

# Ooforectomía en linfangioleiomiomatosis

Drs. C. Sanuy, P.J. Grases, R. Labastida, J.C. Rodríguez Ferrera

Departamento de Obstetricia, Ginecología y Servicio de Medicina de la Reproducción y Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Universitario Dexeus, Barcelona, España

## INTRODUCCIÓN

La linfangioleiomiomatosis es una enfermedad infrecuente que afecta el sistema vascular linfático toracoabdominal y su etiología es desconocida (1,2).

Se caracteriza por una proliferación leiomiocítica íntimamente vinculada a los vasos y senos linfáticos que de esta manera compromete la circulación de la linfa. Cuando hay afección pulmonar, existe además compromiso de los vasos sanguíneos y de los bronquios de pequeño calibre (3,4). La disminución progresiva de la capacidad ventilatoria pulmonar y del intercambio gaseoso son las alteraciones de mayor importancia clínica en la mayoría de los casos. La afección exclusiva de mujeres en edad de reproducción, su comportamiento durante el embarazo y la identificación de receptores hormonales en las células proliferativas, han servido de base para el tratamiento hormonal. Aunque en un estudio con meta-análisis completado a fines de la última década se demostró que la administración de progesterona y/o ooforectomía resultaba la alternativa más efectiva (5), hasta la fecha no disponemos de estudios con controles adecuados para valorar la eficacia de las diversas alternativas terapéuticas (6).

Se presenta el caso de una paciente con linfangioleiomiomatosis toracoabdominal tratada con ooforectomía y tamoxifeno que se mantiene bien controlada 7 años y medio después de habersele diagnosticado su enfermedad.

## Descripción del caso

Paciente femenina de 48 años, de raza blanca, con antecedentes de apendicectomía y miomectomía abdominal en 1986. En setiembre de 1991 consultó

por disnea progresiva y el estudio radiológico del tórax reveló un derrame pleural bilateral. La punción permitió recuperar líquido quiloso, en el que se apreciaron células mesoteliales con cambios reactivos. La tomografía computarizada (TC), torácica abdominal mostró un derrame pleural bilateral y numerosas adenomegalias retroperitoneales (Figura 1). La ecografía abdominal mostró líquido en el fondo de saco de Douglas.

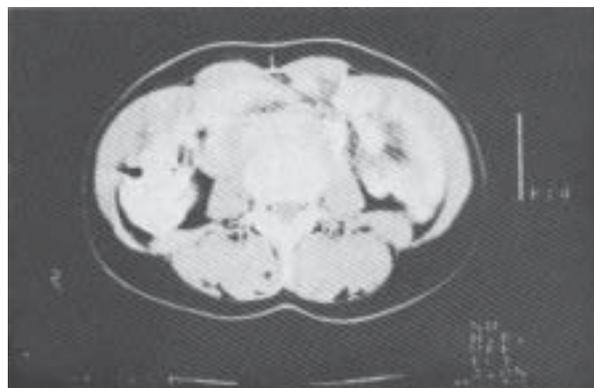


Figura 1. Tomografía computarizada, que muestra múltiples adenomegalias retroperitoneales en situación paraaórtica y paracava derechas.

Con la presunción diagnóstica de linfoma retroperitoneal, en octubre de 1991 se practicó una laparotomía exploradora y se constató ascitis quilosa y tumor retroperitoneal multilobulado con cavidades que contenían material turbio sanguinolento. Los ganglios linfáticos de diversos grupos abdominopélvicos se encontraron aumentados de volumen. La biopsia peroperatoria descartó linfoma, practicándose biopsia por incisión y resección de varios ganglios. En el mismo acto quirúrgico se extirpó la vesícula biliar, debido a coledocistitis y un pólipo.

El estudio histopatológico de los ganglios y de la biopsia por incisión revela una proliferación de células musculares lisas que formaban fascículos cortos, dispuestos alrededor de una trama de espacios vasculares revestidos por células endoteliales con escasa actividad mitótica (Figura 2). Los núcleos de las células proliferativas eran uniformes, eucromáticos y con nucléolo poco aparente. El citoplasma era ligeramente granulado y eosinófilo. La determinación inmunohistoquímica de actina muscular común resultó fuertemente positiva y, tanto la vimentina como la desmina, tuvieron expresión focal. La determinación de receptores estrogénicos resultó débilmente positiva. La impronta de uno de los ganglios linfáticos fue interpretada citológicamente como un proceso benigno. El diagnóstico anatomopatológico definitivo fue de linfangioleiomiomatosis.

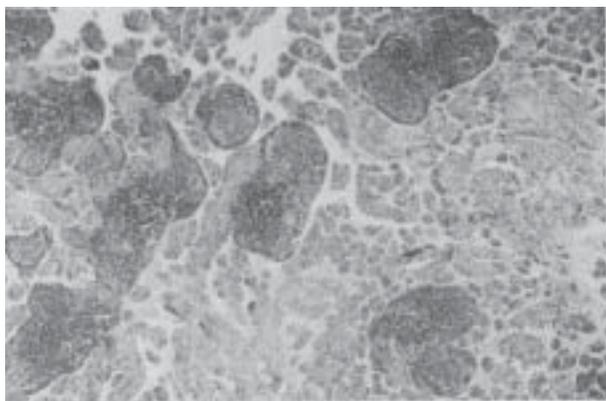


Figura 2. Biopsia de ganglio linfático retroperitoneal revela una proliferación de células musculares lisas dispuestas en forma de fascículos cortos. Nótese además el parénquima linfoide residual (hematoxilina y eosina).

En noviembre de 1991 se practicó una anexeconomía bilateral y en el acto quirúrgico se apreció ascitis quilosa. La tomografía torácica posquirúrgica reveló adenomegalias en el mediastino anterior, derrame pleural moderado bilateral y campos pulmonares medio e inferior con apariencia en "panal de abejas" (Figura 3). En el estudio de la función pulmonar se constató alteración moderada de la función ventilatoria de tipo mixto, con discreto predominio del componente obstructivo.

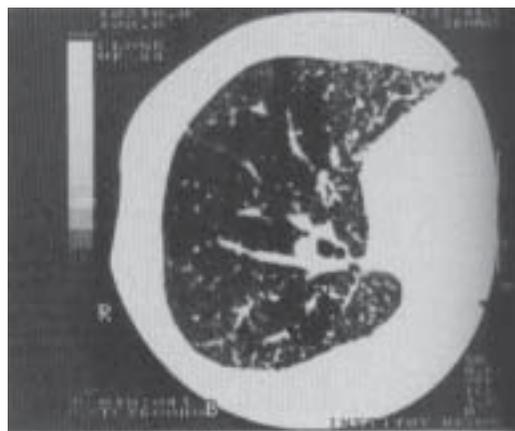


Figura 3. Tomografía computarizada con técnica de alta resolución muestra un patrón intersticial con presencia de múltiples cavidades quísticas.

La evolución clínica tras la intervención fue satisfactoria, con mejoría de la disnea. A partir del posoperatorio inmediato se inició tratamiento con tamoxifeno (20 mg/día) con buena tolerancia hasta la fecha. La ecografía transvaginal practicada en septiembre de 1997 reveló un cuadro adherencial con líquido libre en la pelvis. Un año después y como consecuencia de molestias pélvicas inespecíficas, se practicó una exploración ginecológica que se consideró normal. La ecografía transvaginal reveló un nódulo sólido bien delimitado de 28 x 27 mm en la zona anexial derecha sin vascularización, al Doppler, y un quiste con contenido líquido de 44 mm, sin ecos, ni tabicaciones, ni vascularización. Persistía el líquido en el fondo de saco vaginal. La TC abdominopélvica de esa misma fecha reveló derrame pleural bilateral, adenomegalias y dilatación de vasos linfáticos retroperitoneales, así como quiste

anexial derecho. Al mes siguiente se puncionó bajo control ecográfico el nódulo previamente descrito y se obtiene líquido blanquecino de aspecto lechoso. El estudio citológico se consideró compatible con linfangioleiomiomatosis. El estudio de marcadores mostró una elevación del CA 125 (816,80) y normalidad del CA 19,9 (<2). El último control practicado a comienzos de 1999 no muestra cambios de significación. Continúa la disnea a los esfuerzos y el derrame pleural, pero el resto de la exploración clínica es normal.

### DISCUSIÓN

La linfangioleiomiomatosis es una enfermedad rara que afecta exclusivamente a mujeres predominantemente en edad de reproducción, caracterizada por una proliferación de células musculares lisas, sobre todo en vasos y ganglios linfáticos del retroperitoneo y mediastino, y los pulmones. La afección pulmonar no sólo compromete los vasos linfáticos, sino también los vasos sanguíneos, los bronquios de pequeño calibre, la pleura y parte del parénquima pulmonar (7,8). La afección abdominal cursa con una tumoración retroperitoneal y ascitis quilosa (9,10); el síndrome pulmonar se fundamenta en el estudio clínico y radiológico (principalmente, la TC toraco-abdominal); puede sospecharse mediante el estudio citológico y se confirma con una biopsia y estudios inmuno-histoquímicos. Excepcionalmente, se requieren estudios ultraestructurales. La mayoría de las pacientes mueren de insuficiencia pulmonar progresiva en el curso de los primeros diez años a partir del inicio de la enfermedad (7).

La existencia de receptores hormonales en las células sirve de fundamento para suprimir la producción hormonal ovárica (principalmente, castración quirúrgica) y para indicar tratamiento antiestrogénico. En los casos de afección pulmonar intensa se ha utilizado el trasplante pulmonar con resultados prometedores (11).

Banner y col. (12) publicaron los resultados satisfactorios de la ooforectomía en dos pacientes con leiomioma metastatizante del útero y una con linfangioleiomiomatosis, las tres con afección pulmonar. Consideraron ambos procesos relacionados y atribuyeron el efecto beneficioso a la supresión estrogénica, principalmente en las dos pacientes con leiomiomas metastatizantes. Hasta esa fecha solamente se había propuesto la

ooforectomía como una terapia alternativa para detener la proliferación de células musculares, pero no se habían presentado pruebas manifiestas al respecto (13,14).

Hoy en día se reconocen tres hechos que han servido de base para el tratamiento hormonal. El embarazo exagera las manifestaciones clínicas y acelera la progresión de la enfermedad, lo cual se ha atribuido a las modificaciones hormonales que tienen lugar durante la gestación; el empleo de estrógenos exógenos empeora las manifestaciones clínicas, y además, en numerosos casos se encuentran receptores de estrógenos y de progesterona en las células musculares proliferadas. Ello explica la indicación de una ooforectomía en cualquiera de sus modalidades (quirúrgica, con irradiación o con antagonistas de la GnRH), la utilización de la terapia con progesterona, el empleo del tamoxifeno u otros agentes antiestrogénicos. También se ha ensayado la combinación de las terapias previamente mencionadas.

Según Taylor y col. (15) en una serie de 32 pacientes con linfangioleiomiomatosis, la respuesta del tratamiento con ooforectomía o con tamoxifeno no aportó beneficio alguno. En cambio, encontraron indicios de mejoría con empleo de progesterona en las pacientes sintomáticas. Una década antes, Eliasson y col. (5) en un metaanálisis de 30 casos previamente publicados habían concluido que la ooforectomía, la progesterona o el tratamiento combinado eran el tratamiento más efectivo. En la publicación de Taylor y col. (15) se corrobora el hallazgo, en materia de receptores hormonales, de que la respuesta a la terapia hormonal no depende necesariamente del estado de los receptores estrogénicos o de la progesterona.

Cuando se indica terapia antiestrogénica después de una ooforectomía, radioablación o en combinación con agonistas de la GnRH, la decisión se basa en la premisa de que existen otras fuentes de producción estrogénica, además de la gonadal. Esta acción puede lograrse con terapia antiestrogénica (principalmente, el tamoxifeno).

En el caso descrito se ha logrado detener la progresión de la enfermedad, máxime si se toma en cuenta el grado de afección pulmonar en el momento del diagnóstico. Han transcurrido 7 años y, después de la ooforectomía y mediante el empleo del tamoxifeno como terapia antiestrogénica, se mantiene una función respiratoria con limitaciones leves.

Cuando se revisa la bibliografía sobre esta enfermedad, no sólo se constata su rareza sino que también en ocasiones se asocia a esclerosis tuberosa y aparentemente tiene un espectro de afección orgánica variable y una respuesta también variable a la supresión estrogénica. Con toda seguridad, habrá casos que no se reconocen por limitaciones de los recursos diagnósticos y por desconocimiento de su existencia. Mientras se recopila información adicional y se logran casuísticas más numerosas, la ooforectomía seguida de terapia antiestrogénica continúa siendo una opción terapéutica válida (16).

#### REFERENCIAS

- Joliat G, Stalder H, Kapanci Y. Lymphangiomyomatosis: A clinico-anatomical entity. *Cancer* 1973;31:455-461.
- Barrón Medrano M, Cabello del Castillo J, Gracia Marzo A, Ponce de León Martínez L, Alcalde Manero M, González Portal C, et al. Linfangioleiomioma con afectación retroperitoneal y pélvica. *An Med Intern* 1996;13:75-78.
- Puente Maestú L, Rodríguez González Moro J.M, de Lucas Ramos P, Taracón Lorente MC, Cubillo Marcos JM, Hernández Fernández J, et al. A propósito de tres casos de linfangioleiomiomatosis pulmonar difusa. *Rev Clin Esp* 1990;186:335-339.
- Battaglione V, Piche M, Jourdan J, Mouroux J, Michiels JF, Isetta C, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis. Immunohistochemical and ultrastructural study of two cases. *Arch Anat Cytol Pathol* 1998;46:178-183.
- Eliasson AH, Phillips YY, Tenholder MF. Treatment of lymphangiomyomatosis. Meta-analysis. *Chest* 1989;94:1352-1355.
- Sullivan EJ. Lymphangiomyomatosis. A review. *Chest* 1998;114:1689-1703.
- Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary lymphangiomyomatosis: A review. *Am J Pathol* 1975;79:348-367.
- Carrington CB, Cugell DW, Gaensler EA, Marks A, Redding RA, Schaaf JY, Tomasian A. Lymphangiomyomatosis. Physiologic-pathologic-radiologic correlations. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:977-995.
- Bhattacharyya AK, Balogk K. Retroperitoneal lymphangiomyomatosis. A 36-year benign course in a postmenopausal woman. *Cancer* 1985;56:1144-1146.
- Kehagiac D, Pafiti A, Vaos N, Samanidis L. Retroperitoneal lymphangiomyomatosis. CT appearance. *Eur Radiol* 1998;8:471-473.
- Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 1996;335:1275-1280.
- Banner AS, Carrington CB, Brooks Emory W, Kittle F, Leonard G, Ringus J, et al. Efficacy of oophorectomy in lymphangiomyomatosis and benign metastasizing leiomyoma. *N Engl J Med* 1981;305:204-209.
- Bush JK, McLean RL, Sieker HO. Diffuse lung disease due to lymphangiomyoma. *Am J Med* 1969;46:645-654.
- Horstmann JP, Pietra GG, Harman JA, Cole NG, Grinspan S. Spontaneous regression of pulmonary leiomyomas during pregnancy. *Cancer* 1977;39:314-321.
- Taylor JR, Ryu J, Colby TU, Raffin TA. Lymphangiomyomatosis: Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990;323:1254-1260.
- Urban T, Kuttan F, Gompel A, Marsac J, Lacronique J. Pulmonary lymphangiomyomatosis: Follow-up and long-term outcome with antiestrogen therapy: A report of eight cases. *Chest* 1992;102:472-476.

Correspondencia:

Pedro J Grases

Instituto Universitario Dexeus

Servicio de Anatomía Patológica

Paseo de la Bonanova 69

08017 Barcelona

FAX: 93-211-8390

E-mail: ant@idexeus.es