

Linfangioleiomiomatosis pulmonar

Un reto diagnóstico en un país en vías de desarrollo

Pulmonary lymphangioleiomyomatosis

A diagnostic challenge in a developing country

JAVIER ALFONSO SÁNCHEZ-SOSA, SUYAPA SOSA • TEGUCIGALPA (HONDURAS)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3130>

Resumen

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad neoplásica rara y progresiva que afecta casi exclusivamente mujeres en edad fértil. La incidencia anual es de cinco a nueve casos por cada millón de mujeres anualmente, representando una causa infrecuente de derrame pleural. Se caracteriza por quistes pulmonares de paredes finas, derrame pleural quiloso, linfangioleiomiomas y angiomiolipomas renales, que eventualmente progresa a falla respiratoria. Puede presentarse de forma esporádica (SLAM) o asociada al complejo de esclerosis tuberosa (TSC-LAM) (1). Se reporta el caso de un paciente femenino de 39 años, previamente sana, que acude por disnea y tos crónica progresiva cuyos, Los estudios radiológicos revelaron derrame pleural derecho y neumopatía intersticial, ameritando estudios diagnósticos invasivos y complejos hasta obtener un diagnóstico definitivo. Sin embargo, a pesar de obtener un diagnóstico certero, su evolución resultó desfavorable. En conclusión, la linfangioleiomiomatosis pulmonar es una afección neoplásica extremadamente inusual cuyo abordaje diagnóstico complejo requiere una alta capacidad investigativa. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3130>).

Palabras clave: *linfangioleiomiomatosis, derrame pleural, radiología, neumología, quilo*

Abstract

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare, progressive neoplastic disease that almost exclusively affects women of reproductive age. The annual incidence is five to nine cases per million women, representing an uncommon cause of pleural effusion. It is characterized by thin-walled pulmonary cysts, chylous pulmonary effusion, and kidney lymphangioleiomyomatosis and angiomyolipomas, which eventually progresses to respiratory failure. It may present sporadically (SLAM) or be associated with the tuberous sclerosis complex (TSC-LAM) (1). We report the case of a previously healthy 39-year-old female who presented with a complaint of dyspnea and chronic progressive cough. Her radiological tests showed right pleural effusion and interstitial lung disease, meriting complex invasive diagnostic tests to obtain a definitive diagnosis. However, despite obtaining an accurate diagnosis, her disease course was unfavorable. In conclusion, pulmonary lymphangioleiomyomatosis is an extremely rare neoplastic disorder whose complex diagnostic approach requires a high investigative capacity. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3130>).

Keywords: *lymphangioleiomyomatosis, pleural effusion, radiology, pulmonology, chyle*

Dr. Javier Alfonso Sánchez-Sosa: Especialista de Medicina Interna; Dra. Suyapa Sosa: Especialista en Neumología. **Instituto Nacional Cardiopulmonar.** Tegucigalpa (Honduras)
Correspondencia: Dr. Javier Alfonso Sánchez-Sosa. Tegucigalpa (Honduras).
E-Mail: javier_sanchezs@hotmail.com
Recibido: 14/II/2024 Aceptado: 16/IX/2024

Introducción

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una rara enfermedad sistémica, lentamente progresiva, asociada a destrucción pulmonar quística, tumores abdominales, y acumulación de quilo debido a infiltración de células inmaduras de músculo liso neoplásico denominadas “células LAM”. La incidencia reportada a nivel mundial oscila entre cinco a nueve casos por cada millón de mujeres (1). Tradicionalmente, se presenta con disnea progresiva, neumotórax espontáneo y, en

20% de los casos como derrame pleural quiloso en una mujer en edad fértil (2). Su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, ya que la presentación de disnea progresiva es vaga con múltiples diagnósticos diferenciales, implicando un retraso en el diagnóstico hasta por cinco años.

El diagnóstico de LAM es complejo e implica la realización de una tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TACAR), TAC abdominopélvica buscando angiomiolipomas o linfangioleiomiomas, y la medición de

niveles séricos de factor D de crecimiento vascular endotelial (VEGF-D). En algunos casos, es necesario realizar biopsia pulmonar para confirmar diagnóstico (3). Asimismo, el tratamiento es complejo y ha cambiado en las últimas décadas y de difícil acceso en algunos países a nivel mundial.

La importancia de este caso radica en que, al ser una enfermedad infrecuente con una presentación inespecífica, rara vez se sospecha cuando ocurre, lo que reduce la calidad de vida y retrasa el diagnóstico hasta que surgen complicaciones pulmonares que requieren un tratamiento multidisciplinario. Por tanto, se debe mantener un alto índice de sospecha, ya que la progresión de la enfermedad puede ser favorable si se diagnostica precozmente. Presentamos el caso una femenina de 39 años que acudió a nuestro servicio por quilotórax, cuyo abordaje diagnóstico, llevó a la documentación histopatológica de linfagioleiomiomatosis pulmonar, a pesar de las limitaciones económicas de nuestro sistema de salud.

Presentación de caso

Se presenta el caso de una paciente femenina de 39 años, ama de casa, procedente de Tegucigalpa, Honduras, sin antecedentes relevantes, nulípara, sin antecedente tabáquico. Acude al hospital por disnea progresiva y tos seca de cuatro meses de evolución que no mejora con broncodilatadores de acción corta, negando fiebre, trauma o dolor pleurítico.

Al evaluarla, se encuentra cifras tensionales 110/80 mmHg, frecuencia cardíaca y pulso de 95/min, frecuencia respiratoria 31/min, y temperatura de 36.6 grados Celsius. Se encontraba lúcida, cooperadora, pero con habla entrecortada por la disnea. La exploración física no mostraba ingurgitación yugular ni adenopatías. La exploración cardíaca no evidenciaba anormalidades. No obstante, la exploración

pulmonar revelaba una expansibilidad pulmonar asimétrica del hemitórax derecho, matidez en el tercio inferior posterior, y disminución los ruidos respiratorios ipsilaterales. Su abdomen no era doloroso a la palpación y sus extremidades eran simétricas sin edemas.

Se realizó una radiografía de tórax, mostrando una radiopacidad homogénea en el tercio inferior derecho compatible con derrame pleural (Figura 1A). El análisis bioquímico inicial era normal, al igual que su electrocardiograma. Se decidió ingresar para estudio del derrame pleural y se realizó una toracentesis obteniendo un líquido de aspecto lechoso y espeso (Figura 1B). El análisis citoquímico del líquido pleural reportó: proteínas de 4.45 g/dL, lactato deshidrogenasa de 455 U/L, glucosa de 96 mg/dL, 1050 células por mm³ con predominio de linfocitos en 95%. Se le solicitaron triglicéridos y colesterol en el líquido que reportaron 597 mg/dL y 101 mg/dL, respectivamente, compatible con quilotórax. La citología de líquido pleural no reveló células LAM.

Se le practicó un ultrasonido torácico y abdominal evidenciando líquido pleural libre con un contenido aproximado de 2000 mL, y un quiste ovárico derecho, sin datos de angiomiolipomas en el resto de cavidad abdominal. Se colocó un catéter pleural con el fin de drenar el derrame pleural y aliviar la disnea, cuyo drenaje superó los 5000 mL. Asimismo, se realizó una TACAR, que reveló un patrón reticular fino bilateral intersticial, compatible con engrosamiento septal y múltiples quistes pulmonares de paredes finas, distribuidos de forma difusa, bilateral, redondeadas, midiendo entre 5-15 mm (Figura 2).

Dado que el VEGF-D sérico no está disponible en nuestra institución, se decidió realizar una biopsia pulmonar para alcanzar el diagnóstico definitivo. Cabe mencionar que no

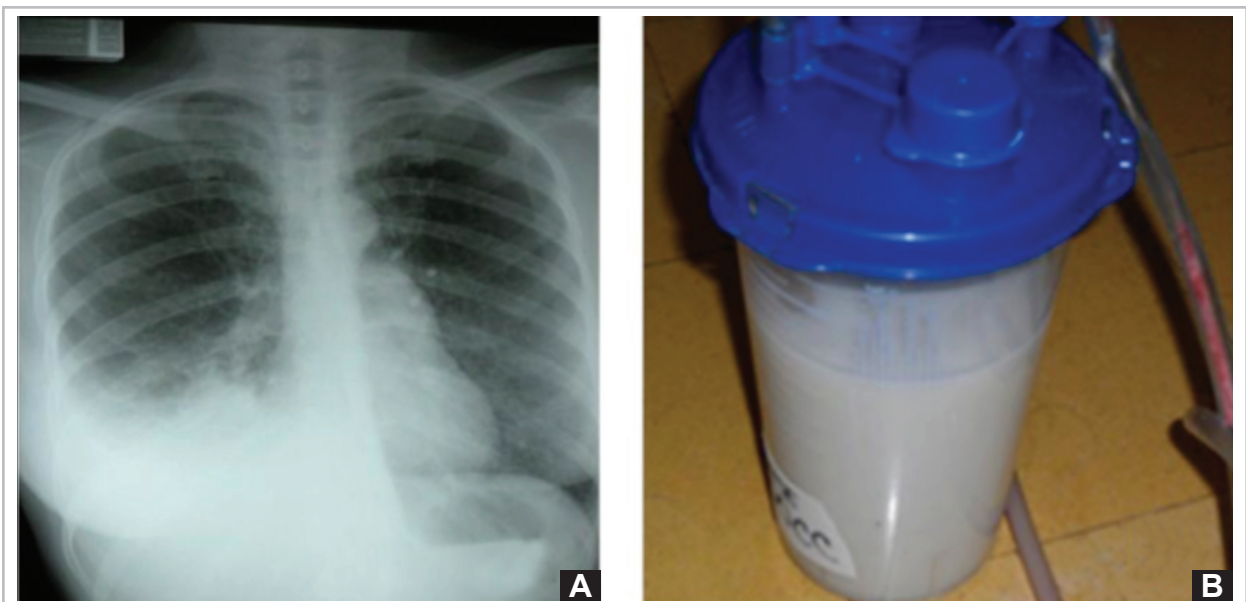


Figura 1. (A) radiografía de tórax evidencia derrame pleural. (B) quilotórax.

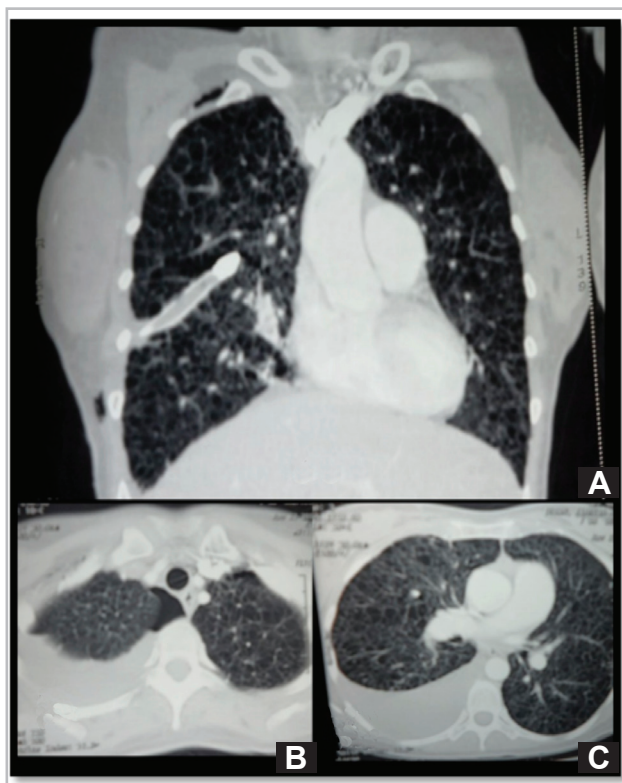


Figura 2. A: TC de tórax evidenciando múltiples quistes pulmonares y patrón reticular fino. B, C: quistes pulmonares, patrón intersticial bilateral con derrame pleural y neumotórax derecho.

fue posible realizar pruebas de función pulmonar debido a que no estaban disponibles en ese momento.

Se realizó la biopsia pulmonar a cielo abierto, confirmando el diagnóstico de linfangioleiomiomatosis pulmonar (Figura 3). Su evolución posoperatoria resultó tórpida, prolongando su apoyo ventilatorio durante varios días, con aparición de neumotórax espontáneo, requiriendo pleurodesis hasta en dos ocasiones.

Debido a que en Honduras no se cuenta con inhibidores mTOR, se solicitó su compra y la paciente fue egresada en condiciones estables, en espera de obtener dicho tratamiento farmacológico. Tres meses posteriores al egreso, la paciente reingresa al hospital en insuficiencia respiratoria secundaria a neumotórax bilateral y fallece.

Discusión

La linfangioleiomiomatosis pulmonar (LAM) es una enfermedad intersticial idiopática muy rara con compromiso pulmonar que afecta entre cinco a nueve mujeres por cada millón en edad reproductiva. Sin embargo, la verdadera prevalencia es subestimada ya que la mayoría de los estudios son de carácter retrospectivo. Aunque la mayoría de los casos ocurre en mujeres, existen casos reportados de LAM en hombres (1). Se han descrito tres variantes clínicas: la S-LAM, S-LAM con angioliomas renales, y la LAM asociada a esclerosis tuberosa (TSC-LAM). La LAM ocurre en 30% de mujeres que presentan esclerosis tuberosa,

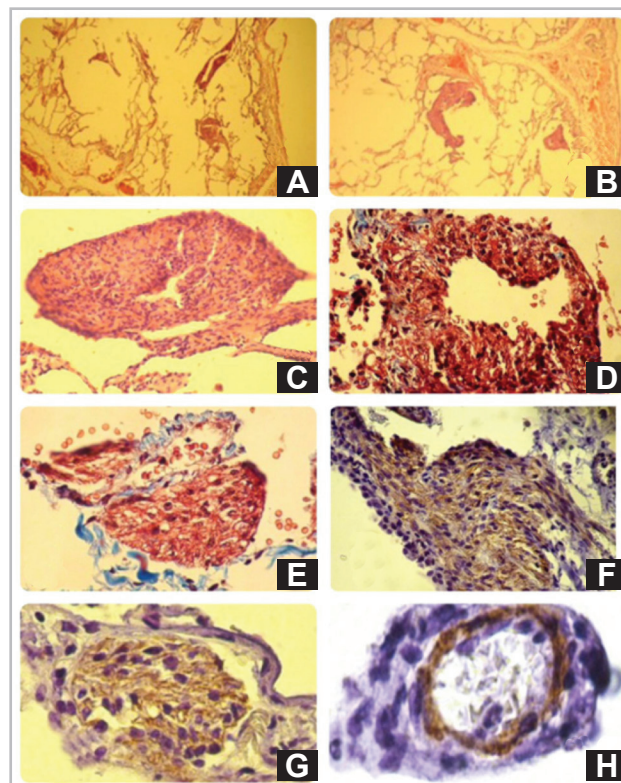


Figura 3. A, B, D: hematoxilina y eosina, se observan quistes con proliferación de células de músculo liso en las paredes de los vasos sanguíneos y linfáticos. 40x. C: tinción tricrómica de masson, proliferación de músculo liso alrededor de luz vascular linfática. 1000x. E: células de músculo liso que ocluyen vaso linfático. F: inmunohistoquímica, se observa actina específica de músculo liso positivo en el citoplasma. G: HMB-45 positivo en las células musculares lisas. H: receptor CD34 resalta las células endoteliales. 1000x.

causado por mutaciones en los genes *TSC1* y *TSC2*. Estos genes participan en la supresión tumoral mediante la vía molecular mTOR, regulando el crecimiento, motilidad y supervivencia celular, favoreciendo la formación células neoplásicas de músculo liso, en el torrente sanguíneo y vasos linfáticos cuyos depósitos en el tejido pulmonar provocan destrucción del parénquima (4, 5).

La presentación clínica clásica de LAM se caracteriza por disnea progresiva, neumotórax, quilotórax y hemoptisis en una mujer en edad fértil. En la mayoría de las pacientes, los síntomas iniciales serán disnea o neumotórax. La disnea puede ser erróneamente diagnosticada como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), debido que 1/3 presentará obstrucción reversible en una espirometría, retrasando el diagnóstico de LAM. El neumotórax espontáneo se presenta en 33%, y el quilotórax en 10-30%. Manifestaciones atípicas como los angioliomas renales en 30% de S-LAM y en 80% en TSC-LAM. Además, hasta el 25% de los casos pueden presentar dolor torácico, tos, hemoptisis y quiloptisis (6-10).

En la actualidad, el diagnóstico de LAM requiere una TACAR demostrando quistes de paredes delgadas, distribuidos de forma difusa y bilateral, sin predominio lobar. Otros de los hallazgos radiológicos pueden incluir opacidades reticulares, aumento de la atenuación y nódulos

los pulmonares. La TACAR tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de LAM, no obstante, no confirma el diagnóstico. Para ello, es necesario medir niveles séricos VEGF-D. El diagnóstico se confirma cuando el VEGF-D es mayor de 800 pg/mL (11-13). En los casos donde los estudios sean inconclusos o no estén disponibles, se puede considerar realizar una biopsia pulmonar para diferenciar entre LAM u otros diagnósticos diferenciales, como la enfermedad de Langerhans, síndrome de Sjögren, bronquiolitis folicular, neumonitis intersticial linfocítica, neumonitis por hipersensibilidad, amiloidosis, y síndrome de Birt-Hogg-Dubé. La biopsia pulmonar alcanza una sensibilidad cercana al 100% al identificar quistes pulmonares con células LAM, identificadas mediante inmunohistoquímica positiva por anticuerpo HMB-45 (14, 15).

El manejo de LAM consiste en manejar las complicaciones mecánicas y el uso de inhibidores de mTOR para frenar su progresión. En algunos casos, será necesario el trasplante pulmonar. La Sociedad Torácica Americana y la Sociedad de Aparato Respiratorio Japonesa recomiendan el uso de sirolimus o everolimus en pacientes con LAM que presenten cualquiera de los siguientes criterios: volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV-1) menor a 70%, quilotorax, disminución de ≥ 90 mL del FEV-1 anual, disfunción de la capacidad de difusión, atrapamiento aéreo, hiperinflación, y el uso de oxígeno suplementario. Los broncodilatadores pueden utilizarse cuando exista evidencia de obstrucción reversible en una espirometría, mientras que los anticonceptivos hormonales están contraindicados (16). Debido a las recurrencias del neumotórax, se recomienda la pleurodesis luego del primer episodio de neumotórax, reduciendo las recurrencias de 70-30%.

El quilotorax debe ser manejado inicialmente de manera conservadora con sirolimus pero, en casos en los que no haya mejoría, se puede optar por procedimientos invasivos, como la ligadura del conducto torácico o el uso de catéteres pleurales permanentes (14). El trasplante pulmonar está recomendado en casos terminales o cuando no haya respuesta a la terapia farmacológica. En Estados Unidos, la supervivencia en 10 años de estas pacientes alcanza el 55%. El sirolimus puede prevenir la recurrencia de complicaciones como el quilotorax, sin embargo, se ha asociado a un aumento de riesgo de dehiscencia de la anastomosis bronquial (2, 3, 17).

En conclusión, se han logrado muchos avances se han logrado en las últimas décadas. Pruebas diagnósticas no invasivas como VEGF-D han reducido la morbimortalidad asociada a la biopsia pulmonar, y las terapias farmacológicas como sirolimus han demostrado ser efectivas. Sin embargo, aún persisten interrogantes sobre la dosis óptima, la efectividad de terapias combinadas y las nuevas pruebas que puedan predecir el fracaso farmacológico temprano. En algunos países en vías de desarrollo, no se cuenta con pruebas como niveles de VEGF-D, por lo que sigue siendo

necesario recurrir a las biopsias pulmonares en estos casos. Asimismo, tampoco se cuenta con los inhibidores mTOR, por lo que estas pacientes sufren la evolución natural del LAM, que eventualmente termina en la falla respiratoria.

Agradecimientos

Se agradece a la Dra. Silvia Portillo por brindarnos las imágenes y descripciones histológicas.

Referencias

1. Johnson SR, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Lymphangiomyomatosis. *Clin Chest Med*. 2016 Sep; 37(3):389-403. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.002.
2. O'Mahony AM, Lynn E, Murphy DJ, Fabre A, McCarthy C. Lymphangiomyomatosis: a clinical review. *Breathe (Sheff)*. 2020;16:200007. doi: https://doi.org/10.1183/20734735.0007-2020.
3. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, Yu JJ, McCormack FX. Lymphangiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1313-27. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00228-9.
4. Chan JK, Tsang WY, Pau MY, Tang MC, Pang SW, Fletcher CD. Lymphangiomyomatosis and angiomyolipoma: closely related entities characterized by hamartomatous proliferation of HMB-45-positive smooth muscle. *Histopathology*. 1993;22:445-55. doi: 10.1111/j.1365-2559.1993.tb00158.x.
5. Strizheva GD, Carsillo T, Kruger WD, Sullivan EJ, Ryu JH, Henske EP. The spectrum of mutations in TSC1 and TSC2 in women with tuberous sclerosis and lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:253-8. doi: 10.1164/ajrcm.163.1.2005004.
6. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med*. 1990; 323: 1254-60. doi: 10.1056/nejm199011013231807.
7. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest*. 2004;126:1867-74. doi: 10.1378/chest.126.6.1867.
8. Cohen MM, Pollock-BarZiv S, Johnson SR. Emerging clinical picture of lymphangiomyomatosis. *Thorax*. 2005; 60: 875-879. doi: 10.1136/thx.2004.035154.
9. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee J-C, Brown KK, Chapman JT, et al. The NHLBI lymphangiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment: Characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:105-11. doi: 10.1164/rccm.200409-1298oc.
10. Blute ML. How common are renal angiomyolipomas in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1580-1. doi: 10.1164/ajrcm.152.6.8520787.
11. Zuluaga Gómez MD, CP, Arroyave MD, A, Moreno O. MD, DC, Lutz MD, JR, Carrillo Bayona MD, JA. Linfangiomiomatosis esporádica. Presentación de un caso con enfermedad pulmonar y linfangiomiomas retroperitoneales. *Rev Colomb Neumol*. 2016;27. doi: 10.30789/rneumologia.v27.n2.2015.31.
12. Gupta N, Meraj R, Tanase D, James LE, Seyama K, Lynch DA, et al. Accuracy of chest high-resolution computed tomography in diagnosing diffuse cystic lung diseases. *Eur Respir J*. 2015;46:1196-9. doi: 10.1183/13993003.00570-2015.
13. Young LR, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008;358:199-200. doi: 10.1056/nejmc0707517.
14. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR, et al. Lymphangiomyomatosis diagnosis and management: High-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An official American thoracic society/Japanese respiratory society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1337-48. doi: 10.1164/rccm.201709-1965st.
15. Xu K-F, Lo BH. Lymphangiomyomatosis: differential diagnosis and optimal management. *Ther Clin Risk Manag* 2014;69. doi: 10.2147/term.s50784.
16. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, et al. Official American thoracic society/Japanese respiratory society clinical practice guidelines: Lymphangiomyomatosis diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:748-61. doi: 10.1164/rccm.201607-1384st.
17. Pineda-Bocanegra JL, Velásquez-Cantillo KL, Maestre-Serrano R, Santiago-Henríquez EA. Linfangiomiomatosis pulmonar, una rara enfermedad pulmonar: presentación de un caso clínico. *Rev Chil Enferm Respir* 2019;35:58-62. doi: 10.4067/s0716-10182016000200018.

