T, Nishiwaki Y, Mukai K. Immunohistochemical and clonal analysis of minute pulmonary meningothelial-like nodules. *Hum Pathol.* 1999;30:425–9.
8. Weiss SW, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors.* 5th ed. St Louis: Mosby Press; 2008. p. 1138–56.
9. Johnson RS. The ERS guidelines for LAM: Trying a rationale approach to a rare disease. *Respir Med.* 2010;104:33–41.
10. Miettinen M. *Diagnostic Soft Tissue Pathology.* Philadelphia PA: Churchill Livingstone; 2003. p. 248–9.