

# **Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

Volumen  
*Volume*

**15**

Número  
*Number*

**3**

Julio-Septiembre  
*July-September*

**2002**

*Artículo:*

## **Linfangioleiomiomatosis. Presentación de un caso y revisión de la literatura**

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

### **Otras secciones de este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### ***Others sections in this web site:***

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

# Linfangioleiomiomatosis

## Presentación de un caso y revisión de la literatura

Rafael Laniado-Laborín\*

Alfonso Valenzuela-Espinoza†

María Noemí Cabrales-Vargas§

**Palabras clave:** Linfangioleiomiomatosis, enfermedad quística pulmonar, HMB-45.

**Key words:** Lymphangioleiomyomatosis, cystic lung disease, HMB-45.

### RESUMEN

La linfangioleiomiomatosis es una enfermedad infrecuente que afecta exclusivamente a la mujer. Se caracteriza por la proliferación de células musculares lisas atípicas que, progresivamente ocluyen las vías aéreas, linfáticos y vasos sanguíneos. Presentamos un caso de linfangioleiomiomatosis en una mujer mexicana de 32 años de edad, con historia de neumotórax bilateral recidivante. La tomografía axial computada demostró la presencia de numerosas imágenes quísticas de pared delgada en toda la extensión de ambos pulmones. El diagnóstico se corroboró al identificar inmunorreactividad para el antígeno HMB-45 en la biopsia pulmonar. Se presenta una sinopsis de la literatura y se discuten las alternativas terapéuticas existentes para esta entidad.

### ABSTRACT

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare disease that exclusively affects women. It is characterized by the abnormal proliferation of atypical smooth muscle cells, which gradually occlude airways, and lymphatic and blood vessels. A case of a 32-year Mexican female, with a history of recurrent bilateral pneumothorax is presented. The thorax CT scan revealed numerous thin-walled cystic lesions throughout both lung fields. Lung biopsy specimens evaluated by immunohistochemical staining contained LAM cells that were positive for HMB-45.

### INTRODUCCIÓN

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad poco frecuente, que afecta exclusivamente a la mujer, primariamente durante la edad reproductiva. Se caracteriza por la proliferación no neoplásica de células musculares lisas atípicas, que progresivamente ocluyen las vías aéreas, los vasos linfáticos y sanguíneos, lo que lleva a una pérdida progresiva de la función pulmonar y a una muerte prematura<sup>1,2</sup>.

Una búsqueda en los índices electrónicos de revistas biomédicas mexicanas (Índice Mexicano de Revistas Biomédicas, Biblioteca Virtual de Salud y Medigraphic) no reveló reportes de LAM en México. A continuación, presentamos un caso de LAM en una mujer mexicana y una sinopsis de la literatura sobre este infrecuente padecimiento.

### RESUMEN CLÍNICO

Femenina de 32 años de edad, originaria y residente de Colima, educadora en nivel primario. Nunca ha fumado, refiere etilismo mínimo ocasional. Niega otras toxicoma-

\* Médico Neumólogo, Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación, Hospital General de Tijuana.

† Jefe del Departamento de Patología, Hospital General de Tijuana.

§ Médica Internista, Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Tijuana.

#### Correspondencia:

MSP. Rafael Laniado-Laborín, Emiliano Zapata 1423, Zona Centro. Tijuana, Baja California., CP 22000.

Teléfono 01 (664) 685-2775; Fax 01 (664) 686-5626

E-mail: rafaellaniado@hotmail.com

Trabajo recibido: 26-VIII-2002; Aceptado: 03-IX-2002.

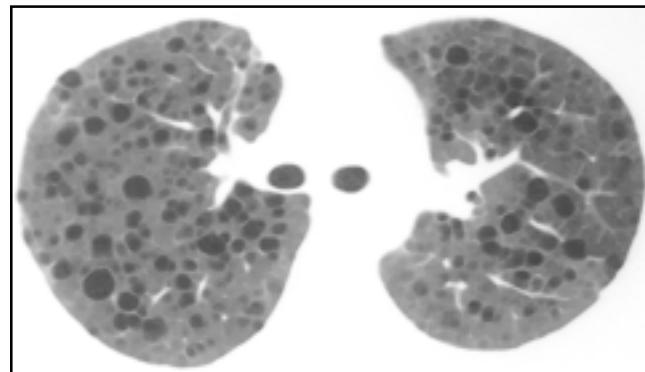
nías, exposición ocupacional a tóxicos respiratorios o a fauna doméstica. Refiere tres hermanos que han sido diagnosticados como asmáticos. Sólo se embarazó en una ocasión, a los 30 años de edad, resolviéndose el parto por cesárea; se practicó salpingooclásia durante el mismo acto quirúrgico. Niega antecedentes patológicos de importancia además del padecimiento actual.

Inició su sintomatología al presentar neumotórax espontáneo derecho en 1994, resuelto con pleurotomía cerrada; se realizó pleurodesis química a través de la sonda de pleurotomía, sin especificar la sustancia utilizada. En 1996, presentó neumotórax espontáneo izquierdo, resuelto también por pleurotomía cerrada y pleurodesis química. Nuevamente presentó neumotórax espontáneo derecho en 2000 y, en esa ocasión, se sometió a toracotomía para extirpación de bulas y biopsia pulmonar. Al final del acto quirúrgico se le realizó pleurodesis química con iodo-povidona. La biopsia pulmonar se reportó con enfisema panacinar, presencia de bulas y fibrosis pleural difusa. El nivel de  $\alpha$ -1 antitripsina en esa ocasión se reportó en 316mg/dL (n: 150-175mg/dL).

Presenta nuevamente neumotórax espontáneo izquierdo en febrero de 2002 y se somete ahora a toracotomía izquierda para extirpación de bulas y pleurodesis química con iodopovidona.

Acude a la Clínica de Neumología de nuestro hospital por primera vez en junio de 2002. Refiere como único síntoma disnea de medianos esfuerzos. A la exploración física presentó: peso 62kg, talla 160cm, tensión arterial 110/70, 84 pulsaciones y 18 respiraciones por minuto. Cicatrices quirúrgicas antiguas de toracotomía en ambos hemitórax. Resto de la exploración negativa.

Los exámenes de laboratorio de rutina estuvieron dentro de los límites normales. La espirometría mostró un patrón mixto con una reducción leve de la capacidad vital forzada (CVF: 2.70L, predecible 3.6L; 75%) y del VEF-1 (2L, predecible 3.1L; 64%), relación VEF-1/CVF normal



**Figura 1.** Corte tomográfico que muestra la presencia de múltiples quistes en el parénquima pulmonar, de pared extremadamente delgada y distribución heterogénea.

(74%; 86% del predecible) y un flujo espiratorio medio marcadamente reducido (1.4L, predecible 3.7L; 39%).

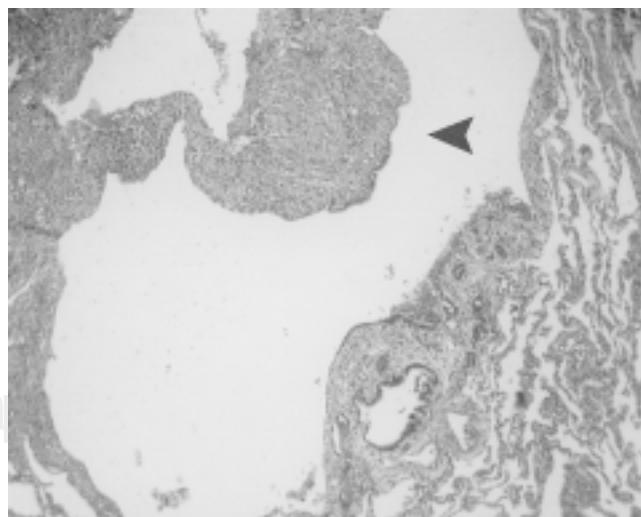
La radiografía de tórax mostraba como única anomalía un leve engrosamiento de la pleura cisural en pulmón izquierdo. La tomografía axial computada (TAC), mostró la presencia de múltiples imágenes quísticas distribuidas uniformemente en ambos pulmones. La pared de estas imágenes quísticas es muy delgada y su diámetro es muy variable, alcanzando en algunas de ellas hasta 5cm (Figura 1).

Se realizan nuevos cortes histológicos a partir del material obtenido durante la primera toracotomía y, se tiñen con las técnicas de hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson y marcadores para la línea melanocítica (HMB-45). En los cortes examinados se observan alvéolos conservados; en el intersticio y alrededor de algunos bronquiolos y de algunos espacios quísticos con revestimiento endotelial en sus paredes, hay proliferación importante de músculo liso que se dispone en haces (Figura 2). Se identifica inmunorreactividad para el antígeno HMB-45 en los cortes examinados. No se identificaron células malignas.

## DISCUSIÓN

La LAM fue descrita por primera vez en 1937, y desde entonces se ha progresado muy poco en el conocimiento de su patogénesis y tratamiento<sup>2</sup>. La LAM fue descrita como tal por primera vez por Cornog en 1966, en una recopilación de casos publicados en la literatura bajo diferentes términos, tales como linfangiomioma, linfangiopericitoma, etcétera<sup>3</sup>.

Es un padecimiento que afecta exclusivamente a la mujer. Suele presentarse durante la cuarta década de la vida, siendo la mayoría de ellas de raza blanca. Cuando se diagnostica después de la menopausia, casi todas las



**Figura 2.** Microquiste con paredes revestidas de músculo liso, más ostensible en área nodular (cabeza de flecha).

pacientes se encuentran recibiendo terapia sustitutiva con estrógenos<sup>4</sup>.

La etiología de la LAM es desconocida. No se ha demostrado una tendencia familiar para el desarrollo de LAM, aunque los hallazgos histopatológicos a nivel pulmonar son idénticos a los de la esclerosis tuberosa, enfermedad heredada en forma autosómica que afecta, entre otros órganos, al pulmón<sup>1</sup>.

La LAM se caracteriza histológicamente por la presencia de cambios quísticos difusos a nivel pulmonar, asociados a proliferación de células musculares lisas atípicas. Puede afectar la estructura del pulmón, incluyendo la pleura, y las paredes de los bronquiolos, arterias pulmonares, vénulas y espacios aéreos distales. La patogenia de los cambios quísticos en la LAM es desconocida, se ha especulado si la proliferación del músculo liso puede obstruir circunferencialmente la luz de los bronquiolos y favorecer el desarrollo de cambios quísticos y de neumotórax. La afección de las vénulas puede progresar a su obstrucción total, provocando hipertensión pulmonar venosa, lo que explicaría la hemoptisis. Por último, la obstrucción de los linfáticos puede explicar la alteración en el flujo normal de la linfa, con el consecuente desarrollo de quilotorax, quiloperitoneo, quiloptosis, etcétera<sup>2</sup>.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la disnea de esfuerzo y el neumotórax. El neumotórax suele ser recidivante y, frecuentemente se presenta en sujetos con radiografía torácica normal. El neumotórax recidivante bilateral no es una manifestación frecuente. La tos es también una manifestación común, presentándose en más de la mitad de los casos. Otras manifestaciones clínicas incluyen la hemoptisis, el dolor torácico y el quilotorax. La interrupción del flujo del quilo provoca también el desarrollo de manifestaciones menos comunes como ascitis quilosa, quiloptosis, quiluria, quilopericardio y linfaedema de miembros pélvicos<sup>5</sup>.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con LAM presentan un angiomiolipoma renal, tumor extremadamente raro en la población general. Se trata de un tumor renal hamartomatoso que suele cursar asintomático, pero ocasionalmente puede provocar dolor en fosa renal, hematuria y masa palpable<sup>6</sup>.

No existen anomalías de laboratorio específicas de LAM. Las pruebas de funcionamiento respiratorio muestran patrones variables, incluyendo patrones, obstructivo, restrictivo y mixto. La difusión de monóxido de carbono se encuentra disminuida en la mayoría de los pacientes.

Los hallazgos radiográficos varían de acuerdo a la severidad de la enfermedad. Inicialmente la radiografía de tórax es normal, en estadios finales puede mostrar un patrón "en panal de abeja"; a diferencia de la neumopatía intersticial difusa, en la LAM este patrón reticular es más tenue, dada la ausencia de fibrosis significativa. Un hallazgo radiográfico frecuente es la presencia de neumotórax<sup>5</sup>.

La TAC de tórax suele ser francamente anormal al momento del diagnóstico, aun cuando las placas simples sean normales. La TAC de alta resolución es más sensible que

la TAC convencional, y puede mostrar alteraciones aun cuando las pruebas de funcionamiento respiratorio sean normales, permitiendo la identificación más temprana de la enfermedad. La TAC muestra las imágenes quísticas diseminadas que explican el patrón reticular en la radiografía simple. Estos quistes están ocupados por aire y varían en tamaño de 2 a 60mm, tienen una pared delgada, regular, que puede ser apenas perceptible; no tienen predilección por alguna área en especial. El parénquima entre los quistes tiene aspecto normal. La TAC abdominal puede revelar la presencia de angiomiolipomas renales y adenopatías retroperitoneales, paraaórticas o pélvicas<sup>1,2,5</sup>.

Los estudios de inmunohistoquímica con el anticuerpo monoclonal HMB-45 son positivos en los tejidos afectados por la LAM. Aunque se desconoce el significado fisiopatológico de esta inmunorreactividad, dada su alta sensibilidad y especificidad la tinción se considera ahora como el estándar de oro para el diagnóstico de LAM. Las células anormales de la LAM se tiñen positivamente para HMB-45, mientras que las células pulmonares normales, y las de músculo liso en las neumopatías intersticiales fibroticas, no lo hacen<sup>7</sup>.

Se ha descrito extensamente, en forma anecdótica, que las manifestaciones de la LAM se agravan por el embarazo y con la administración de estrógenos exógenos, incluyendo los casos de LAM en mujeres posmenopáusicas. Las células que proliferan anormalmente en la LAM tienen receptores estrogénicos (hasta un 80% de las células) y progesterón (virtualmente el 100%). Como el tejido pulmonar normal carece de estos receptores, se ha especulado sobre la posibilidad de que estas hormonas participen en la patogenia de esta entidad. Sin embargo, el único estudio reportado en la literatura sobre esta probable asociación, el estudio de casos y controles de Wahedna y colaboradores, no pudo demostrar una asociación entre el uso de anticonceptivos orales y el desarrollo de LAM<sup>4</sup>.

El diagnóstico de LAM suele retrasarse por años (en promedio se retraza de cuatro a siete años). Frecuentemente la LAM se diagnostica inicialmente en forma equivocada ya sea como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Este error es explicable dada la rareza de la enfermedad y la falta de especificidad de los síntomas y de los hallazgos radiográficos en los estudios simples<sup>5,6</sup>.

El diagnóstico definitivo requiere de biopsia pulmonar quirúrgica y que ésta sea analizada por un patólogo pulmonar experimentado. Los pacientes deben de ser evaluados cuidadosamente para descartar la posibilidad de que se trate de una esclerosis tuberosa y no de LAM.

El curso clínico de la LAM es muy variable, y la historia natural de la enfermedad se conoce en forma incompleta, dado que la mayor parte de las series incluyen muy pocas pacientes. En general, se considera que la enfermedad es lentamente progresiva, llevando a la larga, a insuficiencia respiratoria. La sobrevida reportada varía, se estima que menos del 40% de los pacientes sobrevivan 10 años *a partir del inicio de la sintomatología*<sup>5,7</sup>.

La LAM debe diferenciarse principalmente de las neumopatías intersticiales, siendo el granuloma eosinofílico el principal diagnóstico diferencial. Éste se observa principalmente en fumadores ( $> 90\%$ ), y se caracteriza por la presencia de múltiples quistes de pared delgada de predominio en lóbulos superiores. La biopsia suele establecer el diagnóstico al mostrar un patrón de fibrosis estelar e histiocitos de Langerhans, hallazgos ambos, ausentes en la LAM<sup>1</sup>. La endometriosis torácica también se caracteriza por la presencia de neumotórax recidivante en mujeres en edad fértil, sin embargo estos eventos son catameniales, y la TAC no muestra el patrón quístico típico de la LAM<sup>8</sup>.

Basado en que la enfermedad se presenta sólo en mujeres en edad fértil o que están recibiendo suplementos hormonales, que se agrava durante el embarazo, y que se han detectado receptores estrogénicos y progestágenos en las células de los tejidos anómalos de LAM, se ha intentado el tratamiento basado en la manipulación hormonal. Existen múltiples reportes de pacientes tratadas con ooforectomía, progesterona, tamoxifeno u otros agentes antiestrógenos, agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante e, incluso la radioablación de los ovarios. En varios reportes se han utilizado combinaciones de estos tratamientos. La respuesta a todos estos esquemas ha sido variable, y hasta ahora es imposible obtener conclusiones válidas con respecto a su efectividad. En la actualidad, no existen reportes que sustenten una buena correlación entre la presencia de receptores hormonales en el tejido patológico y la respuesta a la terapia hormonal. Se ha reportado que la ooforectomía, los progestágenos o la combinación de ambos parecen ofrecer los mejores resultados<sup>1,2</sup>. Estas conclusiones, sin embargo, no explican los casos reportados de sobrevida prolongada sin tratamiento alguno.

En cuanto al tratamiento de las complicaciones, se ha intentado la pleurodesis química y quirúrgica para el manejo del neumotórax. Este procedimiento sin duda, hará técnicamente más difícil realizar un trasplante pulmonar si posteriormente se requiere. El tratamiento del quilotorax resulta aún más complejo y con resultados inciertos, ya sea mediante medidas médicas (dieta libre de grasa y suplemento de triglicéridos de cadena mediana) o quirúrgicas.

El trasplante pulmonar es una alternativa para las pacientes con enfermedad terminal. Boehler y colaboradores, reportan sobrevida actuarial de 69% al año y, 58% a los dos años<sup>9</sup>. Se ha documentado en dos casos, la recurrencia de la enfermedad en el pulmón transplantado; en ambos casos el donador era varón, y en uno de ellos las células de músculo liso

que proliferaron anormalmente eran del donador<sup>10</sup>. Esta observación sugiere la presencia de algún tipo de mitógeno circulante en la patogénesis de la LAM.

Nuestra paciente representa un caso típico de LAM: se diagnosticó durante la cuarta década de la vida, después de ocho años de evolución clínica. Presentó neumotórax espontáneo recidivante bilateral, secundario a enfermedad pulmonar quística, demostrada por TAC. Se confirmó el diagnóstico con la positividad del estudio inmunohistoquímico con el marcador HMB-45.

## CONCLUSIONES

La presencia de neumotórax espontáneo en una mujer en edad reproductiva debe hacernos sospechar la posibilidad de LAM; si la TAC muestra el patrón quístico característico, estará justificado obtener una biopsia pulmonar para confirmar el diagnóstico mediante el marcador HMB-45.

## REFERENCIAS

1. Sullivan EJ. *Lymphangioleiomyomatosis. A Review*. Chest 1998;114:1689-1703.
2. NHLBI Workshop Summary. *Report of workshop on lymphangioleiomyomatosis*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:679-683.
3. Cornog JL, Enterline HT. *Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyliferous lymphatics synonymous with lymphangio-pericytoma*. Cancer 1966;19:1909-1930.
4. Wahedna I, Cooper S, Williams J, Paterson IC, Britton JR, Tattersfield AE. *Relation of pulmonary lymphangio-leiomymatosis to use of the oral contraceptive pill and fertility in the UK: a national case-control study*. Thorax 1994;49:910-914.
5. Taylor JR, Ryn J, Colby TV, Raffin TA. *Lymphangioleiomyomatosis: Clinical course in 32 patients*. N Engl J Med 1990; 323:1254-1260.
6. Maziak DE, Kesten S, Rappaport DC, Maurer J. *Extrathoracic angiomyolipomas in lymphangioleiomyomatosis*. Eur Respir J 1996;9:402-405.
7. 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;151:527-533.
8. Joseph J, Sahn SA. *Thoracic endometriosis syndrome: New observations from an analysis of 110 cases*. Am J Med 1996;100:164-170.
9. Boehler A, Speich R, Russi EW, Weber W. *Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis*. N Engl J Med 1996; 335:1275-1280.
10. Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, Keenan R, Griffith BP. *Lymphangioleiomyomatosis: Recurrence after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant 1994;13:714-719.