

**UNIVERSIDAD LAICA ELOY ALFARO DE
MANABI**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE MEDICINA

**¿LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS MUTACION
GENETICA O SECRECION INADECUADA
HORMONAL?**

Catedrático: Carlos Alberto García Escovar

Estudiante: Mishell Estefanía Barriga Molineros

Nivel: Cuarto “B”

Manabí - Ecuador

INTRODUCCION

La linfangioleiomiomatosis es una enfermedad pulmonar poco frecuente y de causas aún desconocidas pero en sus inicios data que se la denominaba cirrosis pulmonar al presentarse en gran mayoría en mujeres de edades fértiles o pre-menopáusicas y se caracteriza por el desarrollo anómalo de células musculares lisas atípicas a nivel pulmonar, formando quistes o bullas, afectando las vías aéreas, vasos linfáticos y sanguíneos, de modo que destruyen progresivamente el tejido pulmonar sano y éste va perdiendo su función.

Pero también suele confundirse con la esclerosis tuberosa debido a que estas dos aparecen debido las mutaciones en los mismos genes, pero sin ser esta heredada por familiares pero esta se encuentra íntimamente ligada a una de las hormonas secretadas principalmente en la etapa reproductiva de la mujer etapa donde se han evidenciado el cuadro clínico.

Existen similitudes en los signos y síntomas de la enfermedad con otras patologías respiratorias como cuadros asmáticos, enfisema entre otras. La disnea es uno de los principales síntomas que conlleva finalmente a la obstrucción crónica de los pulmones. El diagnóstico se hace mediante radiografías donde se evidencia, quistes en las vías aéreas, neumotórax finalmente la enfermedad se confirma por medio de exámenes histológicos donde se comprueba el crecimiento anómalo de las células musculares lisas.

En el tratamiento se ha usado la progesterona, pero esta no siempre da los resultados esperados, en el caso del neumotórax se hacen tratamientos con sustancias químicas para evitar la acumulación de líquido en el espacio pleural, el uso de broncodilatadores inhalados es la elección para las obstrucciones respiratorias. Pero cuando las complicaciones son graves como en la insuficiencia respiratoria crónica la primera opción es el trasplante de pulmón.

INTRODUCTION

Lymphangiomyomatosis is a rare pulmonary disease of unknown causes, but in its beginnings it was referred to as pulmonary cirrhosis when it occurs in the majority of women of fertile or premenopausal age and is characterized by the abnormal development of atypical smooth muscle cells. At the pulmonary level, forming cysts or bullae, affecting the airways, lymphatic and blood vessels, so that they progressively destroy healthy lung tissue and it loses its function.

But it is also often confused with tuberous sclerosis because these two appear due to mutations in the same genes, but without being inherited by relatives but this is intimately linked to one of the hormones secreted mainly in the reproductive stage of the female stage. Where the clinical picture has been evidenced.

There are similarities in the signs and symptoms of the disease with other respiratory diseases such as asthmatic pictures, emphysema, among others. Dyspnea is one of the main symptoms that eventually leads to chronic obstruction of the lungs.

The diagnosis is made by radiographs where it is evident, cysts in the airways, pneumothorax finally the disease is confirmed by means of histological examinations where the anomalous growth of the smooth muscle cells is verified.

Progesterone has been used in the treatment, but this does not always give the expected results, in the case of pneumothorax treatments are made with chemical substances to avoid the accumulation of fluid in the pleural space, the use of inhaled bronchodilators is the choice for the Respiratory obstructions. But when complications are severe as in chronic respiratory failure the first option is lung transplantation

DESARROLLO

La linfangioleiomiomatosis (LLMP) es una inusual enfermedad que se logró describir bajo el nombre de cirrosis pulmonar por medio de una biopsia en el área de anatomía patológica por medio de biopsias en 1937 y luego se utilizaron métodos de rayos X cerca de 1942 en pacientes mujeres debido a la presencia de insuficiencia respiratoria en su etapa terminal por lo que en la placa radiográfica se evidenciaron quistes y proliferación en el tejido muscular de pulmones. (Carlos Salazar-Vargas 2000, 1)

La célula LAM¹ inmadura y su proliferación anormal es la causa de la linfangioleiomiomatosis pulmonar, esta es un tipo de célula mesenquimal que al proliferarse continuamente debido a las alteraciones genómicas invade la zona pulmonar causando dificultades respiratorias existiendo así dos tipos de células LAM uno fusiforme, con apariencia morfológica miofibroblástica, y otro de células más grandes y poligonales con apariencia epiteloide. (Emilio Ansótegui Barrera 2011, 86)

La LLMP puede aparecer de manera esporádica o asociada a otra enfermedad rara como la ET², según casos reportados se ha establecido que afecta a las mujeres en etapa fértil o pre-menopáusicas dentro del rango de 20 a 40 años, aunque hay descrito algún caso esporádico en mujeres postmenopáusicas y, excepcionalmente, en pacientes varones.

Como ocurre frecuentemente en pacientes del género femenino es común en esta etapa la ingesta de estrógenos por medio las píldoras anticonceptivas o en el embarazo por tanto se sospecha que las hormonas sexuales entre estas el estrógeno ocupan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. (Rafael Laniado 2002, 163)

No se conocen las verdaderas incidencia y prevalencia de la LAM debido a que cuando se detecta ya está en su etapa final o se confunden con otro tipos de enfermedades, pero existen datos en Estados Unidos, Francia y Reino Unido, se han identificado aproximadamente 720, 80 y 60 pacientes, respectivamente, lo que indicaría una

¹ Células musculares lisas atípicas

² Esclerosis tuberosa

prevalencia mínima de 2-6 casos por millón de mujeres con un periodo sintomático previo de tres a cinco años. (E. Antón 2005, 284)

Esta enfermedad se la puede confundir debido a cuadro clínico con la esclerosis tuberosa, esta es una enfermedad de origen genético donde existe el crecimiento de tumores benignos³, y malformaciones en uno o varios órganos: piel, cerebro, riñones, corazón, ojos, pulmones, etc. La ET se hereda de forma autosómica dominante, es decir, si uno de los progenitores presenta la alteración genética, cada hijo tiene el 50% de posibilidades de heredar la enfermedad.

Esto no significa que la mitad de la descendencia la herede y la otra no, sino que cada hijo, de manera independiente, puede heredarla con un cincuenta por ciento de probabilidad. A pesar de ser una enfermedad hereditaria, aproximadamente más de la mitad de los casos son esporádicos, es decir, de aparición espontánea, sin que ninguno de los progenitores tengan la enfermedad. Esto se debe a que aparecen nuevas mutaciones, nuevos errores en los genes de las células germinales que formarán el nuevo embrión (óvulo o espermatozoide). (María Sainz s.f., 315)

Estas dos enfermedades tanto la linfangioleiomiomatosis como la esclerosis tuberosa comparten las mismas mutaciones somáticas en los genes *TSC1* y *TSC2*, que codifican importantes proteínas de señalización: hamartina y tuberina que juegan un papel importante en el ciclo celular por lo que sus alteraciones causan la proliferación. (Consuelo Fernández s.f, 2)

Las mutaciones dan lugar a una proliferación excesiva de células LAM, cabe recalcar que esta enfermedad no tiene predisposición genética. Existen dos formas de presentación, una forma esporádica (S-LAM) y otra ligada al complejo de la esclerosis tuberosa (TSC-LAM), por lo tanto cuando está presente el complejo hay una gran probabilidad de presentar linfangioleiomiomatosis. (Emilio Ansótegui Barrera 2011, 87)

La proliferación de estas células musculares lisas afecta sobre todo la vía aérea, parénquima, linfáticos y vasos sanguíneos pulmonares causando principalmente

³ Harmatomas

obstrucciones pulmonares además la aparición de lesiones quísticas pulmonares llevándola a una pérdida progresiva suficiencia respiratoria. La compresión de las vías aéreas causa obstrucción al flujo del aire y eventualmente hay destrucción de las paredes alveolares, con la formación de espacios quísticos y bulas, que al romperse producen neumotórax⁴; al ser rodeados los vasos pulmonares, se produce congestión y hemoptisis, y la obstrucción linfática conduce a la producción de quilotórax. (Carlos Salazar-Vargas 2000, 2).

La formación de los quistes a partir de la proliferación anómala del musculo liso puede concentrarse en diferentes partes del cuerpo afectando así a ganglios linfáticos axiales de tórax, abdomen y retro peritoneo, no siendo infrecuente la aparición de linfagiomias y angiomiolipomas, sobre todo, a nivel renal.

El origen de la célula muscular lisa atípica ha sido debatido pues inicialmente se pensaba que derivaban de las células musculares lisas de la vía aérea o de los vasos pulmonares, actualmente se sabe que dichas células se encuentran en todo el territorio pulmonar sin ninguna localización predominante. Existen datos clínicos y genéticos que determinan a la célula LAM un potencial neoplásico, mostrando un aumento en la motilidad celular y en la capacidad para invadir la matriz colágena, incluso en ausencia de estímulo ambiental alguno. (Emilio Ansótegui Barrera 2011, 86).

Las manifestaciones clínicas pueden ser respiratorias siendo el cuadro clínico más frecuente la disnea de esfuerzo esta se refiere a la dificultad de respirar cuando está realizando alguna actividad física, que aparece hasta en el ochenta por ciento de las pacientes, evolucionando con el tiempo a disnea de reposo y es el resultado de la obstrucción al flujo aéreo y de la sustitución del parénquima pulmonar por los quistes. Su establecimiento es lento y progresivo, y desde el inicio de la disnea hasta el establecimiento del diagnóstico suelen pasar varios años. (E. Antón 2005, 287)

⁴ Presencia y acumulación de aire exterior o pulmonar en la cavidad de la pleura

Las manifestaciones extrapulmonares más frecuentes consisten en linfadenopatías, linfangioleiomiomas, aparición de angiomiolipomas y muchas veces pueden iniciarse con dolor abdominal, e incluso con un cuadro de abdomen agudo.

Los linfangioleiomiomas son grandes masas quísticas que resultan de la obstrucción de los vasos linfáticos. Suceden con más frecuencia en el abdomen, retroperitoneo y pelvis, aunque también se han descrito en mediastino y cuello. La sintomatología que producen consiste en náuseas, distensión abdominal, edemas en piernas y alteraciones urinarias. Normalmente, estas manifestaciones empeoran durante el día, lo que se ha relacionado con el aumento del tamaño de los linfagiomias como resultado del acúmulo de líquido linfático en zonas inferiores del cuerpo por la bipedestación. (Emilio Ansótegui Barrera 2011, 89)

La patología pleural es una complicación que se presenta habitualmente y contribuye sustancialmente a la morbilidad asociada a esta enfermedad debido al avance progresivo y pérdida de la suficiencia respiratoria, el neumotórax espontáneo es la complicación más importante suele ser recidivante y en ocasiones bilateral. Otros síntomas menos frecuentes son la presencia de tos seca y el dolor torácico, que puede asociarse al neumotórax o puede tener características inespecíficas.

El diagnóstico de LAM suele retrasarse debido muchas veces a la confusión de los signos y síntomas presentes en otras enfermedades como asma, enfisema o EPOC⁵, este error es comprensible dada la rareza de la enfermedad, la falta de especificidad de los síntomas y de los hallazgos radiográficos en los estudios simples. (Carlos Salazar-Vargas 2000, 135)

Por lo tanto está indicada la realización de escáner (TAC⁶) para así determinar la extensión que lleva la enfermedad, pero el diagnóstico de confirmación siempre es histológico por lo que requiere la realización de una biopsia, en la mayoría de los casos

⁵ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

⁶ Tomografía axial computarizada

para así evidenciar el crecimiento anómalo de las células LAM. (Emilio Ansótegui Barrera 2011, 89).

Para conocer la evolución de la enfermedad están indicadas las pruebas de función pulmonar completas, que incluyen espirometrías, difusión de dióxido de carbono y volúmenes pulmonares para así observar las variaciones dentro de los rangos preestablecidos, así como el test de la marcha de los seis minutos. La biopsia pulmonar con el examen histológico es la técnica diagnóstica de elección. Existen dos lesiones características de la LAM: la presencia de quistes pulmonares y la proliferación nodular de células musculares lisas inmaduras y esta debe realizarse solo si se considera como tratamiento terapéutico el trasplante pulmonar. (Álvaro Casanova 2011, 579)

Se han empleado diferentes estrategias terapéuticas a nivel hormonal tanto químico como quirúrgico. Aunque ninguna de ellas se ha revelado como auténticamente efectiva por lo que aún no hay una definitiva. El tratamiento de la obstrucción del flujo de aire es esencial y la cuarta parte de los pacientes responde bien a los broncodilatadores inhalados como principal opción para la obstrucción.

Cuando se presenta el primer neumotórax con frecuencia, es necesario llevar a cabo una pleurodesis que es un procedimiento médico donde se usa sustancias químicas para inflamar y adherir las pleuras evitando la acumulación del líquido en el espacio pleural. (Panadero 1994, 14).

En caso de que estas opciones fracasen o la enfermedad haya avanzado considerablemente se considera el trasplante pulmonar uní o bilateral para una solución definitiva. Al asociar la proliferación excesiva con los estrógenos se debe evitarse la terapia con este tipo de hormonas a fin de tener un mejor resultado con el tratamiento.

Existen complicaciones derivadas de la linfangioleiomiomatosis como es la osteoporosis, que puede ser debida al déficit de estrógenos, como consecuencia del tratamiento, o a la propia enfermedad pulmonar. La osteoporosis se correlaciona con la gravedad del proceso ya que mientras más sea el déficit de estrógenos mayor será la

gravedad de la enfermedad y con la edad y requiere evaluaciones periódicas con densitometría ósea y, en ocasiones, tratamiento con bifosfonatos (E. Antón 2005, 287)

CONCLUSIONES

La linfangioleiomiomatosis es una enfermedad que afecta a las mujeres en etapa fértil y su incidencia aumenta debido a la presencia de estrógenos durante ese periodo vital, las primeras evidencias se dieron mediante biopsias en pacientes de sexo femenino que padecían una insuficiencia respiratoria relevante, esta enfermedad es asociada a la esclerosis tuberosa debido a que comparten las mismas mutaciones genómicas y cuadro clínico similar siendo estas mutaciones la causa de este padecimiento raro cuyo seguimiento es complejo debido a que los casos que se presentan están en etapa avanzada pero junto con estas mutaciones el estrógeno complementa la alteración proliferativa; debido a que estas anomalías avanzan consistentemente dentro del aparato respiratorio la obstrucción pulmonar es la principal consecuencia seguida de disneas, tos y neumotórax, es aquí donde aún no se ha podido determinar un tratamiento adecuado pero el más eficaz pro y de solución inmediata es el trasplante de pulmón para así restablecer la suficiencia respiratoria y la normalidad celular del músculo liso.

BIBLIOGRAFÍA

Álvaro Casanova, Julio Ancochea. «Linfangioleiomiomatosis: novedades terapéuticas.» *Revista Elsvier Doyma*, 2011.

Carlos Salazar-Vargas, Victoria Monterroso-Azofeifa, Gloria Arauz-Pacheco, Bayardo Robelo-Pentzke. «Linfangioleiomiomatosis pulmonar.» *Revista Scielo*, Septiembre 2000.

Consuelo Fernández, Alejandra Arcos, José María González, Idania de Los Santos. «Linfangioleiomiomatosis.» s.f.

ESU1mishell barriga 19 12 16

Mishell Estefanía Barriga Molineros

E. Antón, A. Casanova, J. Ancochea. «Linfangioleiomiomatosis (LAM): mirando al futuro.» *Revista de Patología Respiratoria*, 2005.

Emilio Ansótegui Barrera, Nuria Mancheno Franch, Francisco Vera-Sempere, José Padilla Alarcón. «Linfangioleiomiomatosis.» *Elsevier*, Enero 2011.

Linfangioleiomiomatosis, Asociación Española de. s.f.

María Sainz, Hortensia Vallverdú. «ESCLEROSIS TUBEROSA.» s.f.

Panadero, F. Rodríguez. «Pleurodesis: aspectos polémicos.» 1994.

Rafael Laniado, Alfonso Valenzuela, Noemí Cabrales. «Linfangioleiomiomatosis.» *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias* (Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias), 2002.