

Linfangiomiomatosis pulmonar. A propósito de dos casos con presentación clínica y evolución diferente

M.J. Antona Rodríguez¹, J.L. García Fernández², S. García Barajas³, D. León Medina³, C. Parra Pérez⁴, P. Cordero Montero¹

¹Servicio de Neumología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. ²Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. ³Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. ⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca

Resumen. La linfangiomiomatosis pulmonar es una enfermedad de muy baja prevalencia, que afecta a pacientes del sexo femenino principalmente durante la edad fértil. Presentamos un caso de evolución fulminante en una paciente de 45 años de edad con historia de neumotórax espontáneo de repetición en la que se desconocía la existencia de afectación pulmonar intersticial y otro caso de una paciente de 48 años de edad con una evolución menos fulminante. Se realiza una revisión de la literatura publicada hasta la fecha.

Palabras clave: Linfangiomiomatosis. Enfermedad quística pulmonar. Neumotórax. Enfermedad intersticial pulmonar

Summary. Pulmonary lymphangiomyomatosis is a very rare disease that affects women of childbearing age. We report the fulminant course of lymphangiomyomatosis in a 45-year-old woman with a history of recurrent spontaneous pneumothorax whose condition was unsuspected and in oposite, another case of a female with a slowly course. The literature has been reviewed.

Key words: Lymphangiomyomatosis. Cystic pulmonary disease. Pneumothorax. Interstitial lung disease.

INTRODUCCIÓN

La linfangiomiomatosis (LAM) es una enfermedad de afectación multisistémica, poco frecuente, que afecta exclusivamente a la mujer, principalmente en la tercera y cuarta década de la vida. Sin embargo, en los últimos años se ha encontrado en un rango de edad mayor, no siendo infrecuente el diagnóstico en pacientes con más de 40 años^{16,17}.

Se caracteriza por la existencia de una proliferación de células musculares lisas atípicas que progresivamente ocluyen vías aéreas, vasos linfáticos y sanguíneos, lo que lleva a una pérdida progresiva de la función pulmonar^{1,2}. La enfermedad se puede asociar con angiomiolipomas renales y masa linfáticas axiales denominadas linfangiomiomas.

Los síntomas de presentación más frecuentes de la LAM son disnea y neumotórax¹. Otros síntomas comunes incluyen tos no productiva, hemoptisis, derrame pleural quiloso y ascitis quilosa^{3,4}. No se ha demostrado componente hereditario, siendo los hallazgos histológicos similares a los encontrados en la esclerosis tuberosa⁵.

La etiología de la enfermedad es desconocida y la eficacia de los tratamientos actuales, muy limitada. El curso clínico evolu-

ciona hacia la insuficiencia respiratoria global, precisando trasplante pulmonar al final de la enfermedad^{1,3}.

Se presenta el caso clínico de una paciente que debuta con neumotórax bilateral.

Caso clínico 1

Paciente de 45 años con antecedentes personales de HTA, ooforectomía, asma bronquial y neumotórax izquierdo espontáneo meses antes. Derivada al servicio de cirugía torácica por presentar neumotórax bilateral junto con un infiltrado intersticial bilateral.

La paciente refería disnea de moderados esfuerzos de años de evolución.

En el estudio radiológico (Rx tórax) presentaba un infiltrado intersticial bilateral de predominio basal derecho junto con neumotórax bilateral. El hemograma, la bioquímica y coagulación presentaban parámetros normales. La GAB al ingreso mostraba una PO₂ de 51,4 mmHg, PCO₂: 34,5 mmHg, pH: 7.44, SatO₂: 87,2%. La serología reumática y estudio inmunológico no mostraban alteraciones. Las pruebas funcionales respiratorias mostraban un patrón restrictivo. Se realizó una tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax que mostraba enfisema centrolobulillar, fibrosis generalizada y atelectasia basal posterior (Fig. 1).

Tras el tratamiento con un drenaje endotorácico (DET) de ambos neumotórax y comprobar la ausencia de fuga aérea se llevó a cabo una minitoracotomía derecha/izquierda y se realizó una biop-

Correspondencia: María José Antona Rodríguez. C/ Jacinta García Hernández, 7, 6º C. 06011 Badajoz.

E-mail: cutantona@hotmail.com

Recibido: 30 de marzo de 2009

Aceptado: 25 de mayo de 2009



Figura 1. TACAR de tórax enfisema centrolobulillar, fibrosis generalizada.

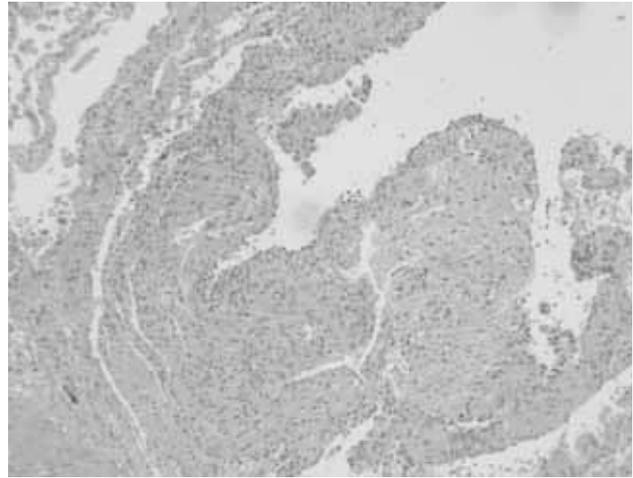


Figura 2. Proliferación de músculo liso en septos alveolares. Hex20.



Figura 3. TACAR de tórax. Quistes aéreos de morfología redondeada de tamaños variables con paredes finas, de distribución bilateral y difusa.

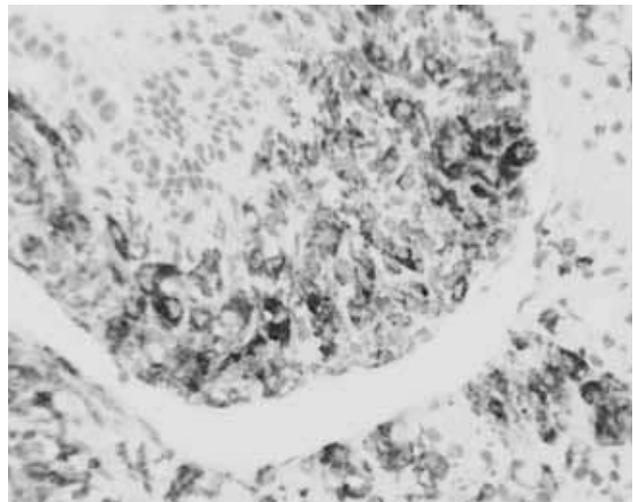


Figura 4. Inmunexpresión positiva de HMB-45 en células musculares lisas de septos alveolares.

sia pulmonar para intentar filiar la patología pulmonar. Se obtuvo el diagnóstico anatomopatológico compatible con linfangoileiomatosis (Fig. 2), y la paciente fue dada de alta sin incidencias.

Presentó un nuevo episodio de neumotórax a los cuatro meses, persistiendo fuga aérea persistente, por lo que se realizó pleurodesis química con doxiciclina, que no fue efectiva. Por esta razón se llevó a cabo una nueva toracotomía con extirpación de varias lesiones bullosas rotas en lóbulo superior y medio. La paciente fue dada de alta sin incidencias siguiendo revisiones en consultas de cirugía torácica y en el servicio de neumología.

Actualmente, la paciente presenta disnea de esfuerzo. Se encuentra en tratamiento con oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) pendiente de ser intervenida de un trasplante pulmonar. Ha presentado un nuevo episodio de neumotórax basal izquierdo tres años después, que ha precisado la colocación de un nuevo drenaje endotorácico tipo *pig-tail* y pleurodesis con tetraciclinas.

Caso clínico 2

Paciente de 48 años de edad con antecedentes personales de asma bronquial de años de evolución e intervenida de síndrome del túnel carpiano. Fue derivada al servicio de cirugía torácica por

presentar un patrón radiológico multiquístico bilateral para filiar el diagnóstico histológico.

Clínicamente, la paciente refería disnea de esfuerzo y tos seca de dos años de evolución. En la radiografía de tórax tenía un patrón intersticial bilateral. El hemograma, la bioquímica y la coagulación presentaban parámetros normales. Las pruebas funcionales respiratorias no mostraban alteraciones. Se realizó un TACAR de tórax que mostraba múltiples quistes aéreos de morfología redondeada, con tamaños variables, de paredes finas, con distribución bilateral y difusa, de localización difusa (Fig. 3).

Se realizó una videotoracoscopia derecha y una biopsia pulmonar, obteniendo el diagnóstico anatomopatológico de linfangoileiomatosis pulmonar (Fig. 4).

La paciente fue dada de alta sin incidencias. Presentó un episodio de neumotórax derecho a los 15 días de la intervención, precisando drenaje endotorácico. Tras la persistencia de la fuga aérea se realizó una pleurodesis química con tetraciclinas. La paciente fue dada de alta sin incidencias, siguiendo revisiones en consultas de cirugía torácica y en el servicio de neumología hasta el momento actual.

DISCUSIÓN

La linfangioleiomiomatosis fue descrita por primera vez en 1937, y desde entonces se ha progresado muy poco en el conocimiento de su patogénesis y tratamiento⁶. Es una enfermedad que afecta a la mujer, fundamentalmente en edad fértil, o a mujeres menopáusicas bajo tratamiento sustitutivo con estrógenos. La etiología de la LAM es desconocida. No se ha demostrado un componente genético en su desarrollo, aunque los hallazgos histopatológicos son idénticos a los de la esclerosis tuberosa (enfermedad hereditaria autonómica dominante)¹. La LAM se caracteriza histológicamente por la proliferación de células musculares lisas atípicas que progresivamente ocluyen vías aéreas, vasos linfáticos y sanguíneos. La afectación de las vénulas puede progresar a una obstrucción total, provocando hipertensión pulmonar venosa, lo que explicaría la presencia de hemoptisis. La obstrucción de los vasos linfáticos puede explicar el desarrollo de quilotórax y quiloperitoneo⁶. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la disnea de esfuerzo y el neumotórax recidivante. Otras manifestaciones clínicas son la presencia de tos, hemoptisis, dolor torácico y quilotórax. En los casos clínicos que se exponen las pacientes presentaron neumotórax recidivantes que precisaron drenaje endopleural y posterior pleurodesis.

Respecto a la etiopatogenia, se han descrito una forma esporádica y otra asociada a la esclerosis tuberosa, en el que más del 40% de las mujeres presentan LAM^{4,15}. En los casos esporádicos se ha descrito la mutación del gen del complejo de esclerosis tuberosa 2 (TSC2). Este gen codifica la tuberina, cuyas mutaciones producen una pérdida de la actividad antiproliferativa de esta proteína. En los pacientes con esclerosis tuberosa existen mutaciones de los genes TSC1 o TSC2. El TSC1 codifica la producción de hamartina. Parece que el TSC1 y TSC2 trabajan conjuntamente con una señal única, no se han observado diferencias fenotípicas entre ambas mutaciones²⁰. Aproximadamente la mitad de los pacientes con LAM presenta un angiomiolipoma renal, tumor extremadamente raro en la población general⁷. No tenemos evidencias de la presencia de dicho tumor en nuestro caso. Los hallazgos radiográficos varían de acuerdo con la severidad de la enfermedad. Inicialmente la radiografía de tórax es normal, en estadios finales muestran un patrón "en panal de abeja", siendo frecuente la visualización del neumotórax en las radiografías⁸. La radiología de la paciente presentó neumotórax acompañado de un patrón en "panal de abejas", compatible con estadios avanzados de la LAM. El diagnóstico de LAM precisa de biopsia pulmonar para realización de estudio inmunohistoquímico y anatomopatológico. Los estudios de inmunohistoquímica con el anticuerpo monoclonal HMB-45 son positivos en los tejidos afectados por la LAM. Actualmente se considera como el patrón de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico de LAM⁴. La biopsia pulmonar realizada en los casos clínicos descritos fueron diagnósticas. Se ha descrito que la citología del líquido pleural o de la ascitis pueden sugerir el diagnóstico con el hallazgo de células musculares lisas anormales y reactivas al HMB-45, no hay series que determinen la rentabilidad diagnóstica de este análisis¹⁸.

En general, se considera una enfermedad lentamente progresiva, que evoluciona a una insuficiencia respiratoria. La mortalidad a los 10 años a partir del inicio de la sintomatología supera el 60%, según la bibliografía revisada⁸. Excepcionalmente, la evolución es fulminante, desarrollando una insuficiencia respiratoria grave que conduce a la muerte, precisando trasplante pulmonar como uno de los dos casos que se describen.

Debe diferenciarse de las neumopatías intersticiales, siendo el granuloma eosinofílico el principal diagnóstico diferencial¹³. Se deben hacer otros diagnósticos diferenciales con esclerosis tuberosa, endometriosis torácica y neumotórax catamenial. La LAM afecta a la función respiratoria alterando los volúmenes, capacidades y flujos aéreos pulmonares, presentando un patrón de tipo restrictivo.

Respecto al tratamiento de esta patología, dada la relación entre la LAM y los estrógenos, la mayoría de los tratamientos se han basado en contrarrestar la acción estrogénica. Se ha descrito la posibilidad de utilizar hormonas androgénicas, como la medroxi-progesterona o agonista de la hormona luteinizante (LH-RH) con resultados controvertidos.

Numerosos autores, basándose en que la enfermedad se presenta sólo en mujeres en edad fértil o que están recibiendo suplementos hormonales y que se han detectado receptores estrogénicos y progestágenos en las células de los tejidos anómalos de la LAM, han intentado el tratamiento basado en la manipulación hormonal con ooforectomías, progesterona, agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante y tamoxifeno. La respuesta a todos estos esquemas ha sido variable, y hasta ahora es imposible obtener conclusiones válidas respecto a su efectividad^{10,11}.

El primer caso clínico que se describe se encontraba ooforectomizada, aunque la ooforectomía, los progestágenos o la combinación de ambos parecen ofrecer los mejores resultados^{1,2}. En cuanto al tratamiento de las complicaciones, se ha intentado la pleurodesis química y quirúrgica para el manejo de los neumotórax. El neumotórax precisa de la instauración de tubos de drenaje endotorácico y con frecuencia de la realización de pleurodesis. En fases avanzadas debe considerarse la posibilidad de realizar un trasplante pulmonar, si bien se ha descrito algún caso de recurrencias de la enfermedad en el pulmón trasplantado^{19,12}.

Nuestras pacientes representan un caso típico de LAM: se diagnosticaron durante la cuarta década de la vida, presentaron neumotórax secundarios a enfermedad pulmonar quística y se confirmó el diagnóstico mediante biopsia pulmonar con estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico. La evolución fue rápidamente progresiva a un estadio terminal en el primero de los casos susceptible de trasplante pulmonar, siendo menos agresivo en el segundo de los casos.

CONCLUSIÓN

La presencia de neumotórax espontáneo en una mujer en edad reproductiva, debe hacernos sospechar la posibilidad de LAM como parte del diagnóstico diferencial etiológico.

Si la TAC pulmonar muestra el patrón quístico característico, estaría justificado obtener una biopsia pulmonar para confirmar el diagnóstico, dado el pronóstico de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sullivan EJ. Lymphangioleiomyomatosis. A review. *Chest*. 1988; 114: 1689-703.
2. NHLBI Workshop Summary. Report of workshop on lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 679-83.
3. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a review. *Am J Pathol*. 1975; 79: 348-82.
4. 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 (2 Pt 1): 527-33.

5. Castro M, Shepherd C, Gómez MR, Lie JT, Ryu JH. Pulmonary tuberous sclerosis. *Chest*. 1995; 107: 189-95.
6. NHLBI Workshop Summary. Report of workshop on lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 679-83.
7. Maziak DE, Kesten S, Rappaport DC, Maurer J. Extrathoracic angiomyolipomas in lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J*. 1996; 9: 402-5.
8. Taylor JR, Ryu J, Colby TV. Lymphangiomyomatosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med*. 1990; 323: 1254-60.
9. Belda FJ. Ventilación mecánica en anestesia. Madrid: Arán Ediciones; 1999. p. 315-327.
10. Hancock E, Osborne J. Lymphangiomyomatosis: a review of the literature. *Respir Med*. 2002; 96: 1-6.
11. McCormack F, Brody A, Meyer C. Pulmonary cysts consistent with lymphangiomyomatosis are common in women with tuberous sclerosis: genetic and radiographic analysis. *Chest*. 2002; 121: 615-6.
12. Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, Keenan R, Griffith BP. Lymphangiomyomatosis: recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1994; 13: 714-9.
13. Grant LA, Babar J, Griffin N. Cysts, cavities, and honeycombing in multisystem disorders: differential diagnosis and findings on thin-section CT. *Clin Radiol*. 2009; 64: 439-48.
14. McCormack FX. Lymphangiomyomatosis: a clinical update. *Chest*. 2008; 133: 507-16.
15. Chorianopoulos D, Stratakos G. Lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *Lung*. 2008; 186: 197-207.
16. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI Lymphangiomyomatosis registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 105-11.
17. Cohen MM, Polloch-Barrziv S, Johnson SR. Emerging clinical picture of lymphangiomyomatosis. *Thorax*. 2005; 60: 875-9.
18. Yamauchi M, Nakahara H, Uyama K, et al. Cytologic finding chyloascites in lymphangiomyomatosis. A case report. *Acta Cytol*. 2000; 44: 1081-4.
19. Fremont RD, Milstone AP, Light RW, et al. Chylothoraces after lung transplantation for lymphangiomyomatosis: review of the literature and utilization of a pleurovenous shunt. *J Heart Lung Transplantation*. 2007; 26: 953-5.
20. Juvet SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ, et al. Molecular pathogenesis of lymphangiomyomatosis: lessons learned from orphans. *Am J Respir Cell Moll Biol*. 2007; 36: 298-308.