



## LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS PULMONAR

J. Ortega Quintanilla<sup>1</sup>, Á. D. Domínguez Pérez<sup>1</sup>, A. Martínez López<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> A. Iribarren Marín<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Gestión Clínica de Radiodiagnóstico. <sup>2</sup> Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

### Resumen

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad rara, progresiva y sistémica de etiología desconocida, que afecta al parénquima pulmonar y sistema linfático. Incide principalmente en mujeres con edades reproductivas, cursando con disnea, asociada a dolor torácico si coexiste neumotórax. Radiológicamente, se visualizan múltiples quistes de paredes finas en ambos pulmones. Se ha descrito su asociación con esclerosis tuberosa. El diagnóstico se realiza por biopsia pulmonar, y el tratamiento actualmente con antagonistas de la acción de los estrógenos. Presentamos el caso de una paciente afecta de esta entidad.

**Palabras clave:** linfangioleiomiomatosis, esclerosis tuberosa, pulmón.

### Abstract

#### Lymphangiomyomatosis

Lymphangiomyomatosis is a rare progressive disease of unknown etiology which affects the lungs and lymphatic system. It occurs mainly in women of reproductive age with presenting symptoms of dyspnea and chest pain in association with pneumothorax. Radiologically numerous thin-walled cysts can be seen in both lungs. Its association with tuberous sclerosis has been reported. The diagnosis is made from lung biopsy and treatment consists of antiestrogen medication. We present the case of a patient affected by this condition.

**Key words:** lymphangiomyomatosis, tuberous sclerosis, lung.

### INTRODUCCIÓN

La linfangioleiomiomatosis (LAM), es una enfermedad rara de etiología desconocida, progresiva y sistémica, que afecta principalmente al intersticio del pulmón. Incide casi exclusivamente en mujeres en edades reproductivas, aunque también se ha descrito en adolescentes, mujeres postmenopáusicas, y asociado a esclerosis tuberosa (2-3% de estos pacientes pueden presentarlo)<sup>1,2</sup>. La LAM se caracteriza por una anormal proliferación de células musculares lisas (células LAM) en el pulmón, riñones y sistema linfático<sup>3</sup>. Presentamos el caso de una paciente con esta patología.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 29 años, no fumadora que consulta por disnea a moderados esfuerzos asociada a tos seca de meses de evolución; no presentaba antecedentes personales de interés. La exploración física fue normal con una saturación de oxígeno del 92%; se le realizó Rx de tórax visualizándose un patrón intersticial, lineal, en ambos hemotórax. Se solicita tomografía computarizada (TC) de tórax (figura 1), apreciándose múltiples

quistes de paredes finas distribuidos en ambos campos pulmonares; la exploración funcional respiratoria mostró la capacidad vital forzada (FVC) de 4080 ml. (99%), relación volumen espirado en el primer segundo/capacidad vital forzada (FEV<sub>1</sub>/FVC) 62%. Capacidad residual funcional (FRC) 3.610 ml. (130%). Volumen residual (RV) 1.810 ml. (118%) Capacidad pulmonar total (TLC) 5.820 ml. (110%). Difusión pulmonar de monóxido de carbono (TLCO) 5,90 (56%). Relación TLCO/ventilación alveolar (TLCO/VA) 1,12 (55%). Se le practicó fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial apreciándose proliferación de fibras musculares en el intersticio, alrededor de los bronquios y espacios aéreos (figura 2), mostrando el estudio inmunohistoquímico positividad para células LAM, HMB-45 y receptores positivos para progesterona y estrógenos, hallazgos compatibles con linfangioleiomiomatosis pulmonar.

### DISCUSIÓN

La LAM, fue publicada inicialmente por von Stössel en 1931, presentando el caso de una mujer adulta que falleció por insuficiencia respiratoria; la autopsia

Recibido: 24 de noviembre de 2009. Aceptado: 24 de mayo de 2010.

Dr. Joaquín Ortega Quintanilla.  
jortegaquintanilla@hotmail.com



Figura 1. TC de tórax: se evidencian múltiples imágenes quísticas distribuidas en ambos campos pulmonares.

reveló múltiples quistes pulmonares y linfáticos dilatados, por lo que consideró a esta entidad como “cirrosis muscular” del pulmón; desde la descripción inicial de Von Stössel, poco se ha progresado en el conocimiento de su patogénesis o tratamiento<sup>4</sup>.

Es una enfermedad que afecta a mujeres en edad fértil aunque también se han descrito en mujeres posmenopáusicas (con/sin tratamiento hormonal sustitutivo) y hombres (asociado a esclerosis tuberosa)<sup>1</sup>. Puede ocurrir de manera esporádica (S-LAM) o asociada al complejo genético de esclerosis tuberosa (TSC-LAM), relacionándose ambas variedades con mutaciones de los genes TSC1 (hamartina) y TSC2 (tuberina) que regulan el crecimiento y la supervivencia celular a través de la vía de señalización de la proteína Akt/mTOR, la cual activa la S6 kinasa que origina alteración en la proliferación, migración e invasión celular produciendo células anormales de músculo liso en el tejido de los órganos afectados; se ha demostrado que una versión mutada de la tuberina se expresa fuertemente en las células LAM<sup>5,6</sup>. Esta proliferación de células anormales, hace que se agrupen formando agregados que crecen en las paredes de las vías aéreas, bloqueando el flujo del aire, sangre y linfa, y evolucionando a la formación de quistes; estos quistes son los responsables del neumotórax o quilotórax<sup>7</sup>.

Clínicamente, la LAM se caracteriza por la aparición de disnea progresiva inicialmente a grandes esfuerzos (59%), asociado a dolor torácico cuando se produce neumotórax espontáneo (39-53%); le sigue en frecuencia la tos seca (39%), y en menor porcentaje la hemoptisis, quiloptisis, quilotórax o derrame

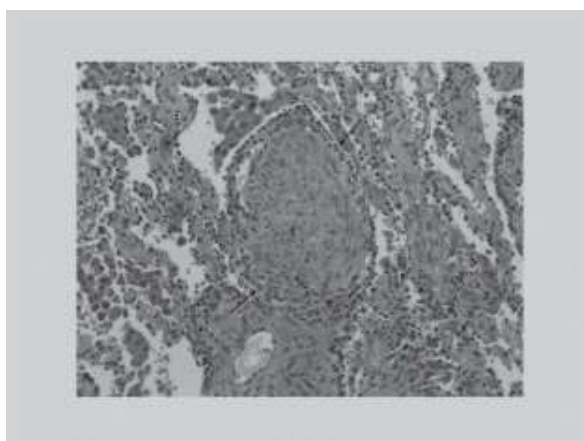


Figura 2. Hematoxilina Eosina 10x: en pulmones se observan múltiples espacios quísticos con células musculares lisas en la periferia, algunas se agrupan protuyendo hacia la luz a modo de formación polipoidea.

pericárdico quiloso (por obstrucción del conducto torácico y sus ramas tributarias)<sup>8</sup>.

La progresión y severidad de la enfermedad, se evalúa con las pruebas de función pulmonar (disminución de FEV<sub>1</sub> y la relación FEV<sub>1</sub>/FVC) y los hallazgos en imagen. En una revisión que realizaron Abbott et al<sup>8</sup>, encontraron en la Rx de tórax, opacidades reticulares (66%), aumento del volumen pulmonar (53%), derrame pleural (44%) y neumotórax (41%); la TC convencional y de alta resolución, mostró en los estadios iniciales de la enfermedad, quistes de 2-5 mm de paredes finas distribuidos por ambos campos pulmonares, pudiendo alcanzar el tamaño de 6-12 mm con el progreso de la misma; derrame pleural y neumotórax se vio en el 22% y 17% respectivamente.

El diagnóstico diferencial hay que hacerlo principalmente con aquellas patologías que originan quistes de paredes finas en el parénquima pulmonar como son el enfisema centrilobulillar (la pared de los quistes apenas es perceptible y predomina en campos superiores), la histiocitosis de células de Langerhans (se encuentran respetadas las bases pulmonares) y la fibrosis pulmonar idiopática (que predomina en campos inferiores, de localización subpleural y cursa con disminución del volumen pulmonar)<sup>9,10</sup>.

Entre las manifestaciones extrapulmonares, se ha visto que del 15-57% de las LAM presentan angiomiolipomas renales así como su asociación con la esclerosis tuberosa<sup>11</sup>.

El diagnóstico se realiza habitualmente mediante biopsia transbronquial realizando tinción inmunohistoquímica para HMB-45 (tiñe las células musculares

lisas o células LAM) y la presencia de receptores estrogénicos o de progesterona<sup>12</sup>.

No existe en la actualidad un tratamiento curativo para la LAM; dado que los estrógenos pueden ser un factor importante para la proliferación anómala de las células musculares, algunos tratamientos se centran en los efectos antiestrogénicos como son: sirolimus (inhibe a la proteína mTOR), los antagonistas estrogénicos específicos, inhibidores de la tirosin kinasa o de la angiogénesis y linfangiogénesis<sup>5,13</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Soler Ferer C et al. Linfangioleiomiomatosis en mujer postmenopáusica. Arch Bronconeumol 2009. doi:10.1016/j.abres.2009.07.06.
2. Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. Eur Resp J 2006; 27:1056-65.
3. Wullschleger S, Loewith R, May MN. TOR signaling in growth and metabolism. Cell 2006; 124:471-84.
4. Van Stossel E. Über muskulare Cirrhose der Lunge. Beitr Klin Tuberk Spezif Tuberkuloseforsch 1937; 90:432-42.
5. Olaya López E, García Ramírez JR, Carrasco Daza D, Guzmán de Alba E, Mondragón Armijo EV. Linfangioleiomiomatosis pulmonar. Reporte de caso, revisión de la literatura y discusión de las opciones terapéuticas. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 2008. 21(2):118-22.
6. Inoki K, Corradetti MN, Guan KL. Dysregulation of the TSC\_mTOR pathway in human disease. Nat Genet 2005; 37:19-24.
7. Travis WD, Colby TV, Koss MN; Rosado-de-Christenson ML, Müller NL, King TE. Idiopathic interstitial pneumonia and diffuse parenchymal lung disease. In: King DW, ed Atlas of nontumor pathology: non neoplastic disorders of the lower respiratory tract, fasc2, ser 1. Washington, DC: American Registry of Pathology and Armed Forces Institute of Pathology, 2001; 49-231.
8. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Fracrier AA, Franks TJ, Pugatch RD, Galvin JR. Lymphangioleiomyomatosis: Radiologic-Pathologic correlation. Radiographics 2005; 25:803-28.
9. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. Diseases characterized primarily by cysts and emphysema. In: Webb WR, Müller NL, Naidich DP, eds. High-resolution CT of the lung. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:421-63.
10. Naidich DP, Webb WR, Müller NL, Krinsky GA. Enfermedad pulmonar difusa. En: Naidich DP, Webb WR, Müller NL, Krinsky GA, eds. Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética del Tórax. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:421-4.
11. Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss J. Sporadic lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioleiomyomatosis: comparison of CT features. Radiology 2006; 242 (1):277-85.
12. Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. Cancer Control 2006; 13:276-85.
13. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. N Engl J med 2008; 358:140-51.
14. S. R. Johnson, J. F. Cordier, R. Lazor, V. Cottin, U. Costabel, S. Harari, M. Reynaud-Gaubert, A. Boehler, M. Brauner, H. Popper, F. Bonetti, C. Kingswood the Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis Eur Respir J 2010; 35: 14-26.