



Complejo linfangioleiomiomatosis-esclerosis tuberosa, ¿contraindicación para el trasplante pulmonar? Presentación de un caso

Lymphangiomyomatosis-Tuberous Sclerosis Complex.
Contraindication For Lung Transplantation? A Case Report



Sara Yukie Rodriguez-Takeuchi¹
Juan Camilo Castro²



Palabras clave (DeCS)

Esclerosis tuberosa
Angiomiolipoma
Linfangioleiomiomatosis
Trasplante



Key words (MeSH)

Tuberous Sclerosis
Angiomyolipoma
Lymphangiomyomatosis
Transplantation



¹Residente de Radiología, Universidad ICESI, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

²Radiólogo, Fundación Valle del Lili, Universidad ICESI, Departamento de Imágenes diagnósticas. Cali, Colombia.

Resumen

El complejo linfangioleiomiomatosis (LAM)-esclerosis tuberosa (ET) es una enfermedad rara, con compromiso multisistémico que afecta principalmente pulmón y cerebro. Se presenta el caso de una paciente de 25 años con LAM pulmonar que ingresa a la institución para protocolo de trasplante pulmonar. Durante los estudios de extensión se documenta compromiso extrapulmonar sistémico del complejo LAM-ET. A partir de este caso, se realizó una revisión de la literatura de las manifestaciones radiológicas sistémicas de la enfermedad y las recomendaciones de diagnóstico y manejo de estos pacientes; en especial, las indicaciones y contraindicaciones del trasplante pulmonar.

Summary

The lymphangiomyomatosis (LAM) - Tuberous Sclerosis (TS) Complex is a rare disease with multisystem involvement affecting mainly lung and brain. We present the case of a 25-year-old female patient with pulmonary LAM. During the work-up studies for the lung transplantation protocol, the systemic extrapulmonary involvement of the LAM-TS complex is documented. From this case, a literature review of the systemic radiological manifestations of the disease and of the diagnosis and management recommendations of these patients was made. Special focus was made on the indications and contraindications of lung transplantation.

Introducción

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad pulmonar intersticial causada por la proliferación intersticial del músculo liso que produce cambios quísticos del parénquima. Clásicamente esta enfermedad afecta mujeres en edad reproductiva; los síntomas más frecuentes son tos crónica, disminución progresiva del estado funcional, ocasionalmente dolor torácico por neumotórax espontáneos a repetición y quilotórax. La LAM puede aparecer como enfermedad esporádica o hereditaria autosómica dominante asociada al complejo esclerosis tuberosa (ET) (1). A continuación se presenta el caso de una paciente con el complejo LAM-ET con compromiso multisistémico y se discuten las posibilidades del trasplante pulmonar en estos pacientes.

Presentación del caso

Paciente femenina de 24 años de edad, que ingresa a protocolo de trasplante pulmonar por LAM pulmonar con episodios de neumotórax a repetición y disminución progresiva del estado funcional. La radiografía de tórax (figura 1) y la tomografía (TC) de tórax (figura 2) muestran reemplazo del parénquima pulmonar normal bilateral por múltiples quistes de paredes delgadas y neumotórax tabicado basal izquierdo.

Como estudio de extensión, se le realiza una ecografía de abdomen (figura 3) que muestra en ambos riñones múltiples lesiones corticales ecogénicas compatibles con angiomiolipomas renales, hallazgo correlacionado por TC (figuras 4a y b).

La paciente, además, tiene como antecedentes un síndrome convulsivo en la niñez y déficit cognitivo leve. Por esta razón se le practicó una resonancia magnética

(RM) cerebral con hallazgo de lesiones de alta señal en secuencias con información T2 corticales y cortico-subcorticales frontoparietales bilaterales compatibles con *tubers* corticales (figura 5) y bandas radiadas lineales en la sustancia blanca de alta señal con información T2 (figura 6). Se identifican también, lesiones nodulares calcificadas periventriculares menores de un centímetro en relación con los nódulos subependimarios calcificados (figura 7). Todos los hallazgos mencionados son compatibles con las manifestaciones de la esclerosis tuberosa en el sistema nervioso central.

Como hallazgo incidental se encuentran múltiples lesiones osteoblásticas en los elementos posteriores de algunas vértebras torácicas, el sacro y del hueso ilíaco (figuras 8a y 8b).

Las alteraciones en pulmón, riñones, cerebro y hueso fueron interpretados como parte del espectro de enfermedad de LAM-ET. Surge, entonces, la duda por parte del equipo tratante de si el compromiso multisistémico de la LAM-ET es una contraindicación para el trasplante pulmonar.



Figura 1. Radiografía de tórax, posteroanterior. Aumento del volumen pulmonar con opacidades intersticiales reticulares difusas bilaterales y una imagen radiolúcida en la base del hemitórax izquierdo sugestiva de bula o neumotórax tabicado.



Figura 2. TC de tórax, axial, ventana pulmonar. Reemplazo del parénquima pulmonar bilateral y difuso por múltiples quistes de paredes delgadas. Bula/neumotórax tabicado izquierdo asociado.

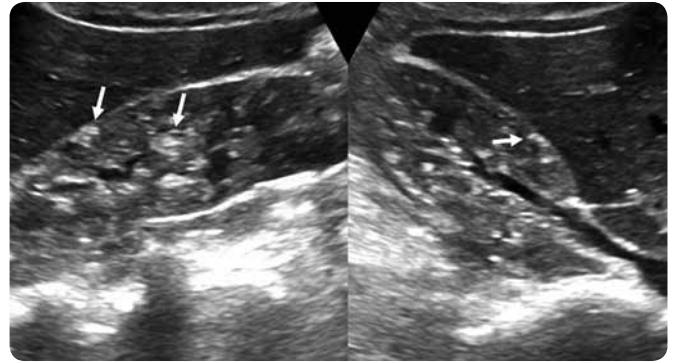


Figura 3. Ecografía del riñón derecho, cortes longitudinales y transversos. Múltiples lesiones corticales ecogénicas que no deforman los contornos renales y ocasionan pérdida de la diferenciación cortico-medular por angiomiolipomas renales bilaterales (flechas).

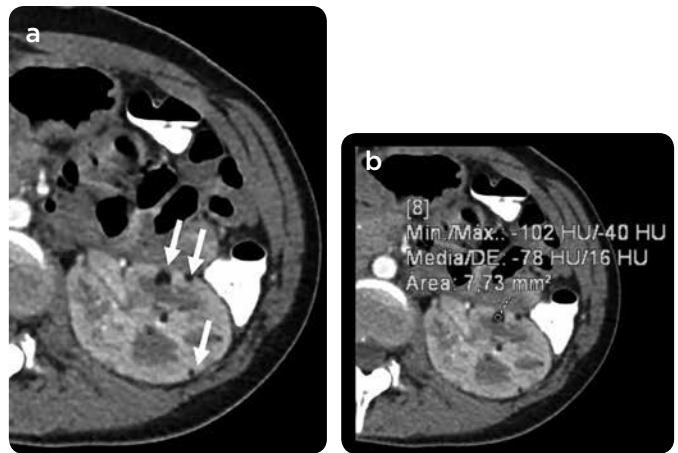


Figura 4. a y b). TC de abdomen con medio de contraste, cortes axiales. Lesiones focales corticales bilaterales con densidad grasa por angiomiolipomas renales (flechas).

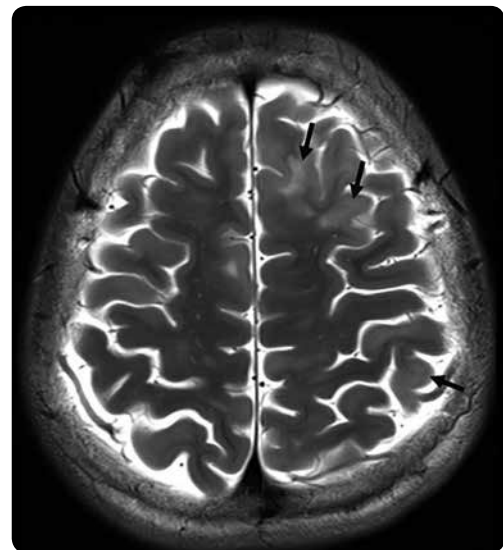


Figura 5. RM cerebral, secuencia con información T2 axial. *Tubers* corticales. Múltiples lesiones en los lóbulos frontales y parietal izquierdo, cortical y subcorticales, de alta señal (flechas).

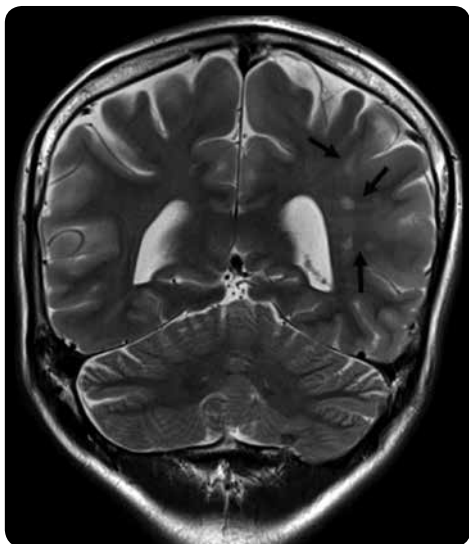


Figura 6. RM cerebral, secuencia con información T2 coronal. Bandas lineales de la sustancia blanca, de alta señal dirigidas desde los ventrículos laterales a la corteza (flechas). Algunas de ellas se encuentran en relación con los *tubers* corticales.

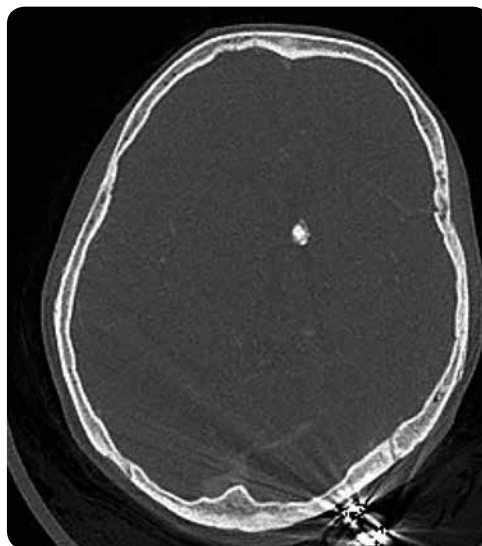


Figura 7. TC de cráneo en ventana ósea. Nódulos subependimarios periventriculares calcificados.

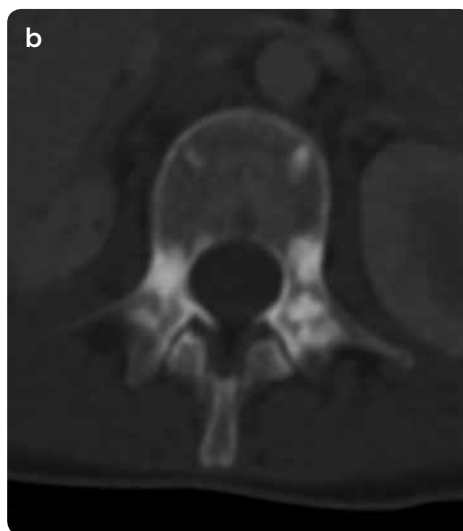
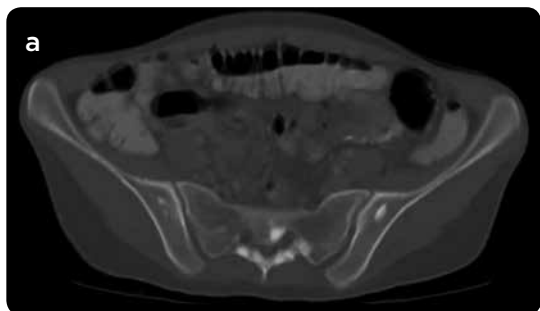


Figura 8. a y b) TC, cortes axiales en ventana ósea. Múltiples lesiones osteoblásticas que comprometen (a) el sacro y ambos huesos ilíacos y (b) una vértebra torácica.

Discusión

La esclerosis tuberosa (ET) es una enfermedad autosómica dominante causada por la mutación de los genes supresores TSC1 y TSC2 encargados de regular el crecimiento y la diferenciación celular (2). El compromiso de la ET es multisistémico; clásicamente se ha descrito la triada clínica de Vogt de retardo mental, epilepsia y adenomas sebáceos en la piel (2). El compromiso intersticial pulmonar por LAM puede ser esporádico o como parte del espectro sistémico de la ET; en ambos casos afecta mujeres jóvenes en edad reproductiva (1).

Sus manifestaciones en el sistema nervioso central incluyen *tubers* corticales, bandas de migración radial, nódulos subependimarios y el astrocitoma de células gigantes (3,4). Los *tubers* corticales son focos epileptogénicos corticales típicamente localizados en los lóbulos frontales bilateralmente; en RM muestran alta señal en secuencias con información T2 eco de espín y FLAIR y no realzan con el medio de

contraste (3). Las bandas de migración radial se cree que representan glía heterotópica, se localizan perpendiculares a los ventrículos y se dirigen hacia la corteza, muchas veces en relación con los *tubers*. En RM se reconocen como bandas de alta señal con información en T2 perpendiculares a los ventrículos (3). Los nódulos subependimarios se localizan en las paredes de los ventrículos laterales, por lo general son múltiples. Es frecuente su calcificación. En un 10 % pueden degenerar a astrocitomas de células gigantes (3).

El 97 % de las pacientes con LAM-ET muestran hallazgos anormales en la radiografía de tórax, que incluyen: aumento del volumen pulmonar, opacidades intersticiales reticulares, neumotórax o derrame pleural por quilotórax. Los quistes se visualizan en menos del 50 % de las radiografías (1). La TC de tórax permite una mejor caracterización de los hallazgos pulmonares. La característica típica son múltiples quistes entre 2 y 5 mm de diámetro, de paredes delgadas menores de 2 mm de espesor; bilaterales y con compromiso difuso y ligero respeto

de los ápices pulmonares (1,4). Cuando la enfermedad se encuentra en estadios iniciales se puede reconocer el parénquima pulmonar normal rodeando los quistes; sin embargo, con la progresión de la enfermedad los quistes pueden reemplazar casi la totalidad del parénquima sano (1).

La prevalencia de angiomiolipomas renales en pacientes con LAM esporádica es menor del 50 %; sin embargo, en pacientes con LAM-ET aumenta a un 80 % (5). En este último caso es más frecuente que sean sintomáticos, múltiples, bilaterales y con mayor probabilidad de crecimiento en el tiempo. Tienen mayor riesgo de ruptura y sangrado (4). La característica más importante de los angiomiolipomas renales es la grasa en su interior (5). Según la Sociedad Europea Respiratoria, en todos los pacientes con angiomiolipomas renales bilaterales se debe hacer tamizaje para ET y en pacientes con angiomiolipomas renales y ET se debe hacer tamizaje para LAM (6).

El compromiso óseo es variable, las múltiples lesiones osteoblásticas en la columna son más frecuentes en pacientes con LAM-ET que en pacientes con LAM esporádica (4,7). Otros cambios óseos descritos son: hiperostosis del cráneo, escoliosis de la columna y lesiones líticas múltiples y difusas (4).

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica en los pacientes con LAM y enfermedad pulmonar terminal (6); en la gran mayoría de pacientes trasplantados se encuentra LAM esporádica y menos del 10 % corresponde al complejo LAM-ET (8); sin embargo, las diferentes guías no contraindican el trasplante pulmonar en este último escenario sin tener datos claros de mayor número de complicaciones o peor sobrevida (6).

Se ha informado la necesidad de pleurodesis y pleurectomía por complicaciones de la LAM en el espacio pleural en el 9 % a 54 % de las pacientes sometidas a trasplante pulmonar (9-11). Los neumotórax ocurren con una frecuencia de 3,5 eventos durante la enfermedad, con un promedio de 5 intervenciones, lo cual incrementa la morbilidad y los costos de la enfermedad (12). A pesar que esto no representa una contraindicación total para el trasplante, algunos centros la consideran como contraindicación relativa por el riesgo aumentado de complicaciones intraoperatorias y posquirúrgicas, como adherencias pleurales y hemorragia (10-13).

Adicional a las complicaciones inherentes al trasplante pulmonar, los pacientes con LAM y LAM-ET pueden sufrir neumotórax del pulmón nativo, quilotórax y ascitis quílosa. La prevalencia de estas complicaciones varía en los diferentes centros, hasta en un 33 % de los pacientes (8-11). Menos frecuente es la recurrencia de la LAM en el injerto pulmonar; esta complicación es rara y su diagnóstico se ha realizado en biopsias *post mortem* en la gran mayoría de los casos (14). La fisiopatología de la recurrencia de la enfermedad todavía no es clara; sin embargo, es importante considerar esta posibilidad en pacientes con deterioro de la función respiratoria (13).

Medicamentos inhibidores de la proteína mTOR (sirolimus) han demostrado mejorar la función respiratoria y estabilizar la enfermedad pulmonar. En el postrasplante disminuyen la recurrencia de quilotórax, las manifestaciones extrapulmonares, como los angiomiolipomas renales, y la recurrencia de la enfermedad pulmonar (8-11). Sin embargo, su uso está debatido en el posquirúrgico temprano por el riesgo de dehiscencia de las anastomosis bronquiales al alterar la respuesta inflamatoria, la proliferación fibroblástica y la angiogénesis (11).

Conclusiones

- » La LAM es una enfermedad intersticial pulmonar que puede estar asociada al complejo ET o como enfermedad aislada, en ambos casos afecta progresivamente la función pulmonar.
- » El complejo LAM-ET es una enfermedad multisistémica que compromete con frecuencia el sistema nervioso central, los pulmones y los riñones.
- » El hallazgo de angiomiolipomas renales múltiples y bilaterales aumenta la sospecha de LAM y del complejo LAM-ET.
- » No existe contraindicación para el trasplante pulmonar en los pacientes con LAM-ET.
- » Es importante conocer las complicaciones asociadas a LAM en los pacientes con trasplante pulmonar.

Referencias

1. Abbott G, Rosado-de-Christenson M, Frazier A, Frank T, et al. From the archives of the AFIP: Lymphangiomyomatosis: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2005;25:803-28.
2. Manoukian SB, Kowal DJ. Comprehensive imaging manifestations of tuberous sclerosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(5):933-43.
3. Kalantari BN, Salamon N. Neuroimaging of tuberous sclerosis: spectrum of pathologic findings and frontiers in imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(5):W304-9.
4. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. *Radiographics*. 2008;28(7):e32.
5. Logue L, Acker R, Sienko A. Best cases from the AFIP: Angiomyolipomas in Tuberous Sclerosis. *RadioGraphics*. 2003;23:241-6.
6. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010;35(1):14-26.
7. Ávila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Darling T, Hong CH, Moss J. CT of sclerotic bone lesions: imaging features differentiating tuberous sclerosis complex with lymphangiomyomatosis from sporadic lymphangiomyomatosis. *Radiology*. 2010;254(3):851-7.
8. Ando K, Okada Y, Akiba M, Kondo T, Kawamura T, Okumura M, et al. Lung Transplantation for lymphangiomyomatosis in Japan. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146749.
9. Benden C, Rea F, Behr J, Corris PA, Reynaud-Gaubert M, Stern M, et al. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(1):1-7.
10. Ussavarungsi K, Hu X, Scott JP, Erasmus DB, Mallea JM, Alvarez F, et al. Mayo clinic experience of lung transplantation in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Respir Med*. 2015;109(10):1354-9.
11. Baldi BG, Samano MN, Campos SV, de Oliveira MR, Junior JEA, Carraro RM, et al. Experience of lung transplantation in patients with lymphangiomyomatosis at a brazilian reference centre. *Lung*. 2017;195(6):699-705.
12. Almoosa KF, Ryu JH, Méndez J, et al. Management of pneumothorax in lymphangiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest*. 2006;129:1274-81.
13. Collins J, Muller NL, Kazerooni EA, McAdams HP, Leung AN, Love RB. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis: role of imaging in the assessment of complications related to the underlying disease. *Radiology*. 1999;210(2):325-32.
14. Chen F, Bando T, Fukuse T, Omasa M, et al. Recurrent lymphangiomyomatosis after living-donor lobar lung transplantation. *Transplant Proc*. 2006;38(9):3151-3.

Correspondencia

Sara Yukie Rodríguez-Takeuchi
Av. Simón Bolívar, carrera 98 # 18-49
Cali, Colombia
syukierodriguez@gmail.com

Recibido para evaluación: 24 de enero de 2018
Aceptado para publicación: 10 de abril de 2018