



LINFANGIOMIOMATOSIS: ACTUALIZACION Y PRESENTACION DE UN NUEVO CASO

J.A. Caballero Jiménez, J.A. Domingo Morera, J.A. Carretero Gracia, A. Cay Diarte*, J.A. Giménez Mas* y P. Val Adan

Unidad de Fisiología. Hospital General Royo Villanova.
*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Miguel Servet.
Zaragoza.

La linfangiomiomatosis es una proliferación aberrante de músculo liso atípico que afecta al sistema linfático y que se da exclusivamente en mujeres, generalmente en edad fértil. Se presenta un caso de una mujer de 32 años de edad con expectoración hemoptoica cuyo único hallazgo radiológico fue un patrón intersticial bilateral difuso. Se discuten sus características clínicas, radiológicas, funcionales y patológicas y se revisan las posibilidades terapéuticas.

Arch Bronconeumol 1990, 26: 172-175.

Lymphangiomyomatosis: update and report of a new case

Lymphangiomyomatosis is an aberrant proliferation of atypical smooth muscle which involves the lymphatic system and is exclusively found in females, usually in fertile age. We report a 32-year-old female with bloodstained sputum in whom the only radiological finding was a diffuse bilateral interstitial pattern. The clinical, radiological, functional and pathological features are discussed, and the therapeutic possibilities are reviewed.

Introducción

La linfangiomiomatosis (LAM) es una rara enfermedad de origen desconocido que afecta casi exclusivamente a mujeres, generalmente en edad fértil¹, caracterizada por una hiperplasia de músculo liso atípico de los pulmones, tórax y abdomen, cuya consecuencia más seria es la afectación pulmonar con una supervivencia no superior a 10 años desde el comienzo de los síntomas². Tiene ciertas similitudes con la esclerosis tuberosa (ET), llegándose a discutir si la LAM es una forma frustrada de la misma³.

Presentamos un caso de LAM, que es el número 5 (s.e.u.o.) de los publicados en España^{4,5} y siendo en torno al centenar los de la literatura anglosajona.

Caso clínico

Mujer de 31 años de edad, fumadora de 30 cig/día y bebedora de 48 g de etanol diarios con antecedentes de diabetes gestacional en su único embarazo hace 5 años, catarros de vías altas de repetición y en tratamiento anovulatorio desde hace 3 años. Cinco meses antes de su ingreso hospitalario presentó hipoxemia y pérdida de peso con expectoración hemoptoica, radiografía de tórax con patrón intersticial micronodular bilateral, siendo el Mantoux no significativo y la baciloscopia directa de esputo y el cultivo de Lowenstein negativos. Pese a ello fue tratada con tuberculostáticos por sospecha de forma miliar. Al no apreciar mejoría radiológica es remitida a nuestro centro.

Recibido el 27-11-89 y aceptado el 22-1-90.

A la exploración, crepitantes finos en ambas bases pulmonares. ECG: ritmo sinusal 74 pm., BIRDHH. Analítica sanguínea de rutina normal excepto colesterol 294 mg/dl. Bioquímica y sedimento de orina normales. Radiografía de tórax con patrón intersticial reticulonodular bilateral de predominio en campos medios e inferiores, sin pérdida aparente de volumen (fig. 1). En el estudio funcional respiratorio: FEV₁: 79 % pred, FEV₁/FVC: 62,6 %; MEF₂₅₋₇₅/FVC: 40 % pred; ITGV: 144 % pred; RV: 136 % pred; TLC: 119 % pred; ITGV/TLC: 68 %; RV/TLC: 33,7 %. DL_{CO}: 45,8 %; K_{CO} 42,7 %. Gasometría arterial en reposo: pO₂: 61 mmHg, pCO₂: 33,5 mmHg, pH: 7,43 %, CO₂H: 21,9 mmol/l y D(A-a)O₂: 43. La investigación de BAAR y el cultivo de Lowenstein fueron negativos en esputo y aspirado bronquial. La gammagrafía pulmonar con Tc99M no mostró anomalías de perfusión. Fibrobroncoscopia y biopsias transbronquiales sin datos de interés.

TAC torácica, abdominal y genital: Parénquima pulmonar con múltiples áreas quísticas de pared fina y contenido aéreo de tamaño no superior a 25-30 mm de diámetro, de predominio en campos basales (fig. 2). En abdomen: gruesa adenopatía a nivel crural y masa de adenopatías en cadena lumbar que desplaza psoas izquierdo y llega a pelvis menor (fig. 3). Organos abdominogenitales sin alteraciones significativas. Se realizó toracotomía mínima apreciando múltiples vesículas subpleurales de pared fina y contenido aéreo de unos 3-4 mm de diámetro. No se evidenciaron adenopatías hiliares ni mediastínicas. Se efectuó biopsia de llingula: macroscópicamente, pleura visceral violáceo-parduzca de aspecto normal con mínimas áreas más amarillentas, parénquima de consistencia más aumentada. Microscópicamente, pequeños nódulos intersticiales (fig. 4), en estricta relación con vasos sanguíneos y linfáticos, constituidos por una proliferación de células fusiformes, con núcleos ovoideos y dispuestas en patrón paralelo o en pequeñas empalizadas. Destrucción de septos alveolares, oclusión parcial o completa de vénulas con hemorragia y macrófagos con hemosiderina (fig. 5). Vasos linfáticos dilatados (fig. 6). Hallazgos compatibles con LAM pulmonar. Las técnicas inmunohistoquímicas fueron positivas para la desmina,

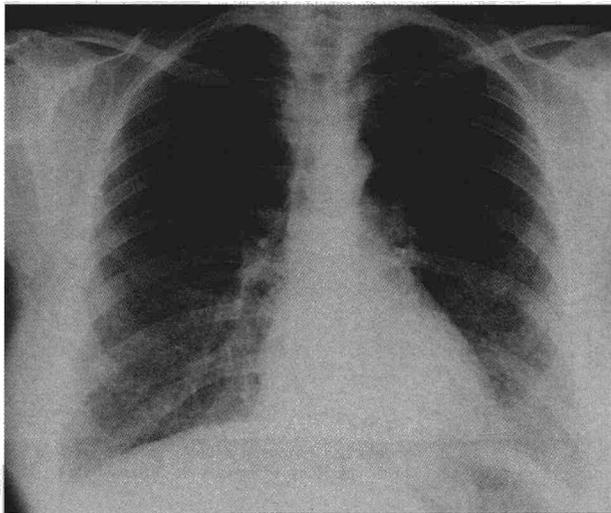


Fig. 1. Rx posteroanterior de tórax en la que se aprecia patrón intersticial reticulonodular bilateral difuso de predominio basal.

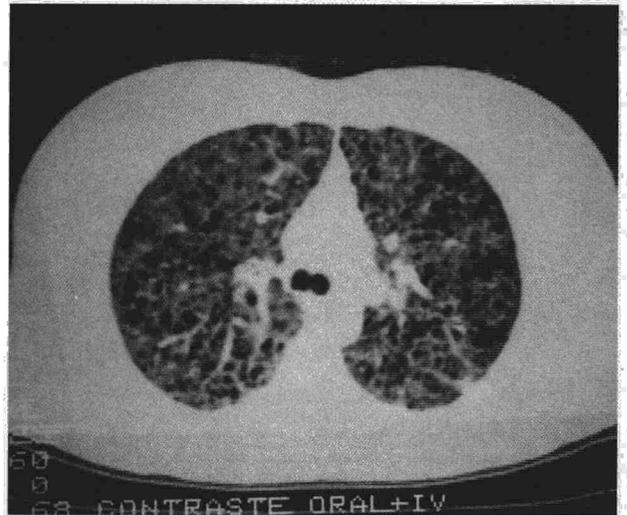


Fig. 2. TAC torácica. Nivel de carina. Se observa parénquima pulmonar con múltiples áreas quísticas de pared fina y contenido aéreo.

negativas para receptores de estrógenos y progesterona y débilmente positivas para la vimentina, a pesar de lo cual se instauró tratamiento con acetato de medroxiprogesterona.

Discusión

La LAM, descrita por Enterline y Roberts en 1955⁶ bajo el término de linfangiopericitoma adquirió su nombre actual en 1966 cuando Cornog y Enterline revisan 20 casos⁷. Silverstein et al, en 1974 clasifican la LAM en base a 32 casos publicados según la afectación pulmonar y ganglionar mediastínica y/o retroperitoneal y su asociación con la ET. En su patogenia se han barajado distintas teorías: rotura traumática del conducto torácico⁹, proliferación neoplásica de linfangiopericitos⁶, malformación hamartomatosa⁷, hamartomas formados por estímulo hormonal¹⁰ e incluso ser una forma frustrada de ET³.

La clínica de la enfermedad está asociada con la localización y especialmente con la afectación pulmonar, siendo la disnea de mayor o menor grado el síntoma más frecuente, siguiéndole la tos, el dolor torácico y la hemoptisis¹¹. En nuestro caso, el signo princeps fue la expectoración hemoptoica. Los tres hallazgos radiológicos más comunes son: 1) Infiltrados intersticiales reticulonodulares finos distribuidos uniformemente por ambos pulmones incluso con áreas en panal. 2) Derrame pleural uni o bilateral, de tipo quiloso y 3) Neumotórax espontáneos de repetición¹². El derrame pleural, para algunos autores, constituye la forma de presentación más frecuente¹³; probablemente la ausencia del mismo en nuestra paciente sea debida a un estadio evolutivo temprano, o bien a una menor afectación del tejido linfático. Otra característica radiológica de la LAM es la presencia de un patrón intersticial difuso sin pérdida de volumen (fig. 1) o con incluso insuflación pulmonar¹⁰, a diferencia de otras enfermedades intersticiales difusas como la tuberculosis (TBC) miliar, con la que haremos diagnóstico diferencial dada su frecuencia en nuestro me-

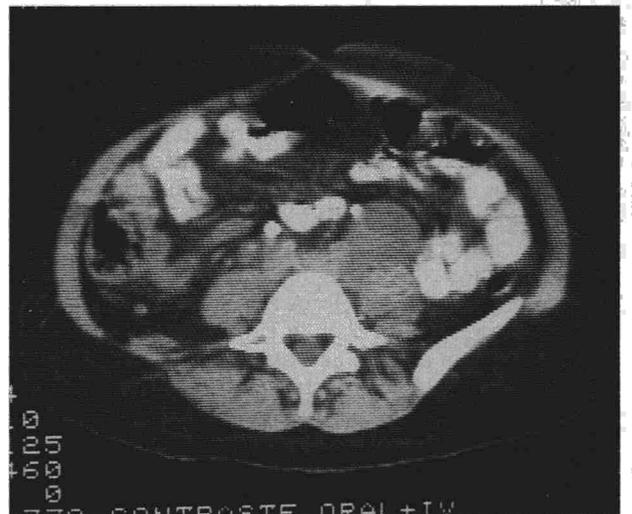


Fig. 3. TAC abdominal. Masa de adenopatías en cadena lumbar que desplaza al psoas izquierdo.

dio. La no respuesta al tratamiento con tuberculostáticos mantenidos durante más de 3 meses previos al ingreso hospitalario hacía remota la posibilidad de que se tratara de una TBC, al menos por *Mycobacterium tuberculosis*.

Mediante TAC de alta resolución, Rappaport et al¹⁴ describen la presencia en cuatro casos de LAM de múltiples espacios aéreos quísticos con pared fina, desde unos milímetros hasta 5 centímetros de diámetro, delimitados por parénquima normal con áreas parcheadas de proliferación de músculo liso. Estas imágenes permiten diferenciar la LAM de otras enfermedades con espacios aéreos quísticos, tales como alveolitis fibrosante, neurofibromatosis y bronquiectasias, siendo más difícil diferenciarla del enfisema y del granuloma eosinófilo. Además, la TAC revela la posible afectación multisistémica (figs. 2 y 3) que

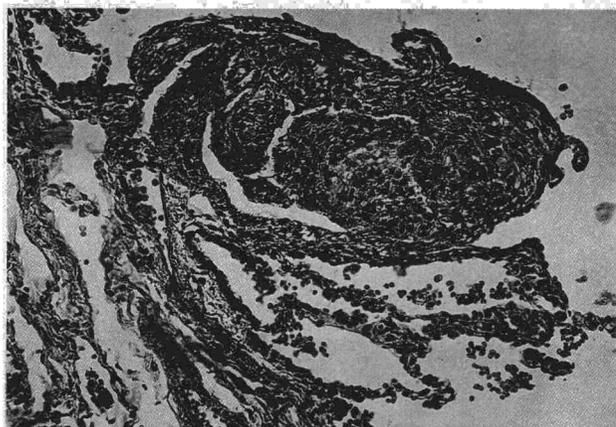


Fig. 4. Nódulo intersticial que protuye en un espacio aéreo con luces vasculares rodeadas y comprimidas por la proliferación de células fusiformes. (HE x200).

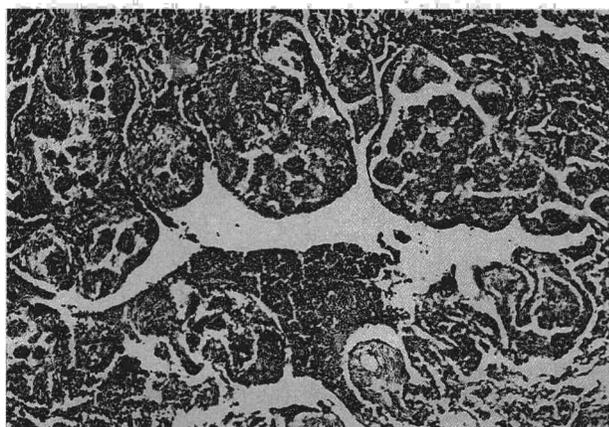


Fig. 5. Proliferación de músculo liso formando nódulos que protuyen en un espacio aéreo con abundantes macrófagos fagocitando hemosiderina. (HE x100).

puede acompañar a esta enfermedad¹⁵ haciendo innecesarias exploraciones como la linfangiografía que, además, conlleva cierto riesgo en pacientes con insuficiencia respiratoria¹⁶.

La afectación pulmonar intersticial bilateral difusa de predominio basal y la presencia de adenopatías a nivel crural y cadena lumbar encuadra el caso que presentamos en el grupo I de Silverstein. La asociación con la ET^{3,17} se descartó por la ausencia de neoformaciones renales (angiomiolipomas), componente hereditario y lesiones del SNC o dérmicas. Tampoco se evidenció proceso expansivo genital que sugiriera metastatización de un leiomioma benigno, entidad que presenta rasgos similares a la LAM^{18,19}.

El patrón respiratorio en la LAM se caracteriza por una obstrucción al flujo aéreo a pesar de la afectación intersticial radiológica, obstrucción que según Sobonya puede deberse a la pérdida del soporte alveolar de las pequeñas vías aéreas más que al crecimiento excesivo de músculo liso en éstas²⁰. Así, los aumentos de TLC, RV e ITGV objetivados en pletismografía y la disminución de la DLCO sugieren la presencia de enfisema; todo lo cual conlleva un deterioro gasométrico que en nuestro caso ya se evidenció en reposo.

La LAM, desde un punto de vista anatomopatológico, es una proliferación irregular de células de músculo liso que producen lesiones nodulares (fig. 4) pudiendo obstruir bronquiolos vénulas y linfáticos^{2,11}. La obstrucción bronquiolar da lugar a rotura de septos alveolares con atrapamiento de aire intratorácico (RV/TLC e ITGV/TLC elevados) y formación de quistes aéreos (fig. 2) causantes de neumotórax repetidos. La obstrucción de vénulas ocasiona hemorragia intraalveolar con fagocitación de hemosiderina por los macrófagos (fig. 5) y por ello, como en esta paciente, expectoración hemoptoica. La proliferación de tejido muscular liso dilata los linfáticos (fig. 6) causando con el tiempo quilotórax, aunque en su patogenia se involucran distintos mecanismos⁸.

El pronóstico de la LAM depende de: 1) localización del proceso, 2) edad de presentación y 3) respuesta a la terapéutica. Los pacientes con lesión pulmonar

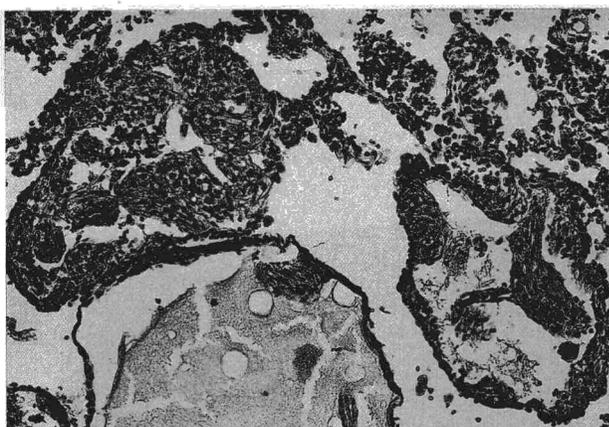


Fig. 6. Proliferación de células fusiformes con núcleos ovoideos en íntima relación con vasos sanguíneos y linfáticos. Se observa un vaso linfático dilatado. (HE x200).

progresan hacia la insuficiencia respiratoria (IR) en un plazo medio de 10 años desde el inicio de los síntomas²¹. La sucesión de quilotórax conduce a la IR y a la desnutrición por las toracocentesis repetidas, necesitando incluso nutrición parenteral total²². Bhat-tacharyya y Balogh describen un caso de LAM retroperitoneal²³ con 36 años de supervivencia en una paciente de 89 años. Las bajas tasas estrogénicas propias de la postmenopausa y la larga evolución apoyan la teoría hormonal en el curso de esta enfermedad. Por otra parte, la LAM puede exacerbarse por elevación de los niveles estrogénicos, bien sea de forma exógena en el tratamiento de la osteoporosis²⁴ o anovulatorio², bien endógena durante el embarazo⁸. Hechos éstos dos últimos presentes en los antecedentes del caso que nos ocupa.

El tratamiento de las complicaciones de la LAM ha evolucionado desde la ligadura del conducto torácico para evitar quilotórax recidivantes²⁵, hasta la actual pleurodesis química²³. Para modular el influjo estrogénico se ha sugerido la ooforectomía^{26,27} y la terapia hormonal con antiestrógenos²⁸ o progestágenos¹⁰ sien-



do su eficacia probablemente mayor en estadios precoces de la enfermedad, sobre todo de la afectación pulmonar. En diversos estudios se han demostrado receptores para progesterona y/o estrógenos^{29,30} en tejido pulmonar de pacientes con LAM. Su relación con el éxito o fracaso del tratamiento hormonal es controvertida^{31,32} ya que su presencia no implica que sean funcionantes³³. Los casos terminales con IR crónica rebelde al tratamiento medicamentoso merecen ser valorados para técnicas de trasplante³⁴.

En resumen, la LAM es una enfermedad que entra en el diagnóstico diferencial de los derrames quilosos y neumotórax recurrentes en mujeres en edad fértil. Pensamos que es importante sospecharla también en pacientes jóvenes con disnea progresiva y/o expectoración hemoptoica junto con patrón reticulo-nodular bilateral sin pérdida aparente de volumen en la radiografía de tórax y acompañados funcionalmente de una obstrucción al flujo aéreo, descenso de la DLCO e hipoxemia. Con estos datos, el diagnóstico se confirmará por la TAC y/o la biopsia pulmonar, exploraciones que no hay que demorar para iniciar un tratamiento precoz pese a sus escasas posibilidades de éxito.

BIBLIOGRAFIA

- Fraser RG, Pare JAP. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. 2.º ed. Barcelona: Salvat 1985; 1956.
- Carrington CH, B, Cugell DW, Gaensler EA et al. Lymphangiomiomatosis. Physiologic-pathologic-radiologic correlations. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 977-995.
- Valensi QJ. Pulmonary lymphangiomyoma. A probable form frust of tuberous sclerosis. A case report and survey of the literature. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1411-1415.
- Gómez León N, Alvarez Sala R, Melero C, Molina A, Sánchez Toril F, Daimiel R. Sesión radiológica. Mujer en edad fértil con derrame pleural y patrón intersticial. *Rev Clín Esp* 1988; 183: 71-72.
- García García JM, Rojo Eyaralar O, Monte Colunga C, López Lagunas I. Linfangiomiomatosis. A propósito de un caso. *Med Clín* 1988; 90: 556.
- Enterline HT, Roberts B. Lymphangiopericytoma. *Cancer* 1955; 8: 582-587.
- Cornog JL, Enterline HT. Lymphangiomyoma. A benign lesion of chyliferous lymphatics synonymus with lymphangiopericytoma. *Cancer* 1966; 19: 1909-1930.
- Silverstein EF, Ellis K, Wolff M, Sieker HO. Pulmonary lymphangiomyomatosis. *AJR* 1974; 120: 832-850.
- Laipply TC, Sherrick JC. Intrathoracic angiomyomatous hyperplasia associated with chronic chylothorax. *Lab Invest* 1958; 7: 387-400.
- McCarty KS, Mossler JA, McLelland R, Sieker HO. Pulmonary lymphangiomyomatosis responsive to progesterone. *N Engl J Med* 1980; 303: 1461-1465.
- Wolff M. Lymphangiomyoma: Clinicopathologic study and ultrastructural confirmation of its histogenesis. *Cancer* 1973; 31: 988-1007.
- Scully RE, Mark EJ, McNelly WF, McNelly BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly Clinicopathological Exercises. Case 24-1988. *N Engl J Med* 1988; 318: 1601-1610.
- Miller WT, Cornog JL, Sullivan MA. Lymphangiomyomatosis. A clinical-roentgenologic-pathologic syndrome. *AJR* 1971; 111: 565-572.
- Rappaport DC, Weisbrod GL, Herman SJ, Chamberlain DW. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. High resolution CT findings in four cases. *AJR* 1989; 152: 961-964.
- Merchant RN, Pearson MG, Rankin RN, Morgan WKC. Case reports. Computerized tomography in the diagnosis of lymphangioliomyomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 295-297.
- Chew QT, Nouri MS. Pulmonary and retroperitoneal lymphangiomyomatosis. *NY State J Med* 1979; part two: 250-252.
- Monteforte WJ, Kohlen PW. Angiomyolipomas in a case of lymphangiomyomatosis syndrome: relationships to tuberous sclerosis. *Cancer* 1974; 34: 317-321.
- Banner AS, Carrington ChB, Emory WB et al. Efficacy of oophorectomy in lymphangioliomyomatosis and benign metastasizing leiomyoma. *N Engl J Med* 1981; 305: 204-209.
- Del Pozo E, Mattei IR. Multiple pulmonary leiomyomatous hamartomas. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 388-390.
- Sobonya RE, Quan SF, Fleishman JS. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: Quantitative analysis of lesions producing airflow limitation. *Hum Pathol* 1985; 16: 1122-1128.
- Corrin B, Liebow AA, Freidman PJ. Pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am J Pathol* 1975; 79: 348-382.
- Adamson D, Leroy Heinrichs W, Raybin DM, Raffin TA. Case reports. Successful treatment of pulmonary lymphangiomyomatosis with oophorectomy and progesterone. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 916-921.
- Bhattacharyya AK, Balogh K. Retroperitoneal lymphangioliomyomatosis. A 36 year benign course in a postmenopausal woman. *Cancer* 1985; 56: 1144-1146.
- Shen A, Iseman MD, Waldron JA, King TE. Exacerbation of pulmonary lymphangioliomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987; 91: 782-785.
- Fishman AP. Esclerosis tuberosa y linfangiomiomatosis. En: Fishman A.P. Tratado de Neumología. Barcelona. Doyma. 1983; 926-931.
- Kitzsteiner KA, Mallen RG. Pulmonary lymphangiomyomatosis: Treatment with castration. *Cancer* 1980; 46: 2248-2249.
- Smith HB, Elwood RJ. Anesthetic management for oophorectomy in a patient with lymphangiomyomatosis. *Anesthesiology* 1989; 70: 548-550.
- Tomasian A, Greenberg M, Rumerman H. Tamoxifen for lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 745-746.
- Kitzsteiner KA, Mallen RG. Pulmonary lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 1981; 304: 978.
- Graham ML, Spelsberg TC, Dines DE, Payne WS, Bjornsson J, Lie JT. Pulmonary lymphangiomyomatosis: with particular reference to steroid-receptor assay studies and pathologic correlation. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 3-11.
- Shan SA. The pleura. State of the Art. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 184-234.
- Brentani MM, Carvalho RR, Saldiva PH, Pacheco MM, Oshima CTF. Steroid receptors in pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Chest* 1984; 85: 96-99.
- Toft D. Steroid receptor assays: recent advancements for clinical analysis. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 51-52.
- Wellens F, Estenne M, De Francquen P, Goldstein J, Leclerc JL, Primo G. Combined heart-lung transplantation for terminal pulmonary lymphangioliomyomatosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 872-876.