

# Linfangiomatose disseminada: um relato de caso

## Disseminated lymphangiomatosis: a case report

Lara Andrade Vieira<sup>1</sup>. Ingrid de Lima Carlos<sup>1</sup>. Paulo Italo Martins Silva<sup>1</sup>. Ítalo Gustavo Lima Monteiro<sup>2</sup>. Giovany Gomes Capistrano<sup>2</sup>. Maria Carolina Nunes Albano de Meneses<sup>1</sup>. Gabriela Studart Galdino<sup>2</sup>.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** relatar um caso de linfangiomatose difusa. **Métodos:** relatamos o caso de um paciente masculino, 27 anos, com derrames cavitários de repetição e diagnóstico de linfangiomatose disseminada sugerido por exames de imagem, com acometimento torácico, esplênico, vesical e ósseo. Submetido ao tratamento com propranolol, alendronato, talidomida e bevacizumabe. **Resultados:** apesar do tratamento instituído, não houve resposta clínica e radiológica satisfatória, evoluindo com coagulação intravascular disseminada (CIVD) e óbito. **Conclusão:** A linfangiomatose difusa é uma doença de prognóstico ruim na maioria dos casos. A CIVD no caso relatado pode estar associada a complicações da doença.

**Palavras-chave:** Linfangioma. Coagulação intravascular disseminada. Neovascularização patológica.

### ABSTRACT

**Objective:** to report a case of diffuse lymphangiomatosis. **Methods:** we report the case of a 27-year-old male patient with recurrent cavity effusions and diagnosis of disseminated lymphangiomatosis suggested by imaging exams, with thoracic, splenic, vesical and bone involvement. Undergoing treatment with propranolol, alendronate, thalidomide and bevacizumab. **Results:** despite the treatment instituted, there was no satisfactory clinical and radiological response, evolving to disseminated intravascular coagulation (DIC) and death. **Conclusion:** Diffuse lymphangiomatosis is a disease with poor prognosis in most cases. In the case reported here, DIC may be associated with complications of the disease.

**Keywords:** Lymphangioma. Disseminated intravascular coagulation. Pathological neovascularization.

**Autor correspondente:** Lara Andrade Vieira, Rua Pastor Samuel Munguba, 1290, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-372. Telefone: +55 85 99700-3577. E-mail: dra.laraandrade@gmail.com

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 12 Out 2021; Revisado em: 11 Abr 2022; Aceito em: 03 Mai 2022.

## INTRODUÇÃO

A linfangiomatose difusa é um distúrbio raro do sistema linfático, caracterizada por proliferação difusa e formação de anastomoses complexas, podendo acometer diversos órgãos principalmente pulmões, ossos, baço e fígado. Em geral, é mais encontrada em crianças e adultos jovens, sem predileção por sexo ou etnia. Apesar de ser considerada uma morbidade benigna, raramente sofre regressão espontânea e está associada a um prognóstico ruim, com alta morbimortalidade.

Considerando que linfangiomatose difusa é um distúrbio proliferativo, tratamentos que objetivam reduzir a proliferação de vasos linfáticos devem ser determinantes para a evolução dessa doença, principalmente em estágios iniciais.

Neste relato, apresentamos um caso de linfangiomatose difusa no qual o diagnóstico foi sugerido por exames de imagem e as terapêuticas implementadas foram propranolol, talidomida e bevacizumabe, com pouca resposta clínica e radiológica.

Este estudo foi aprovado Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, CE, Brasil, sob protocolo número 5.031.612, de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

## CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, caucasiano, aos 23 anos apresentou quadro de dispneia aos grandes esforços associado a surgimento de edema abdominal após atividade física, transitório e doloroso à compressão. Diante do quadro, realizou ultrassonografia (US) abdominal que evidenciou ascite, derrame pleural bilateral, e à tomografia de tórax e abdome alterações heterogêneas em vértebras e cistos simples em baço. Poucos meses após início do quadro, internou-se para elucidação diagnóstica devido a dor abdominal de moderada intensidade, principalmente em hipocôndrio direito, flanco direito e fossa ilíaca direita, associada a dispneia aos esforços e perda ponderal importante, sem febre associada. Novos exames de imagem foram realizados, com achados semelhantes aos anteriores, além de biópsia e imunoistoquímica da medula óssea, sem critérios para infiltração neoplásica. FAN 1:320 padrão nucleolar e complementos C3 e C4 dentro dos valores de referência, assim como hemograma e as provas de atividade inflamatória (Velocidade de Hemossedimentação - VHS e Proteína C Reativa - PCR). Toracocentese diagnóstica e de alívio foi realizada com retirada de 1900ml de líquido de aspecto sanguinolento, cor sobrenadante amarelo, de características exsudativas, adenosina deaminase (ADA) elevado, bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) e pesquisa para bacilo de Koch (BK) negativos, e citologia contendo exsudato linfocitário representado por elementos pequenos e de aspecto maduro; além de biópsia pleural sugestiva de pleurite crônica inespecífica, moderadamente exsudativa e fibrosante, sem granulomas nos cortes examinados. O paciente evoluiu com derrame pleural de grande volume refratário, sendo submetido à pleuroscopia e à pleurodese. Durante essa internação, passou a apresentar febre vespertina, sem outros novos sintomas. Diante de história epidemiológica forte para

tuberculose e quadro clínico sugestivo, foi iniciado esquema RIPE, o qual fez uso por seis meses (2 RIPE\* + 4 RI).<sup>1</sup>

Apesar do término do tratamento para tuberculose, paciente evoluiu com progressão do quadro, apresentando dor torácica e dispneia, por vezes em repouso, além de persistência da dor abdominal. Foi submetido a novos exames de imagem para avaliar a extensão do acometimento que evidenciaram coleções líquidas extrapleurais bilateralmente, múltiplos cistos esplênicos infracentimétricos, ascite livre de moderado volume, coleções líquidas de aspecto multisseptado no espaço perirretal/pré-sacral (Figura 1), sugerindo malformações linfáticas, além de sinais de infiltração patológica da medula óssea do esqueleto axial (Figuras 2 e 3), sugestivas linfangiomas. Considerando a hipótese de linfangiomatose, foi realizada nova toracocentese com dosagem de triglicérides no líquido pleural. O resultado foi elevado 195 mg/dL (valor de referência 120mg/dL), portanto diagnóstico.

**Figura 1.** Formações de aspecto cístico em região perirretal.



**Figura 2.** Alterações de aspecto cístico na medula óssea do esqueleto axial



**Figura 3.** Alterações focais, alongadas, tortuosas e confluentes de aspecto cístico em asa do íliaco direito.



Na tentativa de tratamento, foi iniciado propranolol 40mg ao dia com pouca resposta clínica e então aumentado para 60mg ao dia.

Paciente evoluiu com progressão do quadro e surgimento de abaulamento vascular em região toracoabdominal direita, correspondente ao local onde foi inserido dreno de tórax à época da pleuroscopia (Figura 4). Além disso, passou a apresentar hematúria e foi submetido a cistoscopia e biópsia, sendo compatíveis com cistite hemorrágica. Além do betabloqueador, alendronato 70mg/semana e talidomida 100mg/dia foram utilizados visando tratamento.

**Figura 4.** Malformação vascular em região toracoabdominal direita.



Após 4 anos do início do quadro com nítido avanço da doença devido a pobre resposta às terapêuticas utilizadas, foi iniciado tratamento com Bevacizumab, recebendo uma dose de 100mg a cada 21 dias. A astenia, dispneia progressiva aos mínimos esforços e ortopneia progrediram, além do edema em membros inferiores e da perda ponderal. À época da terceira dose da medicação, coagulação intravascular disseminada (CIVD) foi evidenciada com necessidade de diversas transfusões de crioprecipitado, entretanto sem melhora clínica nem laboratorial. Por opção do paciente, nenhuma intervenção invasiva foi realizada, evoluindo para óbito em ambiente hospitalar.

## DISCUSSÃO

A linfangiomatose é uma afecção rara, considerada uma malformação do sistema linfático, e não um processo neoplásico. É marcada pela presença de cistos resultantes de uma displasia linfática caracterizada por anastomoses complexas e, secundariamente, dilatação dos vasos linfáticos.<sup>1</sup>

É mais frequentemente encontrada em pessoas jovens, antes dos 20 anos, sem preferência por sexo ou etnia, podendo acometer apenas um órgão ou, mais comumente, múltiplos órgãos, principalmente pulmões, ossos, baço e fígado.<sup>2</sup> No último caso denominada linfangiomatose difusa ou disseminada.

Os sintomas dependem do sistema orgânico envolvido e, em graus variados, da extensão da doença. A linfangiomatose pode estar associada à CIVD, principalmente quando envolve o baço. Pela natureza incomum, o diagnóstico da linfangiomatose é desafiador, podendo ser sugerido clinicamente e/ou através de exames de imagem adequados, como no caso do paciente relatado. A Tomografia Computadorizada (TC) evidenciou coleções líquidas de aspecto multisseptado sugestivas de malformações linfáticas, aventando a hipótese de linfangiomatose. A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) mostrou acometimento de medula óssea por infiltração linfática, vista como cistos em estruturas ósseas do esqueleto axial. A biópsia das lesões, com estudo histológico e imunohistoquímico, pode viabilizar o diagnóstico definitivo.

A maior parte da terapêutica gira em torno de sintomáticos, como drenagens de derrames pleurais e pleurodese, por exemplo. Ainda não há consenso sobre qual o melhor tratamento definitivo para linfangiomatose difusa, porém alguns relatos na literatura mostraram boa resposta ao uso do interferon-alfa 2a e 2b,<sup>3</sup> do bevacizumabe<sup>4</sup> e do propranolol,<sup>5</sup> além de radioterapia,<sup>6</sup> esplenectomia e embolização nos casos de coagulação intravascular disseminada e envolvimento esplênico.<sup>1</sup>

A linfangiogênese é impulsionada principalmente pelo fator de crescimento endotelial vascular tipo C (VEGF-C)<sup>1</sup> e pelo receptor específico da linfa - receptor para o fator de crescimento endotelial vascular tipo 3 (VEGFR-3), além do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A). O propranolol age na redução das vias de sinalização do VEGF e fator de crescimento fibroblástico beta (bFGF)

e subsequentemente diminui a proliferação de vasos. O tratamento com esse betabloqueador é seguro em crianças, podendo ser uma alternativa importante no tratamento desta doença nesta faixa etária.<sup>5,7</sup> O bevacizumabe atua ligando-se ao VEGF, inibindo a ligação do VEGF aos seus receptores na superfície das células endoteliais. Desta forma, a neutralização da atividade biológica do VEGF diminui a proliferação vascular, acreditando-se ter efeito no retardo da progressão da doença ou até mesmo na regressão desta. O interferon alfa, uma citocina com propriedades antiproliferativas e antiangiogênicas, exerce um efeito supressor sobre o endotélio vascular, inibindo a proliferação de células endoteliais e a produção de substâncias estimulantes da angiogênese, como o bFGF.

No caso do paciente descrito neste relato, foi iniciado propranolol na dose de 40mg/dia e posteriormente aumentado para uma dose de 60mg/dia, sem efeito sobre o quadro

clínico apresentado. Em seguida, terapias com alendronato e talidomida foram tentadas sem resposta e, por fim, a terapia com bevacizumab, tendo esta iniciado em um estágio avançado da doença, sem resposta satisfatória sobre a doença. A demora no início deste tratamento deveu-se à judicialização para acesso à medicação.

O prognóstico é reservado na maioria dos casos. A doença progride lentamente, com acúmulos quilosos recorrentes, podendo levar à compressão de órgãos. A principal causa de morte é a falência respiratória secundária a infecções ou acúmulo de líquido quiloso.<sup>8</sup> No caso do paciente apresentado, a evolução para CIVD precipitou o óbito. Não foi encontrado na literatura complicações como esta relacionadas ao uso de bevacizumabe, levando-nos a concluir que o quadro apresentado após início da medicação deve corresponder à progressão da própria doença.

## REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Aman J, Thunnissen E, Paul MA, Amerongen GP, Vonk-Noordegraaf A. Successful treatment of diffuse pulmonary lymphangiomatosis with bevacizumab. *Ann Intern Med.* 2012;156(11):839-40.
5. Ozeki M, Fukao T, Kondo N. Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N Engl J Med.* 2011;364(14):1380-2.
6. Casero EJ, Poce RM, Sánchez RA, Avecilla AF, Doménechet AB, Bermúdez JL. Diffuse thoracic lymphangiomatosis: diagnosis and treatment. *Arch Bronconeumol.* 2004;40(12):599-601.
7. Zhang L, Mai HM, Zheng J, Zheng JW, Wang YA, Qin ZP, et al. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(1):48-55.
8. Lima AS, Martynychen MG, Florêncio RT, Rabello LM, Barros JA, Escuissato DL. Linfangiomatose pulmonar: relato de dois casos. *J Bras Pneumol.* 2007;33(2):229-33.

### Como citar:

Vieira LA, Carlos IL, Silva PI, Monteiro IG, Capistrano GG, Meneses MC, et al. Linfangiomatose disseminada: um relato de caso. *Rev Med UFC.* 2022;62(1):1-4.