

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Linfangioleiomiomatosis (LAM)

Autor

Jefferson Intriago Yanayaco

Curso & Paralelo

Cuarto "A"

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

04-06-2017

Manta- Manabí - Ecuador



Introducción

Una enfermedad rara se define como aquella que afecta al menos 5 por cada 10.000 habitantes en el mundo. Las enfermedades huérfanas son aquellas para las que no existe una investigación amplia, no se dispone de tratamientos específicos, y solo tienen un interés limitado para científicos y médicos. En consecuencia, los pacientes se sienten abandonados y "huérfanos" en el mundo de la asistencia sanitaria. Las enfermedades huérfanas pueden ser comunes o raras. (European Lung Foundation, 2013)

La Linfangioleiomiomatosis pulmonar fue notificada por primera vez en 1918 por el Dr. Lutembacher en una paciente con esclerosis tuberosa o complejo esclerosis tuberosa (CET o TSC). El CET es una enfermedad genética autosómica dominante que se presenta en 1 de cada 6000 nacimientos, se caracteriza por la formación de tumores benignos en múltiples órganos, y en la actualidad afecta a más de un millón de personas en todo el mundo. Es importante tener en cuenta que cerca del 40% de mujeres con CET pueden padecer LAM. Fue en 1937 cuando Von Stossel informó de la existencia de linfangioleiomiomatosis esporádica (LAM), es decir que no estaba asociada a una enfermedad genética subyacente.

Gracias a Sue Byrnes, madre de una paciente diagnosticada de LAM, que en 1995 decidió hacer lo imposible para encontrar una cura a la enfermedad de su hija, creando la primera y mayor organización de LAM en el mundo: The LAM Foundation. En este tiempo, ha recaudado millones de dólares destinados a investigación con los que se ha logrado identificar un gen LAM, conocer el porqué del crecimiento anormal de células de músculo liso en LAM, y el primer ensayo de un medicamento para la linfangioleiomiomatosis, el MILES TRIAL. (Meritxell Lupon, 2012)

Abstrac

A rare disease is defined as one that affects at least 5 per 10,000 people in the world. Orphan diseases are those for which there is no comprehensive research, no specific treatments are available, and only of limited interest to scientists and physicians. As a result, patients feel abandoned and "orphaned" in the world of healthcare. Orphan diseases can be common or rare. (European Lung Fundation, 2013)

Pulmonary lymphangioleiomyomatosis was first reported in 1918 by Dr. Lutembacher in a patient with tuberous sclerosis or tuberous sclerosis complex (TSC or TSC). TSC is an autosomal dominant genetic disease that occurs in 1 in 6,000 births, is characterized by the formation of benign tumors in multiple organs, and currently affects more than one million people worldwide. It is important to bear in mind that about 40% of women with TSC may suffer from LAM. It was in 1937 that von Stossel reported the existence of sporadic lymphangioleiomyomatosis (LAM), meaning that it was not associated with an underlying genetic disease.

Thanks to Sue Byrnes, mother of a patient diagnosed with LAM, who in 1995 decided to go to great lengths to find a cure for her daughter's illness, creating the first and largest LAM organization in the world: The LAM Foundation. At this time, he has raised millions of dollars for research that has been able to identify a LAM gene, know the reason for the abnormal growth of smooth muscle cells in LAM, and the first trial of a drug for lymphangioleiomyomatosis, MILES TRIAL. (Meritxell Lupon, 2012)

LAM

La linfangioleiomiomatosis (LAM) se caracteriza por la proliferación en el pulmón de células como las del músculo liso, llamadas «células LAM». Su causa es desconocida.

La LAM, una rara enfermedad, ocurre exclusivamente en mujeres, sobre todo en edad reproductiva. En parte debido a su rareza, la LAM se confunde con frecuencia con el asma, la bronquitis crónica u otras enfermedades pulmonares más frecuentes. Por esto es importante que los médicos de atención primaria sepan acerca de la LAM y cómo diagnosticarla. Se han comunicado casos de LAM en EE.UU., Europa y Asia. En España, por ejemplo, se efectuó un estudio retrospectivo de un grupo de pacientes diagnosticadas de LAM que participaron en un programa de trasplante pulmonar. (Eliana M. Oberstein, 2002)

¿Qué es LAM?

La linfangioleiomiomatosis es una enfermedad que consiste en una proliferación anómala de células musculares lisas que ocupan el órgano afectado.

Aunque estas células no se consideran cancerosas, proliferan de modo incontrolado y pueden bloquear y dañar los vasos linfáticos, los vasos sanguíneos y el tejido pulmonar lo que dificulta su función principal que es el transporte de oxígeno del aire hacia la circulación sanguínea para su distribución al resto del organismo.

El crecimiento anormal de estas células de tejido muscular liso llega a romper el tejido, causando la formación de quistes aéreos o bullas en el pulmón y tumores benignos en otras localizaciones.(Dra. Beatriz Lara,2012).

Formas de presentarse

Existen dos formas de presentación:

- ✓ Una forma esporádica (S-LAM)
- ✓ Ligada al complejo de la esclerosis tuberosa (TSC-LAM) que se da hasta en el 40% de las mujeres con TSC.

El TSC, un síndrome neurocutáneo autosómico dominante, se asocia con la formación de hamartomas a nivel del sistema nervioso central, piel, ojos, órganos abdominales, especialmente el riñón, y el pulmón. Los pacientes con S-LAM pueden presentar manifestaciones extrapulmonares observadas en el TSC, como angiomiolipomas, adenopatías axiales y linfangiomas abdominales, pero no manifestaciones cutáneas, oculares o del sistema nervioso central, manifestaciones que son requeridas para establecer el diagnóstico de TSC basado en los criterios de Gómez. Ambos trastornos tienen su origen en mutaciones de los genes de la esclerosis tuberosa, genes implicados en la regulación de señales celulares críticas para el control de la energía y en los procesos de nutrición celular. (*Emilio Anzótegui Barrera, 2011*)

¿Cuáles son los síntomas de la LAM?

Los síntomas iniciales de la LAM son parecidos a los de otras enfermedades pulmonares. Los síntomas comprenden:

- Dificultad para respirar durante la actividad física
- Tos
- Dolor torácico
- Colapso pulmonar
- Tos con pequeñas cantidades de sangre (FundEPOC, 2015)

Diagnostico

El diagnóstico de LAM suele retrasarse un promedio de dos a cinco años. En ocasiones se diagnostica inicialmente de forma equivocada ya sea como asma, enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Este error es comprensible dada la rareza de la enfermedad y la falta de especificidad de los síntomas y de los hallazgos radiográficos en los estudios simples. (Wyeth Pharma, 2016)

Para su diagnóstico está indicada la realización de escáner (TAC) que determine la extensión de la enfermedad, pero el diagnóstico de confirmación es histológico por lo que requiere la realización de una biopsia, en la mayoría de los casos.

Para conocer la evolución de la enfermedad están indicadas la pruebas de función pulmonar completas, que incluyen espirometría, difusión de CO y volúmenes pulmonares; así como el test de la marcha de los 6 minutos. (Wyeth Pharma, 2016)

Manifestaciones Radiológicas y de las pruebas de imagen

Patrones radiológicos:

- ✓ Reticulares.
- ✓ Reticulonodulares.
- ✓ Afectación miliar.
- ✓ Fibrosis. (Marilyn K Glassberg, 2002)

Tomografía computarizada (TC)

- ✓ Lesiones quísticas pulmonares.
- ✓ Angiomiolipomas renales.
- ✓ Espacios quísticos de pared delgada. (Emilio Anzótegui, 2010)

Resonancia Nuclear Magnética

- ✓ En el caso de existir metástasis extrapulmonar. (Dra. Beatriz Lara, 2012).

Diagnóstico diferencial

La LAM ha sido denominada la gran imitadora de las enfermedades pulmonares. No es infrecuente que se establezca un diagnóstico equivocado que puede perdurar varios años antes de que el médico la reconozca.

La LAM no es diagnosticada correctamente por diferentes razones:

- a.) Tiene una presentación similar a la de otras enfermedades pulmonares.
- b) La radiografía de tórax puede ser normal u objetivar cambios sutiles en las tasas tempranas del curso de la enfermedad.
- c) Como es una enfermedad rara, se coloca en la parte baja de la lista de diagnósticos diferenciales. (Dr. Juan Pablo Gómez, 2002)

Al momento de acudir al médico va a ser confundida con el asma, o gracias a su sintomatología con una EPOC.

Etiopatogenia

✓ Celula LAM

La célula LAM, eje central de esta enfermedad, es un tipo único de célula mesenquimal que expresa marcadores específicos de músculo liso, prolifera continuamente e invade el parénquima pulmonar, formando crecimientos nodulares, así como pequeños acúmulos dispersos intraparenquimatosos.

Existen dos subtipos de células LAM, uno fusiforme, con apariencia morfológica miofibroblástica, y otro de células más grandes y poligonales con apariencia epiteliode. (Dr. Francisco Vera-Sempene, 2011)

La incidencia de esta enfermedad en mujeres, fundamentalmente en edad fértil, con manifestaciones clínicas que empeoran con el embarazo y con la administración de estrógenos, orientó a considerar la existencia, en la célula LAM, de receptores frente a estrógenos (RE) y/o progesterona (RPg), dato no presente en células musculares lisas de normal configuración. (Dra. Nuria Mancheño Franch, 2010)

✓ Genética.

Se estipula que la linfangioleiomiomatosis está causada por una mutación en los genes de la esclerosis tuberosa (TSC1 y TSC2), que codifican unas proteínas que se denominan Hamartina y Tuberina.

Las mutaciones de estos genes conllevan una alteración o un déficit en la producción de estas proteínas, produciéndose un crecimiento descontrolado de las células de LAM.

El papel del complejo Hamartina-Tuberina es mantener desactivada a la Kinasa mTOR, reguladora del crecimiento celular. La vía mTOR está activada en la LAM por el déficit de producción del complejo hamartina-tuberina. (Dra. Piedad Ussetti, 2012)

✓ **Producción de la metástasis**

Las células LAM proliferan en los vasos linfáticos del pulmón y en los ganglios linfáticos del mediastino, retroperitoneales y pélvicos. En su crecimiento se van creando nuevos canales linfáticos en lo que es una auténtica linfangiogénesis.

Estos nuevos vasos linfáticos atraviesan los acúmulos de células LAM, dividiéndolos y pudiendo desprenderse algunos. Esta acción explicaría un mecanismo de posible metástasis a distancia. (Dr. Emilio Ansoátegui Barrera, 2010)

✓ **Patogénesis de la enfermedad quística pulmonar**

Los grupos de células LAM están en la proximidad de la vía aérea y de los vasos sanguíneos, lo que puede obstruirlos. La dificultad de paso de sangre puede producir hemorragias y hemoptisis. La afectación de la vía aérea produce atrapamiento aéreo, lo que finalmente se traduce en cambios quísticos del parénquima pulmonar. La formación de los quistes a nivel pulmonar también se vería favorecida por la alteración de la matriz extracelular producida por las MMP. La obstrucción de los vasos linfáticos explica otro de los signos típicos de la LAM, el quilotorax. (Dr. José Padilla Alarcón, 2011)

Anatomía Patológica

Arquitecturalmente, y de forma constatable en la macroscopia lesional, la LAM se manifiesta como una enfermedad con rasgos característicos, que comprende la existencia de estructuras pulmonares quísticas bilaterales, en general de entre 0,5 y 2cm de diámetro mayor, aunque pueden alcanzar hasta los 10cm, asociados a pulmones aumentados de tamaño y con enfisema alveolar.

En su morfolopatología, la LAM se caracteriza por una proliferación anormal de células ovaladas o elongadas, de hábito muscular, las conocidas como células LAM, cuyo crecimiento anormal se asocia a la destrucción quística del intersticio pulmonar. Las células LAM pueden afectar a cualquier estructura del pulmón, incluyendo la pleura, paredes bronquiolares, arterias pulmonares, vénulas, pequeña vía aérea, así como a ganglios linfáticos, mediastínicos, hiliares, mesentéricos y retroperitoneales.(Francisco Vera-Sempere, 2011)

Afectación pulmonar

La LAM provoca lesiones quísticas en los pulmones que interfieren con su correcto funcionamiento y con el tiempo, puede derivar en dificultad respiratoria (disnea) y, con frecuencia, tos crónica. La disnea puede presentarse en momentos de actividad, esfuerzo e incluso en reposo. La tos se describe como productiva o seca dependiendo de si se acompaña de expectoración o mucosidad o no. En la LAM, la más frecuente es la tos seca.

Además, estos quistes pueden provocar algunas complicaciones que pueden hacer sospechar el diagnóstico de LAM como las siguientes:

- ✓ **Neumotorax.** Consiste en la acumulación de aire procedente del pulmón en el espacio pleural, las células LAM en forma de huso atípicas atrapan aire; como resultado, se forman espacios quísticos que eventualmente pueden romperse, causando un neumotórax. (Dr. Juan Pablo Gómez, 2002)
- ✓ **Quilotórax.** Es el acúmulo de quilo en la cavidad pleural. Se trata de un fluido de aspecto lechoso formado por linfa y lípidos, que se produce por la lesión o rotura de los vasos linfáticos del tórax. (Dra. Beatriz Lara, 2012)
- ✓ **Hemoptisis.** Es la expulsión de sangre al toser, procedente del aparato respiratorio y ocasionado por la lesión o rotura de algún vaso sanguíneo pulmonar o de las vías respiratorias. (Dra. Beatriz Lara, 2012)
- ✓ **Hemotórax.** Es el acúmulo de sangre en la cavidad pleural por la rotura de los vasos sanguíneos del tórax (Dra. Beatriz Lara, 2012)

Afectaciones extrapulmonares

La proliferación de células musculares anormales en órganos diferentes del pulmón produce tumores que se denominan angiomiolipomas y linfangioleiomiomas. Los primeros generalmente se producen en:

- ✓ Los riñones
- ✓ Diferentes localizaciones del abdomen.
- ✓ Los ovarios.
- ✓ El útero.
- ✓ Fuera del abdomen. (Meritxell Lupon, 2012)

Estos tumores abdominales aparecen en el 20 al 40% de las pacientes y aunque generalmente no producen síntomas, si se rompen o sangran pueden producir dolor abdominal, hemoperitoneo (acúmulo de sangre en la cavidad abdominal) o hematuria (expulsión de sangre con la orina). (Emilio Anzótegui, 2010)

Prevalencia

Se calcula que afecta a 1 caso por cada 400.000 mujeres adultas por lo que, forma parte de las llamadas enfermedades raras o minoritarias, que se definen como aquellas que afectan a menos de 5 casos/10.000 hab. (M^a Luz Vila, 2012)

Mortalidad

El curso de la enfermedad es ampliamente variable y no se conocen factores pronósticos relevantes.

Ejemplo de esta variabilidad es la mortalidad a los 10 años desde el establecimiento de los síntomas, que varía entre el 10 y el 90% según las series consultadas. También se han comunicado casos diagnosticados en octogenarias o cursos de la enfermedad superiores a 30 años.

El deterioro del intercambio gaseoso es el factor más importante que agrava el pronóstico. (Emilio Anzótegui, 2010)

La presentación inicial con neumotórax sucede en mujeres más jóvenes y asocia un mejor pronóstico con supervivencias a los 10 años del 89%. Por el contrario, cuando el síntoma inicial es la disnea la supervivencia es menor, alrededor del 47%. Estas cifras no se han confirmado en otros estudios en los cuales la supervivencia es independiente del neumotórax. (Francisco Vera-Sempere, 2011)

Tratamiento

Aunque hasta la fecha no se dispone de ningún tratamiento que consiga curar la enfermedad sí que se puede intentar frenar su evolución con medicación y además, se pueden corregir muchas de las complicaciones asociadas.

El único tratamiento farmacológico que ha demostrado eficacia en la LAM se llama sirolimus (Rapamune). Este fármaco, según los resultados del estudio MILES publicados en la revista New England Journal of Medicine en 2004, estabiliza la función pulmonar, y está asociado con una reducción de los síntomas y mejora de la calidad de vida, en algunas pacientes con LAM pero no en todas.

Se trata de un fármaco de la familia de los inmunosupresores, es decir, que su mecanismo de actuación es debilitar las defensas del paciente. Se toma por vía oral (comprimidos o jarabe) a dosis variables según la persona y que se deben ajustar en función de los niveles séricos del medicamento (es decir, de la cantidad de fármaco que hay en la sangre y que se determina mediante un análisis de sangre específico). (Dra. Ana Romero, 2012)

¿Cómo actúa el sirolimus o rapamicina?

La rapamicina es un fármaco inmunosupresor con efecto inhibitorio de la activación de linfocitos y que se emplea para prevenir el rechazo en pacientes trasplantados. Su efecto se produce mediante la inhibición de mTOR. En este sentido, la rapamicina imita las

funciones de la hamartina y de la tuberina y puede restaurar el crecimiento normal de las células LAM. (M^a Luz Vila, 2012)

Efectos secundarios del sirolimus.

- ✓ Úlceras bucales y labiales.
- ✓ Diarrea.
- ✓ Dolor abdominal.
- ✓ Náuseas.
- ✓ Dolor de garganta.
- ✓ Acné.
- ✓ Dolor de pecho.
- ✓ Edema en las piernas.
- ✓ Infección del tracto respiratorio superior.
- ✓ Dolor de cabeza.
- ✓ Mareos.
- ✓ Dolor muscular.
- ✓ Colesterol elevado. (Wyeth Pharma, 2016)

Otras alternativas

- Trasplante pulmonar (TP)

La utilidad del TP en la LAM ha sido motivo de controversia por la escasa incidencia de esta enfermedad, el carácter sistémico de la misma y el impacto que la propia enfermedad podría tener en la morbilidad perioperatoria. En la actualidad el TP puede ser una buena alternativa para estos pacientes, debiendo cumplir una serie de criterios internacionalmente aceptados para la realización de un TP.

Según el registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation, el 1% de todos los TP realizados anualmente lo son en pacientes diagnosticados de LAM. Este hecho ha condicionado que hubiera que esperar algún tiempo para

reunir series más o menos amplias que demostraran la utilidad o no del TP. (Dra. Nuria Mancheño Franch, 2010)

Conclusión

- + La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad causada por la proliferación a nivel pulmonar de células LAM, formando nódulos y cúmulos en todo el parénquima pulmonar.
- + Prevalece en mujeres de edades fértiles y cada vez se hace más prevaleciente en el mundo.
- + La rápida proliferación de las células LAM en los vasos linfáticos ayuda a la enfermedad a realizar su metástasis en otro órgano de preferencia en los riñones.
- + Los médicos de atención primaria deben de contar con vastos conocimientos para lograr diferenciarla de otras patologías pulmonares, ya que es una enfermedad degenerativa con un amplio cuidado y un drástico cambio de vida para el paciente.
- + No existe cura solo medicamento (sirolumus) que va a ayudar a controlar el crecimiento anormal de las células LAM.

Bibliografía

- <http://aparatorespira.blogspot.com/>
- <http://www.fundepoc.org/index.php?item=linfangioleiomiomatosis>
- http://www.aelam.org/?page_id=5
- <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-como-reconocer-tratar-linfangioleiomiomatosis-13037379>
- <http://agenciadenoticias.unal.edu.co/detalle/article/lam-enfermedad-rara-que-afecta-solo-a-mujeres.html>
- <http://www.archbronconeumol.org/es/linfangioleiomiomatosis/articulo/S0300289610003339/>