

# Linfangioleiomomatosis pulmonar. Reporte de caso, revisión de la literatura y discusión de las opciones terapéuticas

ENRIQUE EDUARDO OLAYA-LÓPEZ\*  
JUANA ROSALBA GARCÍA-RAMÍREZ†  
DANIEL CARRASCO-DAZA§  
ENRIQUE GUZMÁN DE ALBA||  
EDGAR VINICIO MONDRAGÓN-ARMijo¶

\* Internista. Residente del Curso Universitario de Especialidad en Neumología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

† Patóloga. Residente del Curso de Alta Especialidad en Patología Pulmonar, INER.

§ Patólogo adscrito al Servicio de Patología, INER.

|| Jefe del Servicio Clínico 3, INER.

¶ Neumólogo adscrito al Servicio Clínico 3, INER.

Trabajo recibido: 16-VI-2008; aceptado: 27-VI-2008

Conflictos de intereses: Ninguno

118

## RESUMEN

*La linfangioleiomomatosis (LAM) es un trastorno sistémico lentamente progresivo, muy raro, que casi exclusivamente afecta a mujeres en edad reproductiva; es muy probable que siempre exista involucro pulmonar. Se han descrito dos variantes clínicas, la S-LAM (LAM esporádica) y la TSC-LAM (LAM asociada al complejo de esclerosis tuberosa). La enfermedad tiene un curso clínico lento que lleva eventualmente a insuficiencia respiratoria. A pesar de una amplia gama de opciones terapéuticas, hasta la fecha no hay un tratamiento específico que tenga impacto en la morbimortalidad. Presentamos el caso de una mujer de 34 años con disnea, enfermedad quística pulmonar corroborada por tomografía y diagnóstico histológico de LAM.*

**Palabras clave:** Linfangioleiomomatosis, complejo esclerosis tuberosa, enfermedad quística pulmonar, angiomiolipoma renal, rapamicina.

**Key words:** Lymphangioleiomyomatosis, tuberous sclerosis complex, pulmonary cystic disease, renal angiomyolipoma, rapamycin.

## ABSTRACT

*Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare, slowly progressive systemic disease, affecting mainly women during their reproductive years; lung involvement is the rule. Two clinical forms are recognized: S-LAM (sporadic) and TSC (associated to Tuberous Sclerosis Complex). The disease has a slow progressive course that eventually leads to respiratory insufficiency. Despite a wide variety of therapeutic options, there is no single treatment with a beneficial effect on morbidity and mortality. We present the case of a 34 year old woman with dyspnea, lung cysts on CT scan and histologic diagnosis of LAM.*

## INTRODUCCIÓN

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es un trastorno sistémico muy raro, lentamente progresivo, que casi siempre afecta mujeres en edad reproductiva, y en donde casi siempre existe involucro pulmonar.<sup>1</sup> La primera descripción fue hecha en 1937 por van Stoppel;<sup>2</sup> hasta ahora, se han reportado menos de 1,500 casos en la literatura, de los cuales apenas cuatro corresponden a hombres y en su mayoría, asociados al complejo de esclerosis tuberosa. Hasta la fecha, solamente existe reportado un caso de LAM pulmonar en México.<sup>3</sup>

## CASO CLÍNICO

Mujer de 34 años, con cinco meses de disnea progresiva y episodios de tos seca. En estudio ginecológico de rutina se detectó miomatosis uterina, realizando miomectomía; en el posoperatorio se observó hipoxemia severa por lo que se envió al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Al ingresar presentaba PaO<sub>2</sub> de 50 mmHg y saturación del 70% respirando aire ambiente. La radiografía de tórax mostró infiltrado reticulomicronodular difuso, bilateral, sugestivo de patrón intersticial (Figura 1); en la tomografía computarizada (TC) de alta resolución de tórax se observaron numerosas imágenes quísticas bilaterales de tamaño variable (Figura 2). La TC abdominal sólo evidenció un pequeño quiste renal derecho, descartando la presencia de angiomiolipoma. La biopsia pulmonar a cielo abierto confirmó histológica e inmunohistoquímicamente el diagnóstico de linfangioleiomiomatosis pulmonar (Figuras 3 y 4). La paciente egresó con tratamiento de oxígeno, antiestrógenos (tamoxifeno) y sirolimus (rapamicina). Queda pendiente realizarle ooforectomía bilateral.

## DISCUSIÓN

### Conceptos básicos

Desde su descripción inicial, hace más de 70 años, en la última década han existido grandes avances en la biología molecular de la enferme-

dad sin redituar en beneficio del tratamiento y calidad de vida de las pacientes. El período transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo es de tres a cinco años, lo que permite suponer que existe subdiagnóstico, pues es una entidad muy rara, con incidencia menor a 10 casos/100,000 habitantes.

Los diagnósticos diferenciales a considerar son, enfisema pulmonar, histiocitosis de Langerhans, neumonía intersticial linfoцитaria, neumonitis por hipersensibilidad, displasia broncopulmonar y leiomirosarcoma pulmonar de bajo grado; menos frecuentemente, síndrome de Birt-Hogg-Dubé y enfermedad de Gorham.<sup>3</sup> En su historia natural, la enfermedad cursa con limitación progresiva al flujo aéreo, con VEF<sub>1</sub> disminuido y aumento del volumen residual y de la capacidad pulmonar total. La edad promedio al diagnóstico es de 35 años, con una media de supervivencia de 30% a 10 años.

El tamaño de los quistes pulmonares está fuertemente asociado a la presencia de neumotórax (mayor tamaño, mayor riesgo), y ocurre aproximadamente en 60-70% de los casos; el quilotórax ocurre en el 35%. Puede haber angiomiolipoma renal asociado hasta en el 60% y su presencia obliga a descartar el diagnóstico de esclerosis tuberosa.<sup>4</sup>

Las manifestaciones clínicas abarcan disnea, dolor pleurítico, tos, hemoptisis y, en casos más severos, neumotórax recurrente (la presentación clínica más frecuente) o quilotórax.<sup>5</sup>

Histológicamente, los pacientes con LAM desarrollan proliferación anormal de células productoras de músculo liso peribronquial, perivasicular y perilinfático (células LAM), que lleva a una obstrucción al flujo aéreo y formación de quistes pulmonares. Dichas células contienen un citoplasma eosinófilo, retículo endoplásmico rugoso en cantidades importantes y escasas mitosis; tiñen positivamente a la alfa-actina y para el anticuerpo HMB-45, que reacciona ante la glicoproteína gp100, presente en melanocitos inmaduros.<sup>6</sup>

Radiológicamente, lo más característico es una infiltración quística difusa e imágenes reticulomicronodulares. Los quistes de menor tamaño pueden pasar inadvertidos en una radiografía, pero son visibles en una tomografía de



**Figura 1.** Telerradiografía de tórax que muestra infiltrado micronodular y reticular difuso bilateral.

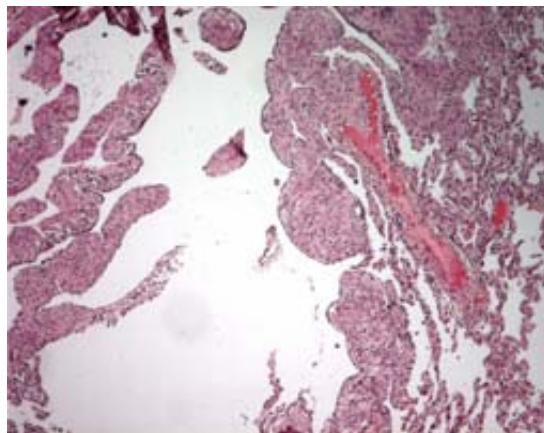


**Figura 2.** TC alta resolución de tórax con evidencia de múltiples imágenes quísticas difusas, bilaterales.

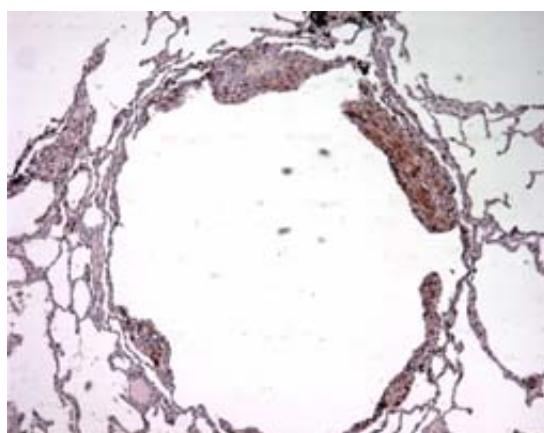
alta resolución, con un diámetro variable desde 2 mm hasta 20 mm.<sup>6</sup> El estándar de oro para el diagnóstico sigue siendo la biopsia pulmonar a cielo abierto.

#### Aspectos moleculares<sup>7-15</sup>

LAM puede ocurrir de manera esporádica (S-LAM) o asociada al complejo genético de escle-



**Figura 3.** El pulmón muestra espacios quísticos con cantidad moderada de células de músculo liso rodeando la periferia de los espacios; algunas forman nódulos que sobresalen hacia el lumen. En este caso, el parénquima pulmonar se ve afectado entre un 25 y 50%, considerándose afección moderada.



**Figura 4.** Linfangioleiomiomatosis; tejido procesado mediante inmunohistoquímica con HMB45, muestra positividad (marrón) en las células de músculo liso, mientras que las células del revestimiento alveolar son negativas (azul).

rosis tuberosa (TSC-LAM). Ambas variedades clínicas se relacionan con mutaciones en los genes TSC1 y TSC2, que regulan la señalización de diferentes caminos celulares críticos en el control energético.

Se han descrito dos genes: TSC1 (hamartina) y TSC2 (tuberina); ambos regulan el

crecimiento y la supervivencia celular a través de la vía de señalización de la proteína Akt/mTOR (mammalian target of rapamycin). La mTOR activa la S6 kinasa y lleva a desregulación en la proliferación, migración e invasión celular con la subsecuente producción de células anormales de músculo liso en el tejido de las estructuras afectadas. Se ha demostrado que una versión mutada de la tuberina se expresa fuertemente en las células LAM.

Recientemente se ha reportado que el uso de sirolimus (rapamicina), puede ser de utilidad en pacientes con LAM pulmonar. Este estudio fue inicialmente conducido en pacientes con angiomiolipomas ( $n = 20$ ), pero un número de ellos cursaban, además, con LAM ( $n = 11$ ) y secundariamente se demostró como hallazgo una mejoría del VEF<sub>1</sub> y FVC en un 5-10%, lo que sugiere que un tratamiento dirigido a la vía de señalización mTOR puede ser promisorio. El estudio MILES (estudio multicéntrico internacional en pacientes con LAM para evaluar la eficacia de sirolimus) inició en 2006 y lleva como objetivo evaluar la mejoría del VEF<sub>1</sub> en seguimiento a tres años en pacientes con LAM tratados con este medicamento. Igualmente, existe un estudio clínico en donde se evaluó la eficacia de doxiciclina a través de la medición urinaria de metaloproteínasas, lo que disminuía la remodelación celular, con buenos resultados.

## El futuro

La medición de niveles séricos de VEGF-D como método diagnóstico y de tamizaje en estos pacientes es promisorio. Los dos organismos internacionales de LAM (Alianza para la Esclerosis Tuberosa y la Organización Europea), han identificado los siguientes blancos moleculares potenciales para el tratamiento específico: a) inhibidores de la proteína mTOR (sirolimus, everolimus); b) antagonistas estrogénicos selectivos (fispemifen); c) inhibidores de tirosin kinasa (imatinib); d) inhibidores de metaloproteínasas (doxiciclina); e) inhibidores de angiogénesis (bevacizumab) y f) inhibidores de linfangiogénesis (antiVEGF-D).

## Conclusiones

La linfangioleiomomatosis a pesar de ser una enfermedad muy rara, forma parte de la amplia gama de enfermedades pulmonares en mujeres en edad reproductiva y que se presentan con infiltrado intersticial, neumotórax recurrente o enfermedad quística pulmonar. Hasta ahora, no existen tratamientos curativos; sin embargo, el avance en el conocimiento molecular ha propiciado una serie de sitios potenciales para el desarrollo de medicamentos, lo cual nos lleva a pensar en un futuro mucho más alentador.

121

## REFERENCIAS

- Johnson SR. *Lymphangioleiomyomatosis*. Eur Respir J 2006;27:1056-1065.
- Van Stssel E. *Über muskulare cirrhose der lunge*. Beitr Klin Tuberk Spezif Tuberkuloseforsch 1937; 90:432-442.
- Laniado-Laborín R, Valenzuela-Espinaza A, Cabrales-Vargas MN. *Linfangioleiomomatosis. Presentación de un caso y revisión de la literatura*. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2002;15:162-165.
- McCormack FX. *Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update*. Chest 2008;133:507-516.
- Ryu JH, Swensen SJ. *Cystic and cavitary lung diseases: focal and diffuse*. Mayo Clin Proc 2003;78:744-752.
- Chan JK, Tsang WY, Pau MY, Tang MC, Pang SW, Fletcher CD. *Lymphangioleiomyomatosis and angiomyolipoma: closely related entities characterized by hamartomatous proliferation of HMB-45-positive smooth muscle*. Histopathology 1993; 22:445-455.
- Glassberg MK. *Lymphangioleiomyomatosis*. Clin Chest Med 2004;25:573-582.
- Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. *Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis*. Arch Pathol Lab Med 2000;124:267-275.
- Young LR, Inoue Y, McCormack FX. *Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis*. N Engl J Med 2008;358:199-200.
- Yu J, Astrinidis A, Howard S, Henske EP. *Estradiol and tamoxifen stimulate LAM-associated angiomyolipoma cell growth and activate both genomic and nongenomic signaling pathways*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004;286:L694-700.
- Eliasson AH, Phillips YY, Tenholder MF. *Treatment of lymphangioleiomyomatosis. A meta-analysis*. Chest 1989;96:1352-1355.
- Glassberg MK, Elliot SJ, Fritz J, et ál. *Activation of the estrogen receptor contributes to the progression of pulmonary lymphangioleiomyomatosis via matrix meta-*

- Iloproteinase-induced cell invasiveness.* J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1625-1633.
13. Kalomenidis I. *Octreotide and chylothorax.* Curr Opin Pulm Med 2006;12: 264-267.
14. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et ál. *Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis.* N Engl J Med 2008;358: 140-151.
15. Moses MA, Harper J, Folkman J. *Doxycycline treatment for lymphangioleiomyomatosis with urinary*
- monitoring for MMPs.* N Engl J Med 2006;354:2621-2622.

**Correspondencia:**

Enrique Eduardo Olaya-López  
Beta 34, colonia Romero de  
Terreros. México, DF., 04310  
Correo electrónico.  
[drolaya@yahoo.com.mx](mailto:drolaya@yahoo.com.mx)