

Linfangioleiomiomatosis (LAM): mirando al futuro

E. Antón, A. Casanova, J. Ancochea¹, en representación del Grupo de Trabajo EPID-Madrid de Neumomadrid

¹Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad rara (se estima que existen en el mundo 100.000 pacientes con LAM) que afecta a mujeres en edad fértil y que se caracteriza por la proliferación anormal de la musculatura lisa pulmonar (músculo liso peribronquiolar, perivascular y perilinfático) y la posible afectación de otros órganos como riñón, útero y de los ganglios linfáticos.

La perspectiva histórica de la enfermedad parte de las pioneras aportaciones de Lautenbacher (1918) y Von Stössel (1937), pasando por la primera descripción anatomopatológica detallada de la LAM (Corrin et al., 1975), hasta llegar a las distintas series y registros de pacientes de diferentes países en la década de los 90 y, finalmente, los estudios genéticos (2000), la caracterización funcional de la proteína (2001) y el inicio de ensayos clínicos multicéntricos (2004) en la búsqueda de un tratamiento eficaz que evite que la LAM evolucione hasta la destrucción pulmonar microquística difusa y el desarrollo de insuficiencia respiratoria grave.

Pueden distinguirse una forma de LAM aislada o esporádica y otra asociada al complejo esclerosis tuberosa (TSC), síndrome neurocutáneo autosómico dominante, ligado a mutaciones en los genes TSC1 y TSC2.

Además de los síntomas propios de las neumopatías intersticiales, un patrón obstructivo y/o restrictivo funcional respiratorio, y los hallazgos de la TACAR torácica, que pueden ser característicos, la LAM se asocia con frecuencia a neumotórax recidivante (65%), angioliomas renales (60%), quilotórax (25%), hemoptisis (20%) y, con menos frecuencia, ascitis quilosa, derrame pleuropericárdico y quíloria.

El diagnóstico puede establecerse a partir de la biopsia transbronquial, dado que las células musculares lisas en la LAM expresan marcadores como el anticuerpo monoclonal HMB45, además de ser positivas para actina y miosina.

En base a la sugerida base hormonal de la LAM, se han utilizado diferentes pautas terapéuticas como la ooforectomía y el tratamiento con antiestrógenos como el tamoxifeno (actualmente no recomendado), progestágenos como acetato de medroxiprogesterona, GnRH y terapias combinadas, con resultados variables y parciales.

Sí deben tratarse precozmente las complicaciones como quilotórax y neumotórax recurrente (pleurodesis), la hemoptisis franca (embolización), la insuficiencia respiratoria (oxigenoterapia) y el espasmo bronquial (broncodilatadores). En casos seleccionados, el trasplante pulmonar puede ser una alternativa, a pesar del riesgo de aparición de linfangiolipomas en el pulmón trasplantado.

En el momento actual, resulta necesario profundizar en los aspectos biológicos, celulares y moleculares, de la LAM (considerada una enfermedad progresiva asociada a pérdida de TSC2) y en la necesidad de encontrar alternativas terapéuticas más eficaces. En este sentido, se han iniciado dos ensayos clínicos con rapamicina, coordinados por el Dr. Frank McCormack, de la Universidad de Cincinnati, que incluyen series amplias de pacientes con LAM, y en el que participan investigadores estadounidenses y de diferentes países europeos.

Palabras clave: Linfangioleiomiomatosis; Angiomioliopoma; Neumotórax; Rapamicina.

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare disease (it is estimated that there are 100,000 patients with LAM in the world) that affects women with child bearing potential and that is characterized by abnormal proliferation of the smooth musculature of the lung (smooth peribronchiolar, perivascular and perilymphatic muscle) and the possible involvement of other organs such as the kidney, uterus and lymph nodes.

The historic perspective of the disease begins with the pioneer contributions of Lautenbacher (1918) and Von Stössel (1937), going from the first detailed anatomopathological description of LAM (Corrin et al., 1975) to the different series and registries of patients from different countries in the 1990's and finally the genetic studies (2000), the functional characterization of the protein (2001) and the onset of multicenter clinical trials (2004) in search for an effective

treatment that prevents LAM from evolving towards diffuse microcystic pulmonary destruction and the development of serious respiratory failure.

One form of isolated or sporadic LAM and another associated to the tuberous sclerosis complex (TSC), dominant autosomal neurocutaneous syndrome, linked to mutations in the TSC1 and TSC2 genes can be distinguished.

Besides the characteristic symptoms of interstitial pneumopathies, an obstructive and/or restriction functional respiratory pattern and the findings of thoracic high resolution CT, that can be characteristic, the LAM is often associated to recurrent pneumothorax (65%), renal angioliomas (60%), chylothorax (25%), hemoptysis (20%) and, less frequently, chylous ascitis, pleuropericardial effusion and chyluria.

The diagnosis can be established with transbronchial biopsy, given that the smooth muscle cells in the LAM express markers such as the monoclonal antibody HMB45, besides being positive for actin and myosin.

Based on the suggested hormonal base of LAM, different therapeutic regimes have been used such as oophorectomy and treatment with antiestrogens such as tamoxifen (presently not recommended), progestagens such as medroxyprogesterone acetate, GnRH and combined therapies, with variable and partial results.

Complications such as chylothorax and recurrent pneumothorax (pleurodesis), frank hemoptysis (embolization), respiratory failure (oxygen therapy) and bronchial spasm (bronchodilators) should be treated early. In selected cases, pulmonary transplantation may be an alternative, in spite of the risk of appearance of lymphangioliomas in the transplanted lung.

At present, it is necessary to go into greater depth on biological, cellular and molecular aspects of LAM (considered a progressive disease associated to loss of TSC2) and on the need to find more effective therapeutic alternatives. In this sense, two clinical trials with Rapamycin, coordinated by Dr. Frank McCormack of the University of Cincinnati, have been initiated. They include large series of patients with LAM, in which investigators from the United States and from different European countries participate.

Key words: Lymphangioliomyomatosis; Angiomyolipoma; Pneumothorax; Rapamycin.

INTRODUCCIÓN

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad pulmonar rara que afecta a mujeres jóvenes en edad fértil. Se caracteriza por la proliferación de células musculares lisas atípicas ("células LAM") en el intersticio pulmonar y alrededor de las estructuras broncovasculares y por la formación de quistes a nivel del parénquima, lo que conlleva una pérdida progresiva de la función pulmonar^{1,2}. Se distinguen 2 tipos de LAM, una forma esporádica con afectación exclusivamente pulmonar (LAM esporádica) y otra asociada a esclerosis tuberosa. En cuanto al pronóstico, las series clásicas estiman una supervivencia media de 10 años desde el diagnóstico. Sin embargo, estudios más recientes como el de Johnson et al., han encontrado una supervivencia mayor³.

Debido a su baja prevalencia, es una enfermedad bastante desconocida, que suele diagnosticarse de forma errónea como asma, bronquitis crónica u otras enfermedades del tracto respiratorio. Además, los síntomas pueden aparecer antes de que la enfermedad sea detectable en la radiografía de tórax, por lo que el diagnóstico suele ser tardío.

No se conocen las verdaderas incidencia y prevalencia de la LAM. En Estados Unidos, Francia y Reino Unido, se han identificado aproximadamente 720, 80 y 60 pacientes, respectivamente, lo que indicaría una prevalencia mínima de 2-6 casos por millón de mujeres.

En España, actualmente, se está llevando a cabo el Registro Español de LAM (Tabla I), auspiciado por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Hasta la fecha se han incluido alrededor de 30 casos que han sido aportados por 18 centros de 8 Comunidades Autónomas y Andalucía (Tabla II).

PATOGENIA

La LAM se considera una enfermedad hamartomatosa producida por la proliferación de células musculares lisas atípicas alrededor de estructuras broncovasculares y en el intersticio pul-

monar, que se asocia con la formación de múltiples quistes aéreos⁴. Estas células se cree que derivan de células perivasculares. Su proliferación alrededor de estructuras bronquiales parece ser el origen de la obstrucción de la vía aérea, con la consiguiente dilatación de los espacios aéreos. Cuando la infiltración es alrededor de los vasos linfáticos o sanguíneos, también se produce su obstrucción y posterior rotura, que puede dar lugar a la formación de un derrame pleural de tipo quiloso, si la rotura es de los vasos linfáticos o del conducto torácico, o bien a leves sangrados, raramente hemoptisis masiva, si se produce rotura de vasos sanguíneos.

Los quistes pulmonares reflejan una dilatación de los espacios aéreos, de un tamaño comprendido entre 0,5 y 2 cm. Se asocian a una hiperplasia de neumocitos tipo II y a la destrucción de la matriz extracelular. Esta hiperplasia de neumocitos tipo II puede producirse en pacientes con esclerosis tuberosa con o sin LAM.

La célula característica de la linfangioleiomiomatosis es la célula LAM, una célula muscular lisa atípica en la que se han encontrado mutaciones en genes que regulan el ciclo celular. La LAM-esporádica se asocia a mutaciones somáticas del gen TSC2, que codifica la tuberina. La pérdida de funciones de esta proteína produce un defecto en el control del ciclo celular que hace que la célula repita la fase S sin entrar en fase M. En la LAM asociada a esclerosis tuberosa las mutaciones en los genes TSC1 y 2 (hamartina y tuberina, respectivamente) se encuentran en la línea germinal, afectando a todas las células del organismo. Las células LAM presentes en ambos tipos de enfermedades son idénticas, como también lo son las que se encuentran en el pulmón y en los angiomiolipomas (AML) renales.

Al microscopio se observan dos tipos de células LAM que se disponen formando nódulos en el parénquima pulmonar y alrededor de los vasos. Las células más pequeñas y redondeadas se localizan centralmente y las células más grandes, de tipo epitelioide, se localizan en la periferia. Según algunos estudios, la replicación tendría lugar en la región central del nódulo y; según se diferenciase, emigrarían hacia la periferia.

TABLA I. Linfangiomiomatosis: hoja de recogida de datos**Datos personales**

Identificación _____

Fecha de nacimiento ___/___/___

Localidad: _____ Hospital: _____

Antecedentes personales

Hábito tabáquico: SI paq/año: _____ NO

EX paq/año: _____ Años sin fumar: _____

Profesión: _____

Antecedentes familiares de EPID : SI / NO

Enfermedades concomitantes: _____

Menopausia SI / NO

Antecedentes farmacológicos:

QMT-RTP: SI / NO

Glucocorticoides SI / NO

Azatioprina SI / NO

Anticonceptivos orales SI / NO

Ooforectomía SI / NO

Medroxiprogesterona SI / NO

Tamoxifeno SI / NO

Broncodilatadores SI / NO

Ingresos previos por reagudización respiratoria: SI/NO

Anamnesis

Tos: SI / NO

Disnea: SI / NO Grado actual: I / II / III / IV

Neumotórax: SI / NO

Número de episodios _____

Hemoptisis: SI / NO

Exploración física

Cianosis: SI / NO

Acropaquías: SI / NO

Crepitantes: SI / NO

Hallazgos extratorácicos: SI / NO. Especificar: _____

Exploraciones complementarias

Rx tórax:

Normal / patológica

Patrón: reticular/ retículo-nodular / quistes múltiples/ panal de abeja

HRTAC: SI / NO

Normal / intersticial: subpleural / peribronquial/ generalizado

Múltiples quistes de pared fina: SI / NO

Enfisema: SI / NO

Derrame pleural: SI / NO

Adenopatías: SI / NO

Angiomiolipomas renales: SI / NO

Pruebas funcionales respiratorias

Espirometría: SI / NO Patrón: obstructivo/ restrictivo / mixto

Pletismografía: SI / NO .../...

TABLA I. Linfangioleiomiomatosis: hoja de recogida de datos (continuación)

Difusión:	SI / NO	DLCO alta / baja / normal
GAB:	SI / NO	Insuficiencia respiratoria: Si / no
Prueba de la marcha 6 minutos :	SI / NO	
Lavado broncoalveolar	SI / NO	
Biopsia transbronquial	SI / NO	
Biopsia pulmonar abierta	SI / NO	
Actina: Positivo/ Negativo	Miosina: Positivo/ Negativo	
Receptores de estrógenos: Positivo/ Negativo	HMB 45: Positivo/ Negativo	
Progesterona: Positivo/ Negativo		
Diagnóstico		
Diagnóstico clínico:	Cierto / Probable	
Diagnóstico histológico:	SI / NO	
Tratamiento actual:		
1. Medroxiprogesterona:	SI / NO	
2. Tamoxifeno	SI / NO	
3. Ooforectomía	SI / NO	
4. Trasplante	SI / NO	
5. OCD	SI / NO	
Exitus	SI / NO; Tiempo de supervivencia desde el inicio _____ meses.	

TABLA II. Registro Español de Linfangioleiomiomatosis: centros participantes a 1 de julio de 2005 (por orden de casos aportados)

H. U. 12 de Octubre, Madrid (5)
H. Juan Canalejo, La Coruña (4)
H. U. La Princesa, Madrid (3)
H. U. Doctor Negrín, Las Palmas (3)
H. U. Clínico San Carlos, Madrid (3)
H. U. Ramón y Cajal, Madrid (3)
H. Ntra. Sra. Candelaria, Tenerife (2)
H. Clinic, Barcelona (2)
Compl. Hosp. de León (1)
H. Móstoles, Madrid (1)
H. San Llatzer, Palma de Mallorca (1)
H. de Terrasa, Barcelona (1)
H. Dr. Peset, Valencia (1)
H. de Sagunto, Valencia (1)
H. Ntra. Sra. de Meritxell, Andorra (1)
Otros:
H. U. Virgen del Rocío, Sevilla
H. U. Reina Sofía, Córdoba
H. Fundación Alcorcón, Madrid

Típicamente, las células LAM se tiñen positivamente con actina y miosina y reaccionan con un anticuerpo monoclonal específico, el HMB-45, que reconoce la proteína gp-100 y las distingue de otras células musculares lisas que se encuentran en procesos pulmonares distintos de la LAM⁵. Estas células presentan también receptores para estrógenos y progesterona, lo que sugiere un control hormonal.

Actualmente existen varias hipótesis sobre la etiología de la enfermedad. La mutación del gen TSC2 produce una alteración o déficit de tuberina. En estudios *in vitro* recientes se ha visto que esta mutación produce la activación de la proteína p70S6K, implicada en la regulación del ciclo celular, que produciría la hiperfosforilación de la proteína ribosomal S6⁶. La activación de estas proteínas es necesaria para la síntesis del aparato translacional celular, principalmente ribosomas⁷. Estas alteraciones se producen tanto si la mutación del TSC2 es homocigota como heterocigota, siendo las consecuencias más severas si se pierden los dos alelos.

Las metaloproteinasas también se han relacionado con la enfermedad, al encontrarse elevadas en el tejido pulmonar de pacientes con LAM. Estas metaloproteinasas (MMP), principalmente MMP-2 y MMP-9, degradan la matriz extracelular (MEC).

Recientemente, Evans et al. en un estudio realizado *in vitro* con biopsias pulmonares de pacientes con LAM ha observado un aumento de TGFβ1, una potente citocina que estimula el crecimiento celular y la síntesis de la MEC, en zonas del pulmón afectadas con LAM. Este hallazgo avala la hipótesis de que, quizás, uno de los factores implicados en la proliferación de las células LAM sea el TGFβ1, ya implicado en otras enfermedades pulmonares intersticiales⁸.

Otro factor relacionado con la patogenia de la LAM es el factor de respuesta sérica (SRF) que se encuentra anormalmente elevado en las células LAM. El SRF activa a la MMP-2 y MMP-14, que degradan la MEC, y disminuye el TIMP-3, un inhibidor de las metaloproteinasas⁹. La MMP-14 contribuiría a la destrucción de la MEC activando a la MMP-2.

La regulación hormonal de las células LAM por estrógenos y progesterona es un hecho constatado en numerosos trabajos, pero son necesarios más estudios que engloben todas estas líneas de

investigación y lleguen a dilucidar cómo interaccionan todas estas vías metabólicas.

CLÍNICA

La edad media al diagnóstico de LAM está en torno a los 35 años, con un periodo sintomático previo de 3 a 5 años. Aparece casi exclusivamente en mujeres jóvenes en edad fértil, aunque hay descrito algún caso esporádico en mujeres postmenopáusicas¹⁰ y, excepcionalmente, en varones. La forma de presentación más frecuente es la disnea de esfuerzo, que aparece hasta en el 80% de las pacientes, evolucionando con el tiempo a disnea de reposo. El neumotórax espontáneo es la complicación más importante¹¹. Suele ser recidivante y en ocasiones bilateral, siendo necesaria con frecuencia la pleurodesis para su tratamiento. Otros síntomas menos frecuentes son la tos seca y el dolor torácico, que puede asociarse al neumotórax o puede tener características inespecíficas. La hemoptisis es menos frecuente y suele ser debida a un sangrado alveolar pequeño y focal, siendo rara la hemorragia alveolar difusa. Es consecuencia de la obstrucción y posterior rotura de los vasos sanguíneos por la proliferación de células musculares lisas alrededor de los mismos.

Una complicación muy característica de la LAM es el derrame pleural quiloso que, aunque menos frecuente, nos debe hacer sospechar esta enfermedad. Se produce por la obstrucción del conducto torácico o por la rotura de vasos linfáticos a la pleura o al mediastino por la proliferación de células musculares lisas. Puede ser unilateral o bilateral y el volumen varía de unas pacientes a otras¹². También se pueden producir, aunque con mucha menos frecuencia, ascitis quilosa, quilopericardio y quiluria.

El 50% de las pacientes con LAM esporádica tienen angiomiolipomas renales, que son hamartomas compuestos por grasa, células musculares lisas y vasos sanguíneos, también presentes en la esclerosis tuberosa (80%)^{13,14}. Es la lesión abdominal más frecuente y generalmente no alteran la función renal. La mayoría de las pacientes presentan un angiomiolipoma renal único aunque, en raras ocasiones, puede haber afectación bilateral. Generalmente son asintomáticos pero, a veces, pueden sangrar y ser necesaria su embolización, o bien su extirpación, si su tamaño es excesivo. Otras formas de afectación abdominal son la linfadenopatía abdominal y los leiomiomas uterinos.

Otra complicación de la enfermedad es la osteoporosis, que puede ser debida al déficit de estrógenos, como consecuencia del tratamiento, o a la propia enfermedad pulmonar¹⁵. La osteoporosis se correlaciona con la gravedad del proceso y con la edad y requiere evaluaciones periódicas con densitometría ósea y, en ocasiones, tratamiento con bifosfonatos.

La LAM asociada a esclerosis tuberosa es similar a la LAM esporádica aunque las complicaciones son menos frecuentes y los síntomas, más leves. Por ello, la prevalencia de LAM en pacientes con esclerosis tuberosa es mayor de lo que se pensaba ya que muchas pacientes se encuentran asintomáticas y la enfermedad se diagnostica por pruebas de imagen.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LAM suele retrasarse varios años principalmente por la falta de sospecha de la enfermedad. Antes de su diagnóstico definitivo, las pacientes suelen ser erróneamente etiquetadas de asma o EPOC. Tras una historia de varios años de evolución de disnea y, en muchas ocasiones, varios episodios de neumotórax, se llega por fin al diagnóstico de LAM. Por tanto, la

enfermedad debe sospecharse en toda mujer joven no fumadora con disnea, enfisema e historia de neumotórax.

Para el diagnóstico de LAM hay que realizar una adecuada anamnesis que incluya la historia de tabaquismo, el uso de anti-conceptivos orales y los antecedentes familiares de esclerosis tuberosa.

Las pruebas complementarias más útiles en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad son las pruebas funcionales respiratorias, las pruebas de imagen, principalmente la TACAR, y la biopsia pulmonar. En cuanto a las determinaciones analíticas rutinarias, suelen ser normales y no existen alteraciones específicas.

Característicamente, la enfermedad se presenta con un patrón obstructivo, con disminución del FEV₁ y FVC¹⁶. En el 25% de los casos, la obstrucción es reversible con broncodilatación. El patrón restrictivo o mixto generalmente es secundario a procesos diagnóstico-terapéuticos como toracotomía o pleurodesis. Debido a la obstrucción al flujo aéreo, existe hiperinsuflación, aumento del volumen residual (VR) y del cociente entre VR y la capacidad pulmonar total (TLC). Con la evolución de la enfermedad podemos observar en la gasometría arterial una elevación del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno e hipoxemia, que es más grave a mayor afectación pulmonar, siendo la hipercapnia excepcional incluso en estadios avanzados. Frecuentemente, la capacidad de difusión de monóxido de carbono está disminuida.

La radiografía de tórax es inespecífica y puede ser normal, incluso en estadios avanzados de la enfermedad, o presentar un patrón intersticial. También puede observarse un aumento del volumen pulmonar, neumotórax, quilotórax o líneas B de Kerley por obstrucción de los vasos linfáticos. La prueba de imagen, fundamental en el diagnóstico de LAM, es la TACAR, en la que se observan múltiples quistes de pared fina distribuidos en todos los campos pulmonares delimitados por parénquima normal¹⁷. Existe una correlación entre la extensión de estos quistes pulmonares en la TAC y la afectación de las pruebas de función respiratoria¹⁸. El estudio radiológico debe incluir la TAC abdominal para descartar la existencia de angiomiolipomas renales, ascitis quilosa o linfadenopatía y se recomienda realizar, al menos en una ocasión, una TAC cerebral a todas las pacientes con LAM esporádica para descartar fenómenos típicos de la esclerosis tuberosa como el astrocitoma de células gigantes subependimales o los nódulos subependimales.

La prueba definitiva en el diagnóstico de LAM es la biopsia pulmonar, que puede obtenerse en la fibrobroncoscopia por medio de una biopsia transbronquial, pudiendo ser necesario recurrir a la toracotomía o videotoracoscopia para obtener las muestras. Al microscopio, se observa infiltración por células musculares lisas atípicas del parénquima pulmonar, vías aéreas, vasos linfáticos y vasos sanguíneos junto con quistes aéreos. Las células LAM típicas se tiñen positivamente con actina, miosina, desmina y el anticuerpo HMB-45.

La biopsia pulmonar puede no ser necesaria si la clínica es compatible y la TAC torácica, característica. Si es necesaria, el método más adecuado es la biopsia por videotoracoscopia.

Para un diagnóstico precoz de la enfermedad, algunos autores consideran que se debería realizar una TACAR a toda mujer no fumadora con disnea e historia de neumotórax ya que, si bien es cierto que el neumotórax espontáneo es más frecuente que la LAM, éste es muy raro en mujeres no fumadoras. Otra posibilidad para un diagnóstico más temprano sería la realización de prue-

bas de función pulmonar a aquellas mujeres que hayan presentado un neumotórax.

TRATAMIENTO

Durante años, el tratamiento de la LAM se ha centrado en el uso de terapia antiestrogénica, debido a que se presenta en mujeres jóvenes en edad fértil y a que empeora durante la gestación o con la ingesta de anticonceptivos orales. Sin embargo, no se conoce con exactitud el papel que juegan los estrógenos en la patogénesis de la enfermedad.

La mayoría de los autores coinciden en no tratar a las pacientes con LAM asintomáticas. La administración de progesterona (tanto por vía oral -10 ó 20 mg/día- como intramuscular -400 mg/mensual o bimensual-), análogos GnRH, tamoxifeno y el tratamiento quirúrgico mediante ooforectomía bilateral constituyen actualmente las alternativas terapéuticas más postuladas en la LAM, en un intento de enlentecer el deterioro progresivo de la función pulmonar. En 1989, Eliasson et al., en su meta-análisis sobre 30 casos publicados previamente, concluyeron que el tratamiento con ooforectomía, progesterona o ambos, constituían las terapias más efectivas en la LAM y que conllevaban una mejoría o estabilización de la enfermedad en la mayoría de los casos¹⁹. Sin embargo, estudios más recientes no han observado beneficios clínicos con ninguno de ellos, salvo en un subgrupo reducido de pacientes. Urban et al., en su estudio sobre 69 pacientes con LAM, administraron terapia hormonal a 57 pacientes (progesterona, progesterona y tamoxifeno u ooforectomía) y vieron que sólo en 4 de ellos se obtenía una mejoría mayor o igual del 15% en el valor del FEV₁²⁰. En otro estudio reciente, se administró progesterona frente a placebo a 275 pacientes con LAM y se compararon variables de función pulmonar (DLCO y FEV₁), con el objetivo de determinar si la progesterona enlentecía el deterioro de la misma. Teniendo en cuenta las limitaciones de un estudio retrospectivo, los autores concluyen que la administración de progesterona no enlentece el deterioro de la función pulmonar en la LAM²¹.

Actualmente, no se recomienda la ooforectomía, dado que los beneficios reales se desconocen y que incrementa el riesgo de afectación ósea y cardíaca. Por lo tanto, ante la ausencia de una terapia realmente eficaz, médicos y pacientes deberían tomar las decisiones de forma conjunta tras discutir y analizar los riesgos y las limitaciones de los datos disponibles hasta la fecha.

El tratamiento con broncodilatadores debe ser considerado en pacientes con LAM que tienen prueba broncodilatadora positiva. En estadios finales de la enfermedad, cuando existe hipoxemia, la oxigenoterapia continua domiciliaria podría prolongar la vida de estas pacientes. La fisioterapia respiratoria parece ser particularmente útil en esta población de mujeres jóvenes, aunque no se han llevado a cabo estudios que demuestren un aumento de la tolerancia al ejercicio.

El embarazo en pacientes con LAM es un tema controvertido. Se ha podido comprobar que muchas mujeres con LAM experimentan un marcado empeoramiento de la función pulmonar durante el embarazo lo que, asociado a la limitada expectativa de vida de estas pacientes, hace que sea necesario individualizar cada caso.

Alrededor del 65% de las pacientes con LAM presentan uno o más neumotórax durante el curso de la enfermedad. Actualmente, se recomienda la realización de pleurodesis ante un primer neumotórax ya que la recurrencia aparece en el 70% de los casos.

Otra complicación relativamente frecuente es el quilotórax, cuyo tratamiento varía dependiendo de la cuantía y repercusión clínica del mismo. En quilotórax pequeños, suele ser suficiente con la realización de toracocentesis. Sin embargo, en quilotórax recurrentes puede ser necesaria la realización de pleurodesis o pleuroectomía¹².

El trasplante de pulmón constituye la única opción terapéutica en la fase final de la enfermedad. Debería considerarse ante un valor del FEV₁ menor o igual al 30% del predicho en las pruebas de función pulmonar. Pechet et al., en su estudio sobre 14 pacientes con LAM trasplantados, obtuvieron una supervivencia del 100, 90 y 69% al año, 2 años y 5 años, respectivamente²². El estudio retrospectivo multicéntrico llevado a cabo por Boehler et al.²³ estudió a 34 pacientes trasplantados, de los cuales 27 recibieron trasplante unipulmonar, seis trasplante bipulmonar y uno trasplante corazón-pulmón. El FEV₁ mejoró de un 24% del predicho antes del trasplante a un 48% seis meses después del mismo. La supervivencia fue del 69% al año y del 58% a los 2 años, similar a la observada en trasplantes de pulmón por otras neumo-patías como fibrosis pulmonar o enfisema. Puede concluirse, por tanto, que el trasplante de pulmón constituye una luz de esperanza en la fase final de la enfermedad.

NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

En el último LAM Symposium celebrado recientemente en Cincinnati (EEUU) y organizado por la LAM Foundation, uno de los temas centrales fue el posible papel terapéutico de la rapamicina²⁴.

La rapamicina es un fármaco, aprobado por la FDA, que podría remedar la función de la tuberina en pacientes con LAM. Se sabe que inhibe la proliferación de células musculares lisas en arterias coronarias tras la colocación de un *stent*. Estudios preclínicos han demostrado que el tratamiento con análogos de rapamicina (CCI-779) reduce el tamaño de los tumores en modelos animales (ratones) con esclerosis tuberosa. Dada la eficacia y seguridad de la rapamicina en estudios preclínicos y la demostración de su potencial utilidad en modelos animales, se han diseñado estudios en humanos.

En el LAM Symposium 2005 se presentaron por primera vez los resultados del estudio multicéntrico en fase II con rapamicina en pacientes con LAM y/o ET y angiomiolipomas renales (John Bissler, comunicación personal. LAM Symposium 2005). Se estudiaron 25 pacientes con LAM, siete con LAM esporádica, nueve con esclerosis tuberosa asociada a LAM y nueve con esclerosis tuberosa con una media de edad de 44,3 años. Los objetivos primarios del estudio eran determinar si el tratamiento con rapamicina conseguía reducir el tamaño de los angiomiolipomas renales y valorar la seguridad del fármaco. El estudio de la función pulmonar (FEV₁) constituía un objetivo secundario. En cuanto a la seguridad del fármaco, se observó que podía producir efectos adversos como infecciones (úlceras, neumonía, celulitis, pielonefritis), diarrea, hipertensión arterial, etc. La complicación más frecuente fue la hiperlipemia que tuvo lugar en 10 pacientes, cinco de los cuales precisaron tratamiento dietético y otros cinco, tratamiento farmacológico. En cuanto al tamaño de los angiomiolipomas, se observó que su tamaño se reducía durante el tratamiento en algunos pacientes. Tras suspenderlo, en algunos casos se producía una regresión del tumor. Algunos pacientes mostraron una mejoría del FEV₁. Por lo tanto, estos autores sugieren que, en algunas pacientes, podría haber una mejoría de la función pulmo-

nar y una disminución del tamaño de los angiomiolipomas, si bien reconocen que se necesitan más estudios con mayor número de pacientes.

Estos resultados preliminares han permitido que se lleve a cabo el ensayo clínico SMILES (*The Sirolimus Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy and Safety Trial*). Este estudio fue presentado en la citada conferencia (Francis X. McCormack, comunicación personal. LAM Symposium 2005). Se trata de un estudio en fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, sobre la seguridad y efectos clínicos de sirolimus (rapamicina) administrado oralmente (2 mg/día) en pacientes con LAM durante un periodo de 24 meses. Se incluirán en el mismo 240 pacientes (120 recibirán rapamicina y 120, placebo). El objetivo primario es determinar el valor del FEV₁ a los 6, 12 y 24 meses. Otras variables del estudio son el valor de la FVC a los 6, 12 y 24 meses, el valor de DLCO y el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno a los 24 meses, test de la marcha de los 6 minutos a los 12 y 24 meses y grado de disnea y parámetros de calidad de vida a los 12 y 24 meses. El estudio se inició en la primavera de 2005 y finalizará en la primavera de 2007. Se esperan resultados preliminares en el otoño de 2007.

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PACIENTES CON LAM (AELAM)

En una patología como la LAM, el protagonismo de las pacientes y el papel de las asociaciones de pacientes resulta absolutamente crítico para tener unas perspectivas global y real de la enfermedad.

En el año 2002, se constituyó en Galapagar (Madrid) la Asociación Española de Pacientes con Linfangioleiomiomatosis (AELAM)²⁵, que quedó inscrita en el Registro Nacional de Asociaciones (Ministerio del Interior) en febrero de 2003.

La existencia de esta asociación tiene como fines:

1. Proporcionar información sobre la enfermedad y estimular la comunicación y apoyo mutuo entre las personas que la padecen.

2. Orientar y asesorar a los pacientes y sus familias sobre ayudas y recursos sociales que ofrecen distintas fundaciones, asociaciones y otras entidades.

3. Sensibilizar a la sociedad, a los médicos y personal sanitario, y a los organismos e instituciones públicas y privadas, sobre el conocimiento de la linfangioleiomiomatosis.

4. Estimular la investigación de esta enfermedad.

5. Conocer la incidencia de afectados en España y promover la creación de un registro nacional de enfermos LAM.

Para el cumplimiento de estos fines se están realizando las siguientes actividades:

1. Difusión a través de los medios de comunicación

2. Creación de página *web* de AELAM

3. Contactar con profesionales sanitarios especializados y con instituciones relacionadas con enfermedades minoritarias

4. Reuniones con el Consejo Médico Asesor (del que forman parte los Dres. Julio Ancochea y Esther Antón, del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, y los Dres. A. Xaubet, del H. Clínic, y A. Román, del H. Valle de Hebrón, de Barcelona).

5. Creación de un grupo de personas con la misma afección o de profesionales implicados para difundir sus experiencias, facilitar la formación y coordinar sus actividades.

6. Captación de fondos y ayudas con destino a la investigación y otros fines de la asociación, mediante donativos, actos benéficos, subvenciones, etc.

7. Cualquier otra actividad que favorezca la promoción, defensa e integración social y laboral, de las personas afectadas de linfangioleiomiomatosis.

AELAM, por otra parte, está integrada en la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y ha participado en distintas actividades e iniciativas.

AELAM mantiene vínculos estrechos con The LAM Foundation (EEUU) y con asociaciones de pacientes con LAM de distintos países europeos. Es miembro fundador de EUROLAM (federación europea de asociaciones de pacientes con LAM).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sullivan EJ. Lymphangiomyomatosis. A review. *Chest* 1998; 114: 1689-703.
2. Finlay G. The LAM cell: what is it, where does it come from, and why does it grow? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: 690-3.
3. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patients with lymphangiomyomatosis. *Thorax* 2004; 59: 800-3.
4. Ferrans VJ, Yu Z, Nelson WK, Valencia JC, Tatsuguchi A, et al. Lymphangiomyomatosis. *J Nippon Med Sch* 2000; 67.
5. Logginidou H, Ao X, Russo I, Henske EP. Frequent estrogen and progesterone receptor immunoreactivity in renal angiomyolipomas from women with pulmonary lymphangiomyomatosis. *Chest* 2000; 117.1: 25-30.
6. Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A, et al. Tuberin Regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 277: 30958-67.
7. Krymskaya VP, Shipley JM. Lymphangiomyomatosis. A complex tale of serum response factor-mediated tissue inhibitor of metalloproteinase-3 regulation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2003; 28: 546-50.
8. Evans SE, Colby TV, Ryu JH, Limper AH. Transforming growth factor-beta 1 and extracellular matrix-associated fibronectin expression in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Chest* 2004; 125: 1063-70.
9. Zhe X, Yang Y, Jakkaraju S, Schuger L. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 downregulation in lymphangiomyomatosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2003; 28: 504-11.
10. Khalife WI, Mahmoud F, Larson E, Hardie R. Pulmonary lymphangiomyomatosis in a postmenopausal woman: case report with review of literature. *S D J Med* 2005; 58: 139-43.
11. Oberstein EM, Gómez JP, Glassberg MK. Cómo reconocer y tratar la linfangioleiomiomatosis. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 382-5.
12. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, Sahn SA. Chylothorax in lymphangiomyomatosis. *Chest* 2003; 123(2): 623-7.
13. De Pauw RA, Boelaert JR, Haenebalcke CW, Matthys EG, Schurgers MS, De Vriese AS. Renal angiomyolipoma in association with pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 877-83.
14. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int* 2004; 66: 924-34.
15. Taveira-Dasilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Bone mineral density in lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 200; 171(1): 61-7.
16. Burger CD, Hyatt RE, Staats BA. 1991. Pulmonary mechanics in lymphangiomyomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5 Pt 1): 1030-3.
17. Rappaport DC, Weisbrod GL, Herman SJ, Chamberlain DW. Pulmonary lymphangiomyomatosis: High-resolution CT findings in four cases. *AJR* 1989; 152: 961-4.

18. Aberle DR, Hansell DM, Brown K, Tashkin DP. Lymphangiomyomatosis: CT, chest radiographic and functional correlations. *Radiology* 1990; 176,2: 381-7.
19. Eliasson AH, Phillips YY, Tenholder MF. Treatment of lymphangiomyomatosis. A meta-analysis. *Chest* 1989; 96: 1352-5.
20. Urban T, Lazor R, Lacroix J, Murris M, Labrune S, Valeyre D, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A study of 69 patients. *Medicine* 1999; 78: 321-37.
21. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004; 126: 1867-74.
22. Pechet TT, Meyers BF, Guthrie TJ, Battafarano RJ, Trulock EP, Cooper JD, et al. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 301-8.
23. Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1275-80.
24. LAM Symposium 2005. Cincinnati (EEUU).
25. Asociación Española de Linfangiomiomatosis (AELAM). <http://www.aelam.org>