



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Linfangioleiomiomatosis pulmonar y gestación

Pablo Padilla Iserte*, Jessica Subirá Nadal, Blanca Ferri Folch, Inmaculada Soler Ferrero, Vicente Diago Almela y Alfredo Perales Marín

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

Recibido el 6 de mayo de 2012; aceptado el 31 de mayo de 2012

Disponible en Internet el 23 de julio de 2012

PALABRAS CLAVE

Linfangioleiomiomatosis;
Embarazo;
Enfermedades pulmonares

KEYWORDS

Lymphangioleiomyomatosis;
Pregnancy;
Lung diseases

Resumen La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una rara enfermedad pulmonar intersticial de muy baja incidencia, que ocasiona complicaciones importantes durante la gestación por mala adaptación a los cambios cardiorrespiratorios propios del embarazo. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de LAM en la infancia, que presentó 2 cuadros de disnea con buena resolución y evolución de su gestación.

© 2012 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pulmonary lymphangioleiomyomatosis and pregnancy

Abstract Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare interstitial lung disease with a very low incidence, which causes serious complications during pregnancy due to poor cardiorespiratory adaptation to the changes produced by pregnancy. We report a patient diagnosed with LAM in childhood, who experienced two episodes of dyspnea with good resolution and pregnancy outcome.

© 2012 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una rara enfermedad pulmonar, englobada dentro de las enfermedades pulmonares intersticiales de muy baja incidencia, que da lugar a gestaciones de alto riesgo por sus potenciales complicaciones, unido a los cambios fisiológicos que el embarazo provoca

a nivel del sistema cardiorrespiratorio materno, los cuales no suelen ser bien tolerados por este grupo de pacientes.

Afecta a mujeres jóvenes en edad fértil, caracterizándose por una proliferación hamartomatosa de músculo liso alrededor de estructuras broncovasculares y linfáticas, generando dilatación quística de espacios aéreos terminales¹. Hasta la mitad de las ocasiones se asocia a afectación extra-pulmonar, con desarrollo de angiomiolipomas renales (lo más frecuente unilaterales y asintomáticos)².

Su incidencia actualmente se desconoce, se postula una prevalencia aproximada de 2-6 casos por millón de habitantes en países occidentales. En España, se concluyó

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablo_iserte@hotmail.com (P. Padilla Iserte).

recientemente el Registro Español de LAM (SEPAR), con la inclusión de 72 casos diagnosticados a día de hoy³.

Presentamos el caso y la evolución de la gestación en una paciente diagnosticada de LAM, sirviendo este caso para realizar una revisión sobre el conocimiento actual, el manejo y las nuevas líneas terapéuticas en este grupo de pacientes.

Caso clínico

Paciente secundigesta, nulípara, de 36 años, diagnosticada de LAM en la infancia, con antecedente de pleurodesis química en el pulmón derecho a los 19 años de edad por neumotórax recidivante.

Cursa su segunda gestación, la anterior fue una cesárea (controlada en otro centro hospitalario, refiriendo buena evolución obstétrica). En la actual gestación, se realizaron controles ecográficos mensuales desde la semana 20, comprobándose un adecuado crecimiento fetal con biometría y estudio Doppler, y valorando, a su vez, la adecuada tolerancia materna al avance de la gestación. Fue revisada mensualmente por el servicio de Medicina Interna, con controles analíticos, electrocardiográficos y exploración cardiopulmonar.

La paciente requirió en 2 ocasiones asistencia urgente por dificultad respiratoria. La primera en la semana 20 + 6, cuando fue diagnosticada de infección de la vía aérea superior y se indicó tratamiento antibiótico y vigilancia ambulatoria, y una segunda ocasión en la semana 36, con aparición de disnea de esfuerzo de varios días de evolución, incapacitante, que precisó ingreso hospitalario, siendo dada de alta a los 3 días, con evolución favorable, y valorada tanto por Medicina Interna como por Obstetricia, presentando en ambos casos controles normales, sin requerir otras medidas más que la vigilancia cuidadosa de las constantes y la situación ventilatoria materna, y vigilancia fetal mediante registros cardiotocográficos seriados.

Se decidió finalizar la gestación mediante cesárea electiva en la semana 38 por patología materna de base, obteniéndose un recién nacido mujer de 2.450 g, con Apgar 10/10. La evolución postoperatoria fue normal, dándose de alta precoz a los 2 días, cursando un puerperio sin incidencias. El neonato presentó una muy buena adaptación al medio extrauterino, sin necesidad de más controles.

Discusión

La LAM es, a día de hoy, una enfermedad de patogenia desconocida; se ha intentado abordar la enfermedad, buscando una causa genética. Así se han descrito alteraciones a nivel de su ciclo celular dentro de este grupo celular causadas por mutaciones somáticas del gen TSC2 (cromosoma 16), que codifica la expresión de tuberina dentro de estas células de músculo liso. Actualmente, se acepta la pérdida o la alteración de la función de esta proteína, como causa del defecto en el control del ciclo celular.

También se han descrito niveles elevados de metaloproteinasas (MMP-2, MMP-9), incremento TGFβ1 (citocina estimulante de la proliferación celular) y la presencia de receptores para estrógenos y progesterona, lo que sugiere un control hormonal, lo que podría explicar por qué es una

enfermedad propia de la mujer y la causa de su exacerbación durante embarazo o con la toma anticoncepción hormonal⁴⁻⁶.

La clínica predominante es la disnea de esfuerzo (hasta el 80% ocasiones) y neumotórax recurrentes (complicación más importante), hasta la mitad de los casos son bilaterales precisando pleurodesis para su tratamiento, como así lo requirió nuestra paciente. Otros síntomas menos frecuentes son la tos no productiva, el dolor torácico o la hemoptisis leve⁷.

Las pacientes pueden presentar angiomiolipomas renales en la mitad de las ocasiones, descritas como proliferaciones hamartomas, también presentes en la esclerosis tuberosa (enfermedad de herencia dominante ligada a cromosoma 9), siendo esta la lesión extrapulmonar más frecuente, junto con las adenopatías abdominales, y generalmente no alteran la función renal^{8,9}.

Por todo ello es muy importante ante mujer joven no fumadora con aparición de disnea, enfermedad obstructiva de vía aérea o historia de neumotórax de repetición y agravamiento de la sintomatología con la toma de anticoncepción hormonal sospechar LAM.

Respecto del diagnóstico, se recomienda un estudio inmunohistoquímico específico mediante biopsia pulmonar vía transbronquial o mediante videotoracoscopia (histología característica y positividad de la muestra para actina y HBM-45).

En las pruebas de imagen en el estudio de TC se observa un patrón reticulonodular, con pequeños quistes de pared fina delimitados por parénquima normal. La radiografía de tórax suele ser normal o con aparición de datos inespecíficos, como aumento de volumen pulmonar, líneas B Kerley o patrón intersticial¹⁰. Cursa con un patrón espirométrico funcional obstructivo/mixto, ya que es una de las pocas enfermedades pulmonares intersticiales que cursa con aumento de volúmenes pulmonares: aumento de la capacidad pulmonar total y el volumen residual (VR)¹¹.

No existen valores predictivos respecto de la historia natural de la enfermedad; existen casos en las que se estabiliza la destrucción pulmonar y se mantienen estables, pero en otros la enfermedad permanece activa, lesionando de forma progresiva, con desarrollo de disnea en reposo y alcanzando la insuficiencia respiratoria.

Respecto del diagnóstico diferencial, al ser una enfermedad de tan baja prevalencia, el diagnóstico suele ser tardío; suele etiquetarse de forma errónea con enfermedades pulmonares que cursan con patrón obstructivo, como el asma, la bronquitis crónica u otras afecciones respiratorias, antes de llegar al verdadero diagnóstico.

Actualmente, no existe tratamiento específico; tratamientos quirúrgicos como la ooforectomía o el uso de terapias antiestrogénicas, como la administración de tamoxifeno, progesterona, análogos de GnRH, no son aceptados por no conocerse con exactitud el papel que desempeñan los estrógenos en la patogénesis de la enfermedad, y al no demostrar un enlentecimiento claro de la progresión del deterioro en las pruebas de función pulmonar en los nuevos estudios publicados¹².

Hoy día se está ensayando la incorporación de terapias inmunosupresoras en estas pacientes, como el uso de sirolimus (rapamicina) con resultados prometedores. Este fármaco actuaría realizando la función de tuberina dañada, con lo que se conseguiría un control celular dentro de la normalidad en

estas células lesionadas. El estudio publicado por McCormack et al. ha presentado importantes beneficios en la administración de rapamicina durante un año en pacientes diagnosticadas de LAM con estabilización de la volumen espiratorio máximo en el primer segundo y mejora en la calidad de vida en este grupo de pacientes¹³.

Por todo ello, pacientes gestantes con el diagnóstico previo de LAM deben ser englobadas dentro de embarazos de alto riesgo, precisando seguimiento estrecho. Se conoce que la gestación induce cambios a nivel del sistema cardiorespiratorio materno, genera una disminución de la reserva respiratoria, la capacidad residual y el VR (de forma progresiva hasta un 20%), con un incremento del consumo de oxígeno (por aumento de las necesidades), por lo que aumenta la ventilación pulmonar (leve alcalosis respiratoria), y todo ello en una paciente con patología pulmonar de base suele no ser bien tolerado, agravando la clínica conforme avanza la gestación.

Además, los cambios hormonales propios del embarazo exacerban la clínica por sí solos, por lo que la decisión de quedar gestante debe ser valorada en conjunto y de forma individualizada en cada paciente, teniendo en cuenta la posibilidad de empeoramiento del pronóstico y la expectativa de vida materna tras el embarazo. No obstante, carecemos de datos objetivos para marcar un pronóstico y existen ocasiones en las que el empeoramiento de la paciente es controlable, como ha ocurrido con nuestra paciente.

Se debe mostrar un especial interés en el aumento de la disnea en estos casos y en la atención a aquellas gestantes que comienzan con neumotórax espontáneo sin antecedentes, ya que puede ser LAM no diagnosticada. A su vez, lo más indicado es finalizar la gestación mediante cesárea, ya que el sobreesfuerzo a nivel ventilatorio que supone un parto por vía vaginal no es tolerado de forma adecuada.

Por todo ello, tras nuestra experiencia, el embarazo en este grupo de pacientes no está contraindicado; se debe individualizar siempre según la paciente y su situación basal, enfocando la gestación como de alto riesgo con una atención multidisciplinar desde el inicio, incluyendo un seguimiento clínico estrecho, para conseguir un adecuado control de la adaptación materna al embarazo y unos buenos resultados perinatales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rosendal T. A case of diffuse myomatosis and cyst formation in the lung. *Acta Radiol.* 1942;23:138–46.
2. Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology.* 2000;216:147–53.
3. Antón E, Casanova A, Xaubet A, Román A, Villena V, Montero MC, et al. Lymphangioleiomyomatosis. A study of 72 patients from the Spanish register. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2009;26:85–91.
4. Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A, Hunter DS, Glassberg MK, Yeung RS, et al. Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. *J Biol Chem.* 2002;277:30958–67.
5. Krymskaya VP, Shipley JM. Lymphangioleiomyomatosis: a complex tale of serum response factor mediated tissue inhibitor of metalloproteinase-3 regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;28:546–50.
6. Evans SE, Colby TV, Ryu JH, Limper AH. Transforming growth factor-beta 1 and extracellular matrix associated fibronectin expression in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2004;125:1063–70.
7. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin T. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med.* 1990;232:1254–60.
8. De Pauw RA, Boelaert JR, Haenebalcke CW, Matthys EG, Schurgers MS, De Vriese AS. Renal angiomyolipoma in association with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:877–83.
9. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int.* 2004;66:924–34.
10. Avila NA, Chen CC, Chu SC, Wu M, Jones EC, Neumann RD, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis; correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography and CT with pulmonary function tests. *Radiology.* 2000;214:441–6.
11. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax.* 2000;55:1–5.
12. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest.* 2004;126:1867–71.
13. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2011;364:1595–606.