

## Neumotórax espontáneo ocasionado por linfangioleiomiomatosis

### Spontaneous pneumothorax caused by lymphangioleiomyomatosis

Natalie Tinney<sup>1</sup>, Jimena Castillo<sup>2</sup>, Iván Camacho<sup>3</sup>, Giovanni Meneses<sup>4</sup>

Tinney N, Castillo J, Camacho I3, Meneses G. Neumotórax espontáneo ocasionado por linfangioleiomiomatosis. Rev Soc Peru Med Interna. 2023;36(4): 204 - 208. <https://doi.org/10.36393/spmi.v36i4.785>

#### RESUMEN

Paciente mujer de 27 años con antecedente quirúrgico de nefrectomía radical derecha por angiomiolipoma, ingresa por emergencia refiriendo dos días de tos no productiva; minutos antes de su ingreso presenta dolor torácico brusco y disnea al reposo. La radiografía de tórax demuestra neumotórax espontáneo y se procede a colocación de tubo de drenaje torácico. La tomografía espiral multicorte de tórax sin contraste muestra múltiples quistes pulmonares difusos bilaterales y en los exámenes de laboratorio se destaca la elevación del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial D en 573.0. Es referida a un centro hospitalario de tercer nivel para biopsia pulmonar, donde se confirma mediante anatomía patológica el diagnóstico de linfangioleiomiomatosis. Este caso resalta la importancia de considerar linfangioleiomiomatosis en el diagnóstico diferencial de neumotórax espontáneo en una mujer de edad fértil.

Palabras claves: linfangioleiomiomatosis, neumotórax, angiomiolipoma.

#### INTRODUCCIÓN

La enfermedad quística pulmonar difusa es un término que abarca varias etiologías que causan la aparición de numerosos quistes en el parénquima pulmonar. En este grupo están consideradas la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, neumonitis intersticial linfoide, síndrome asociado a gen de foliculina (Síndrome de Burt-Hogg-Dubé), entre otras.<sup>1</sup> Una etiología muy pocas veces documentada en nuestro medio es la linfangioleiomiomatosis (LAM), que es una enfermedad infiltrativa de células anormales del músculo liso, lentamente progresiva, que provoca quistes pulmonares y que eventualmente termina en falla respiratoria.<sup>2</sup> Se presenta casi siempre en mujeres

de edad reproductiva y se calcula que tiene una prevalencia de 5 casos por cada millón de mujeres a nivel mundial.<sup>3</sup> Es de progreso lento y, usualmente, está asociada al complejo esclerosis tuberosa (TSC-LAM). Tanto LAM como el TSC son enfermedades por mutación del gen TSC1, que codifica hamartina, o TSC2, que codifica tuberina.<sup>2</sup> La mutación genera sobreactivación de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR)<sup>3</sup>; sin embargo, también pueden presentar casos de LAM esporádica (S-LAM), cuando no hay ni mutación de TSC ni manifestaciones clínicas del sistema nervioso o cutáneo.<sup>4</sup> Usualmente se presenta con manifestaciones pulmonares: disnea progresiva, dolor torácico, tos, sibilantes y neumotórax espontáneo. Debido al daño tisular, las pacientes con LAM gradualmente pierden la función pulmonar, sufren neumotórax recurrente (en promedio de 3 a 4 episodios durante la vida de cada paciente)<sup>2</sup> y finalmente progresan a falla respiratoria.<sup>5</sup>

#### REPORTE DEL CASO

Paciente mujer de 27 años, natural y procedente de la sierra peruana, nulípara y sin gestaciones previas, con antecedente familiar de fallecimiento de su madre a los 5 días después de su nacimiento, además de antecedente quirúrgico de nefrectomía radical derecha por tumoración renal ocho años antes, cuyo estudio de anatomía patológica y respectivo

<sup>1</sup> Residente de medicina interna. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Departamento de Medicina. Hospital San Juan de Lurigancho, Lima, Perú.  
<https://orcid.org/0009-0009-9280-0171>

<sup>2</sup> Interna de medicina. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Departamento de Medicina, Hospital San Juan de Lurigancho, Lima, Perú.

<sup>3</sup> Médico internista. Departamento de Medicina, Hospital San Juan de Lurigancho, Lima, Perú.

<sup>4</sup> Médico internista. Departamento de Medicina, Hospital San Juan de Lurigancho, Lima, Perú.  
<https://orcid.org/0000-0003-1677-3457>

estudio inmunohistoquímico confirmó angiomiolipoma renal. No tenía otros antecedentes patológicos, tales como asma bronquial o tuberculosis. Negó consumo de alcohol, tabaco o medicamentos de uso regular. Negó uso de anticonceptivos hormonales. Cuarenta y ocho horas antes de su hospitalización, la paciente comenzó a presentar disnea a moderados esfuerzos, que fue incrementándose progresivamente; dos horas antes del ingreso, la disnea súbitamente se exacerbó, presentándose en reposo y se añadió dolor intenso en el hemitórax izquierdo. Por la disnea al reposo de inicio súbito ingresó por el Servicio de Emergencia del hospital, donde la radiografía de tórax demostró un neumotórax izquierdo (Figura 1). La paciente negó traumatismo previo reciente.

Se le colocó inmediatamente un tubo de drenaje torácico izquierdo, lográndose una reexpansión pulmonar considerable y además mejoría de los síntomas (Figura 2). Posteriormente a la colocación del tubo de drenaje torácico se efectuó una tomografía espiral multicorte de tórax (TEM) sin contraste que informó: Disminución de volumen del hemitórax izquierdo con presencia de tubo de drenaje torácico de drenaje y amplia imagen hipodensa en relación a neumotórax. Disminución de la ventilación y con presencia de múltiples imágenes hipodensas en ambos hemitórax, lesiones nodulares y áreas de consolidación parenquimal del segmento X. Efusión pleural a predominio izquierdo. Estructuras cardíacas y vasculares de morfología conservada. No se evidencian adenopatías significativas. Pared torácica de configuración normal. Impresión diagnóstica: Neumotórax con tubo de drenaje, asociado a efusión pleural y área de consolidación basal izquierda sugerente de enfermedad quística pulmonar, a considerar linfangioleiomiomatosis (Figura 3).

De los estudios laboratoriales, destacó una elevación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF-D) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Resultados de Laboratorio.

	Valor obtenido	Valor de referencia
VEGF-D	573 pg/mL	≤ 437 pg/mL
Cadena kappa libre	31,54 mg/dL	3,30-19,40 mg/dL
Cadena lambda	26,22 mg/dL	5,71-26,30 mg/dL
Índice kappa/lambda	1,2	0,26-1,66
Albúmina	40,7 g/L	32-53 g/L
Alfa 1	2,1 g/L	1-3 g/L
Alfa 2	6,8 g/L	4-8 g/L
Beta 1	4,2 g/L	4-10 g/L
Beta 2	2,3 g/L	2-4 g/L
Gamma	12,9 g/L	7-17 g/L
Proteínas Totales	69 g/L	
Proteinograma en orina	No proteínas	

Esto, asociado al antecedente de angiomiolipoma renal -corroborado por anatomía patológica e inmunohistoquímica- apoyó el diagnóstico de linfangioleiomiomatosis y se procedió a solicitar la referencia a instituto especializado para la biopsia pulmonar, obteniéndose el siguiente informe:

Biopsia pulmonar por toracotomía abierta

Descripción macroscópica: Se recibe un fragmento de tejido de color pardo, superficie lisa, de consistencia elástica, aspecto esponjoso, que mide 2 x 1.1 cm

Descripción macroscópica: Al examen histológico se identifica parénquima pulmonar con presencia de quistes revestidos por nódulos compuesto de células redondas tipo músculo liso.

Resto del tejido con macrófagos cargados por hemosiderina y zonas con congestión vascular.

Los hallazgos fueron sugestivos de linfangioleiomiomatosis pulmonar. Se sugirió el estudio de inmunohistoquímica (HMB45-SMA, citoqueratina, S100) para el diagnóstico definitivo.

A pesar de la persistencia de los autores correspondientes, no se tuvo éxito en obtener la foto de la muestra. Por dicha razón, solamente se ha incluido el texto del reporte de anatomía patológica.

Por otro lado, se obtuvo el informe de la anatomía patológica del riñón extraído anteriormente, cuyo informe fue el siguiente:

Procedimiento: Nefrectomía radical

Lateralidad del espécimen: Derecho. Localización del tumor: Polo superior e inferior. Dimensiones tumorales 17 x 11 x 10 cm. Focalización del tumor: Unifocal. Extensión macroscópica de la neoplasia: El tumor se limita a parénquima renal, infiltrando focalmente la cápsula.

Anatomía patológica de riñón derecho tumoral.

Macroscopía: Parcialmente fijado en formol se recibe pieza de nefrectomía derecha, que pesa 1595 g y mide 17.5 x 14 x 10 cm, viene cubierta parcialmente por la cápsula renal, no presenta tejido graso perirrenal. Superficie de color pardo, consistencia elástica.

Se identifican vasos renales de 0.5 cm de longitud mayor, luces permeables, uréter de 0.6 cm de longitud, luz permeable. A los cortes seriados del riñón se aprecia tumor de 17 cm x 11 cm x 10 cm de tipo expansivo, que compromete el 90% del riñón y 100% de la grasa hilar, de color pardo claro, con áreas de aspecto necrótico y un hematoma central de 10 cm de diámetro mayor, superficie externa cubierta parcialmente por cápsula renal, con área denudada de color pardo claro, ligeramente irregular. Tejido renal escaso con un área no comprometida por el tumor donde se identifica corteza y médula. Pelvis renal estenosada por el tumor. Microscopía: Neoplasia renal de células fusiformes. Tipo histológico: angioliolipoma predominantemente miomatoso con zonas de aspecto epitelioides y mínimo componente adiposo (PEComa).

Informe inmunohistoquímico: HMB-45/Melanoma: positivo. Actina: positivo. Podoplanina: negativo. CD 117, c-kit: positivo débil. Ki 67: positivo en 2% de las células.



Conclusión: El perfil inmunohistoquímico consistente con un angiomiolipoma.

## DISCUSIÓN

LAM es una etiología muy poco frecuente en nuestro medio y de difícil diagnóstico, más aún en un sistema de salud de bajos recursos. Se ha documentado que el 35,8% casos de LAM se diagnostican a raíz de un neumotórax espontáneo, siendo éste el evento más frecuente que da lugar al diagnóstico y es justamente su aparición lo que está asociado a mayor tiempo de supervivencia, debido a que es el evento que contacta al paciente con el sistema de salud y permite llegar a este diagnóstico tan elusivo de manera más rápida.<sup>6</sup> Si bien es cierto que el diagnóstico definitivo se logra a través de biopsia o citología tisular, también se puede lograr el diagnóstico sin anatomía patológica del pulmón, reuniendo una tomografía pulmonar compatible con uno de los siguientes hallazgos: TSC, angiomiolipoma renal, elevación del VEGF-D  $\geq 800$  pg/mL, efusión quillosa o linfangioleiomioma.<sup>2</sup> En este caso se llegó al diagnóstico con la presencia de quistes pulmonares bilaterales difusos en la tomografía pulmonar sin contraste, sumada al antecedente de angiomiolipoma renal. La biopsia pulmonar sirvió para confirmar el diagnóstico ya planteado para la paciente ya que, en este caso, si bien no llegó al umbral de VEGF-D establecido en la literatura, sí presentó un valor por encima del parámetro normal.

El tratamiento de primera línea en pacientes con LAM es el sirolimus (rapamicina), desde el ensayo clínico doble ciego MILES demostró que este fármaco estabilizó la función pulmonar, disminuyó niveles séricos de VEGF-D y mejoró la calidad de vida de las pacientes con este diagnóstico.<sup>7</sup> En la revisión de Wang *et al*, comparando cinco tratamientos farmacológicos (sirolimus, everolimus, doxiciclina, triptorelina y sirolimus con hidroxicloquina), se demostró que sirolimus y everolimus eran los tratamientos más recomendables por su capacidad de estabilizar la función pulmonar y mejorar los angiomiolipomas renales.<sup>8</sup> Otro reporte de tratamiento de respuesta a largo plazo con sirolimus en España, realizado por Revilla-Lopez *et al*, con 48 pacientes con LAM informó una respuesta positiva a sirolimus después de cinco años de 59%.<sup>9</sup>

Debido al daño progresivo y avanzado de esta enfermedad, muchos casos requieren de trasplante pulmonar bilateral. El documento de consenso de la Sociedad Internacional para Trasplante Cardíaco y Pulmonar define como criterios de referencia para trasplante pulmonar en pacientes con LAM: Función pulmonar severamente anormal (FEV1  $<30\%$  de lo predicho), disnea de esfuerzo NYHA Clase III o IV, hipoxemia al reposo, hipertensión pulmonar, neumotórax refractario y criterio de empadronamiento para trasplante cuando se reúne cualquiera de los criterios anteriormente mencionados con progreso de la enfermedad a pesar de tratamiento con inhibidor mTOR.<sup>10</sup> En un estudio retrospectivo por Khawar *et al* en el cual se identificaron 138 casos de trasplante pulmonar en los Estados Unidos, entre enero 2003 y junio 2017, se demostró una supervivencia

promedio de 12 años posterior a trasplante pulmonar.<sup>11</sup> Este mismo estudio informó sobre la recurrencia de LAM en el pulmón trasplantado en un caso, representando 0,72% de la población estudiada.

Se ha sugerido que las mutaciones en los genes TSC1 y TSC2, los cuales están involucrados en la vía de señalización celular mTOR, pueden contribuir al desarrollo de tumores por aumento de actividad de esta vía.<sup>12</sup> Por un lado, la LAM es una enfermedad rara que se caracteriza por la proliferación anormal de células musculares lisas en los pulmones y en otros órganos como riñones y ganglios linfáticos. Esta se puede clasificar según sea: S-LAM, como consecuencia de una mutación somática en el gen TSC2, o TSC-LAM, cuya mutación de los genes del complejo TSC1/TSC2 afectan las células germinales.<sup>3</sup> Por su parte, el cáncer de ovario se puede deber a la sobreexpresión del GSK-3, que a menudo depende del mTOR.<sup>12</sup>

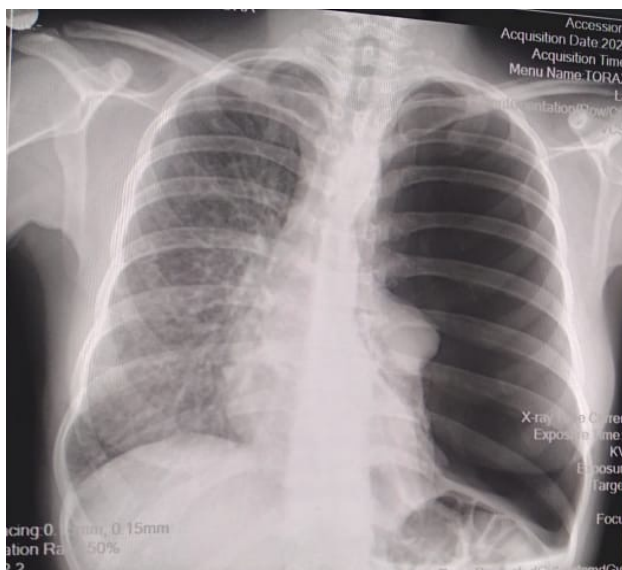
Los factores sociales como la edad, el sexo y los antecedentes familiares también pueden influir como desencadenantes de ambas enfermedades. Las pacientes que padecen de este trastorno sistémico se caracterizan por ser mujeres en edad fértil, mientras que el riesgo de desarrollar cáncer de ovario aumenta con la edad. Asimismo, la LAM puede ser tanto hereditaria como no hereditaria, aunque las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de ovario tienen mayor predisposición a desarrollarlo.

Los pacientes que padecen de LAM suelen presentar la tríada clínica pulmonar de disnea, neumotórax y derrame pleural; sin embargo, también pueden iniciar con otras manifestaciones extrapulmonares. En este caso llama la atención el antecedente familiar de fallecimiento brusco de la madre de la paciente durante el puerperio, y entra en duda sobre la posibilidad de una neoplasia ginecológica como antecedente familiar. Un reporte de caso por Yamashita *et al* mostró que el acúmulo de ascitis quillosa en una mujer joven, con niveles séricos del antígeno CA-125 aumentados y sin molestias significativas ni problemas respiratorios podía hacer sospechar de un cáncer de ovario avanzando, pero con una mayor investigación a partir de exámenes auxiliares (histológicos, inmunohistoquímicos y TEM torácica), se identificaron hallazgos compatibles a una LAM.<sup>13</sup> Por su parte, otros informes de casos, como el de Glasgow *et al*, hacen referencia que los niveles séricos del antígeno CA-125, el cual es utilizado como biomarcador de cáncer de ovario, pueden estar elevados en pacientes con LAM sin padecer de esta neoplasia de ovario.<sup>14</sup> En este sentido, se puede observar que esta situación se presenta en mujeres premenopáusicas, con clínica concomitante de derrame pleural y con una función pulmonar deficiente. Asimismo, sus niveles disminuyen después del tratamiento con sirolimus. Esto se da como consecuencia de la expresión de este CA-125 en las células de los nódulos pulmonares de LAM, por lo que puede ser de utilidad para monitorear el diagnóstico, la progresión o el tratamiento de esta patología.<sup>14</sup>

La relación entre LAM y los niveles séricos de cadena ligera libre kappa aún se encuentra en investigación y

no se conoce con certeza; sin embargo, se infiere que el aumento de estas en pacientes con LAM se puede relacionar con la inflamación y la disfunción del sistema inmunológico. Esto da lugar a otra potencial línea de estudio. De acuerdo con la literatura, LAM se presenta como la proliferación de células inmaduras similares al músculo liso a nivel de los pulmones. Estas células pueden conllevar a cambios patológicos como: lesiones quísticas, las cuales se encuentran difusamente en los campos pulmonares; y las lesiones celulares, que se subdividen en células poligonales con morfología epitelioide y en células fusiformes tipo miofibroblastos que expresan proteínas de músculo liso y forma el núcleo de los nódulos, rodeado de células epitelioides que exhiben inmunoreactividad para el anticuerpo HMB-45, un marcador típico de células melanocíticas.<sup>15</sup> Esta situación podría generar un aumento en los niveles séricos de las cadenas libre Kappa por desencadenar una respuesta inflamatoria del sistema inmunológico en el organismo. Asimismo, se ha visto que la degradación de la matriz extracelular pulmonar producto de la actividad proliferativa, la liberación de factor de crecimiento y la producción de metaloproteinasas puede conllevar a la liberación de proteínas y péptidos en el torrente sanguíneo, lo que podría asociarse con el aumento de cadenas ligeras libres.<sup>15</sup>

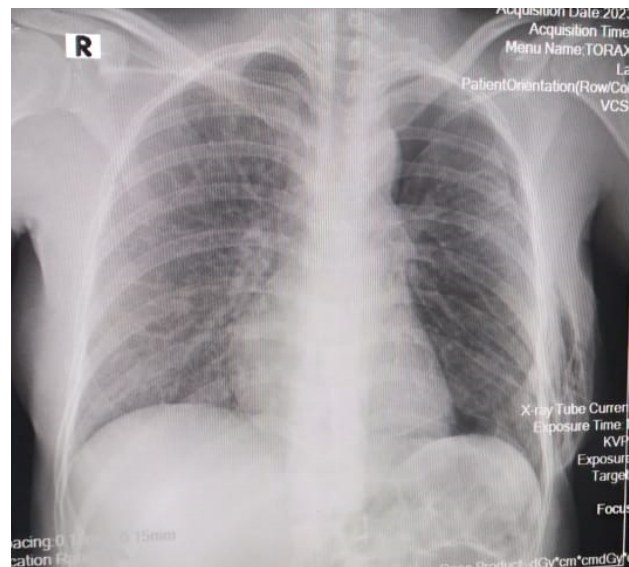
Un error frecuente en la práctica clínica es la colocación del tubo de drenaje torácico sin determinar la causa del neumotórax espontáneo, o erróneamente considerar el caso como primario por bulas congénitas o idiopáticos. Aquí se resalta la importancia de realizar tomografía pulmonar en todos los casos de neumotórax espontánea, ya que este estudio permite visualizar lesiones, como por ejemplo quistes pulmonares que no se logran apreciar en la radiografía de tórax. En este caso, fue la tomografía que permitió ampliar el diagnóstico diferencial y llegar a un diagnóstico oportuno.



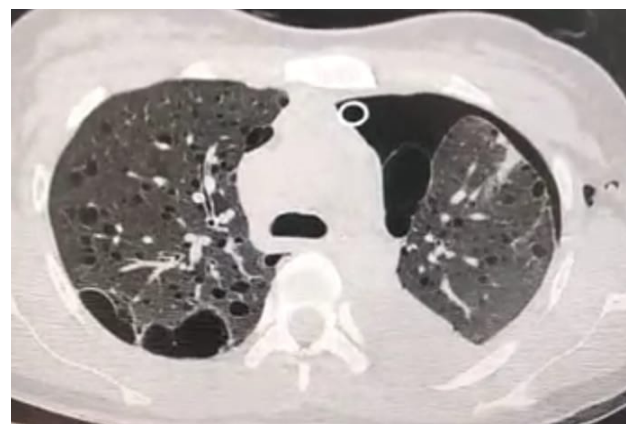
**Figura 1.** Neumotórax en el hemitórax izquierdo y leve

Dentro de las limitaciones, hasta el momento de esta publicación no se ha podido efectivizar el estudio inmunohistoquímico de la pieza de anatomía patológica del pulmón. Tampoco se descartó la presencia de quilotórax. No obstante, cuando se complementa el resultado de biopsia pulmonar con el resultado tomográfico, elevación de VEGF-D y la lesión renal, consideramos que hay criterios suficientes para el diagnóstico de linfangioleiomiomatosis. Presentamos este caso de una causa rara de neumotórax espontáneo que siempre debe considerarse en el diagnóstico diferencial en una paciente mujer joven con esta emergencia. Se espera que, con la publicación de este caso, se puedan aumentar los conocimientos de los profesionales sobre esta enfermedad y que el sistema de salud mejore los canales de atención para enfermedades huérfanas como esta.

En conclusión, como se ha apreciado en este caso, el linfangioleiomiomatosis, dentro del abanico de la enfermedad pulmonar quística difusa, representa una



**Figura 2.** Reexpansión parcial del pulmón izquierdo después de colocación de tubo de drenaje torácico.



**Figura 3.** TEM de tórax. Disminución de volumen del hemitórax izquierdo con presencia de tubo de drenaje torácico de drenaje y amplia imagen hipodensa en relación a neumotórax. Disminución de la ventilación y con presencia de múltiples imágenes quísticas y nodulares en ambos hemitórax.



causa rara de neumotórax espontáneo, que siempre debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial en una paciente que presenta esta emergencia, sobre todo en mujeres en edad fértil. Si bien el diagnóstico se confirma con anatomía patológica e inmunohistoquímica, es posible llegar a este diagnóstico reuniendo criterios clínicos y laboratoriales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Francisco FAF, Souza AS, Zanetti G, Marchiori E. Multiple cystic lung disease. *Eur Respir Rev.* 2015 Dec 1;24(138):552-64.
2. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, Yu JJ, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med.* 2021 Nov; 9(11):1313-27.
3. Xu KF, Xu VW, Liu S, Yu J, Tian X, Yang Y, et al. Lymphangioleiomyomatosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020 Apr;41(2):256-68.
4. Koslow M, Lynch DA, Cool CD, Groshong SD, Downey GP. Lymphangioleiomyomatosis and Other Cystic Lung Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023 May;43(2):359-77.
5. Miller S, Stewart ID, Clements D, Soomro I, Babaei-Jadidi R, Johnson SR. Evolution of lung pathology in lymphangioleiomyomatosis: associations with disease course and treatment response. *Hip Int.* 2020 Jul;6(3):215-26.
6. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jan 1;173(1):105-11.
7. 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 Apr 28;364(17):1595-606.
8. Wang Q, Luo M, Xiang B, Chen S, Ji Y. The efficacy and safety of pharmacological treatments for lymphangioleiomyomatosis. *Respir Res.* 2020 Feb 14;21(1):55.
9. Revilla-López E, Berastegui C, Méndez A, Sáez-Giménez B, Ruiz de Miguel V, López-Meseguer M, et al. Long-term results of sirolimus treatment in lymphangioleiomyomatosis: a single referral centre experience. *Sci Rep.* 2021 May 13;11(1):10171.
10. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2021 Nov;40(11):1349-79.
11. Khawar MU, Yazdani D, Zhu Z, Jandarov R, Dilling DF, Gupta N. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant.* 2019 Sep;38(9):949-55.
12. Aldecoa F. La vía canónica PI3K/AKT/mTOR y sus alteraciones en cáncer. *Horiz méd.* 2021 Dec 30;21(4):e1547.
13. Yamashita S, Nakamura K, Shinozaki H, Minegishi T. Lymphangioleiomyomatosis suspected to be a gynecologic disease. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Mar;37(3):267-9.
14. Glasgow CG, Pacheco-Rodriguez G, Steagall WK, Haughey ME, Julien-Williams PA, Stylianou MP, et al. CA-125 in Disease Progression and Treatment of Lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2018 Feb;153(2):339-48.
15. do Nascimento ECT, Baldi BG, Mariani AW, Annoni R, Kairalla RA, Pimenta SP, et al. Immunohistological features related to functional impairment in lymphangioleiomyomatosis. *Respir Res.* 2018 May 8;19(1):83.

## CORRESPONDENCIA

Natlaie Tinney  
Natalie.tinney.c@upch.pe

Fecha de recepción: 15-10-2023.

Fecha de aceptación: 28-10-2023.

Conflictos de Interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento: por los autores.

Contribuciones de los autores: NT y JC conceptualizaron el reporte del caso clínico, recolectaron y analizaron los datos, redactaron el borrador inicial, y participaron en la revisión de la versión final. IC conceptualizó el reporte del caso clínico, aportó el diagnóstico final, redactó y revisó la versión final. GM conceptualizó el reporte del caso clínico, analizó los datos, redactó y revisó la versión final.