



VII JORNADA SOBRE NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES

“APROXIMACIÓN A LA ENFERMEDAD QUÍSTICA PULMONAR”

## LINFANGIOLEIOMATOSIS

Dra. Estefanía Galera. Neumología. CHGUV.

# LINFANGIOLEIOMATOSIS (LAM)

- Poco común (rara) 5 casos/millón de mujeres
- Lentamente progresiva
- Infiltración de células neoplásicas LAM (etiología desconocida)

30-60%



10% (CET)

- Edad dx: 35 años
- FEV<sub>1</sub>: ↓ 75 - 135 ml/año

## 2 tipos:

1. **TSC-LAM:** asociada al complejo de esclerosis tuberosa (mutaciones en la línea germinal en los genes TSC)

Prevalencia aumenta con la edad (81% a la edad de 40 años)

1. **LAM esporádica:** mutaciones somáticas en el gen TSC2 (esporádica). 2/3 casos

## CÉLULAS LAM

- Características de músculo liso
- Apariencia histológica benigna
- Gen *TSC1* o 2
- Expresan el factor de crecimiento endotelial vascular D (VEGF-D)

Mutaciones en los genes *TSC1* y *TSC2*



Proliferación celular descontrolada



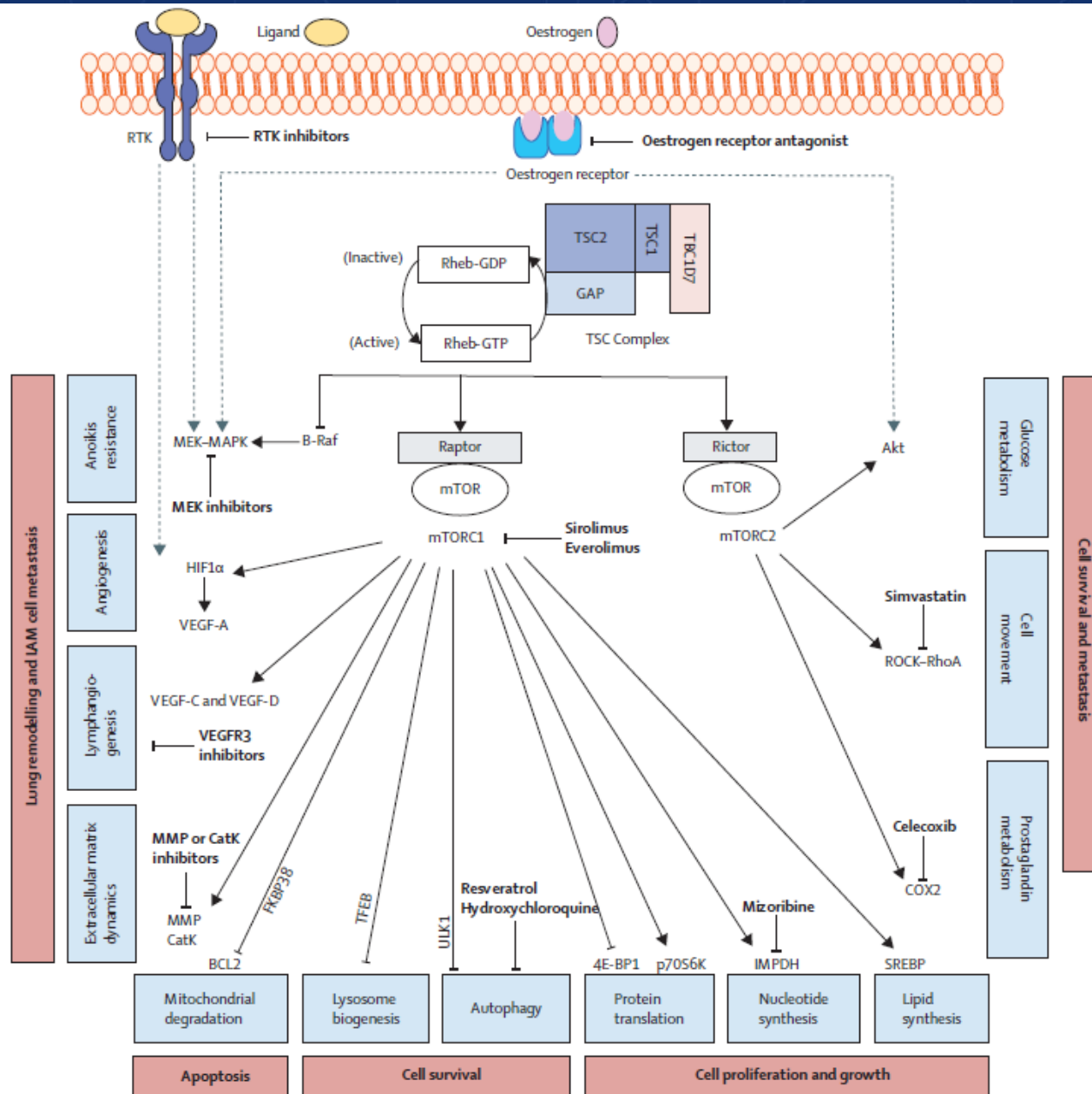
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) -A, VEGF-C y VEGF-D



**Angiogénesis** y supervivencia celular



# VIAS DE SEÑALIZACIÓN EN LA PATOGÉNESIS LAM



# PRESENTACIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

## PRESENTACIÓN CLÁSICA

Neumotórax espontáneo 4ª-5ª década de vida  
Recurrente

*Otros: disnea progresiva al esfuerzo, tos...*

1/3 empeoran coincidiendo con el ciclo menstrual



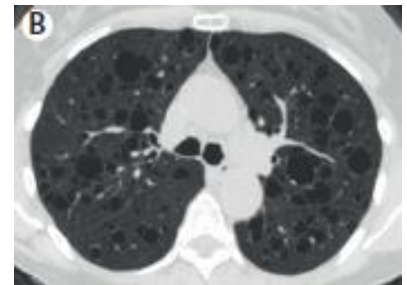
patrón OBSTRUCTIVO reversible



## Destrucción quística DIFUSA del pulmón

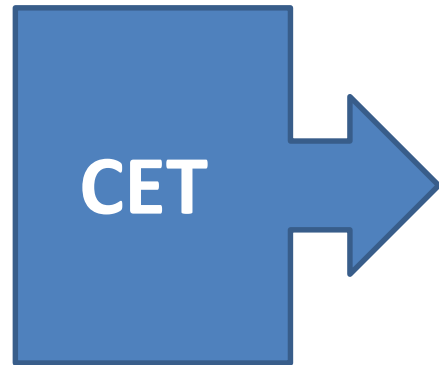
Asociada a:

- ✓ Angiomiolipomas, linfangioleiomiomas abd, etc
- ✓ Derrames quilosos pleurales o peritoneales



# ¿CUÁNDO SOSPECHAR LAM EN NUESTRA CONSULTA?

1. Mujeres con neumotórax espontáneo o disnea inexplicable
  - ❖ Especialmente no fumadoras en edad reproductiva.
2. Mujeres y hombres con complejo de esclerosis tuberosa (CET)
3. DP quiloso o peritoneales o angiomiolipoma renal



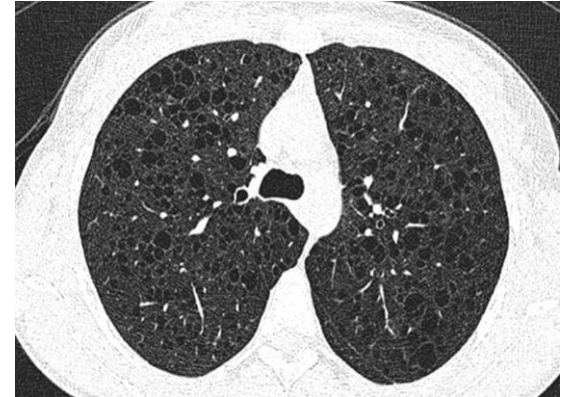
- ❖ Historia familiar de CET
- ❖ Fibromas subungueales
- ❖ Angiofibromas faciales
- ❖ Máculas hipomelanóticas
  - ❖ Lesiones de confeti
- ❖ Parches de piel de shagreen
- ❖ Convulsiones, deterioro cognitivo.
- ❖ Autismo

❖ Displasias corticales, nódulos subependimarios y/o astrocitoma subependimario de células gigantes en imágenes cerebrales



# HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

- Quistes múltiples y difusos de paredes delgadas
- NO predilección en la distribución
- Bilaterales
- 4-10 quistes



## IMAGEN RADIOLÓGICA NO ES DIAGNÓSTICA

- Hallazgos adicionales:
  - ✓ Vidrio deslustrado
  - ✓ Engrosamiento septos interlobulillares
  - ✓ Neumotórax
  - ✓ Derrame pleural

# AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

## **Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management**

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) AND JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY (JRS) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, MAY 2016, AND BY THE JRS, MAY 2016

THIS CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS ENDORSED BY THE LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS FOUNDATION, MAY 2016

# AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

## **Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management**

**An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical  
Practice Guideline**

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS APPROVED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY OCTOBER 2017 AND BY THE JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY AUGUST 2017



# AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

## **Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management**

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) AND JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY (JRS) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, MAY 2016, AND BY THE JRS, MAY 2016

THIS CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS ENDORSED BY THE LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS FOUNDATION, MAY 2016

# AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

## **Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management**

**An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical  
Practice Guideline**

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS APPROVED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY OCTOBER 2017 AND BY THE JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY  
AUGUST 2017

## LAM DEFINITIVA

Antecedentes clínicos compatibles y TCAR característico y 1 o más de las siguientes:

1. Presencia CET
2. Angiomiolipoma (s) renal (es)
3. VEGF-D sérico elevado > igual 800 pg/ml
4. Derrame quiloso (pleural o ascitis) confirmado con análisis bioquímico
5. Linfangioleiomiomas (linfangiomiomas)
6. Células LAM en la citología de los derrames o ganglios linfáticos
7. Confirmación histopatológica LAM por biopsia (pulmón, masas retroperitoneales, ...)

# ¿QUÉ TENEMOS QUE SABER EN CUANTO AL VEGF-D?

**> 800 pg/ml sensible y altamente específico**

*600 - 800 pg/mL: sospechoso para LAM*

- Resultado **positivo**: confirma **LAM**
- Resultado **negativo**: **no excluye** LAM
- Biomarcador
  - ✓ Diagnóstico
  - ✓ Predictivo respuesta al tratamiento

**Table 2.** Effects of Sirolimus on Primary and Selected Secondary Outcome Variables during the Treatment Period.\*

Variable	Value at 12 Months		Change from Baseline			Rate of Change per Month		
	Placebo (N=34)	Sirolimus (N=41)	Placebo (N=34)	Sirolimus (N=41)	P Value†	Placebo (N=43)	Sirolimus (N=46)	P Value‡
Serum VEGF-D (pg/ml)	2444±3862**	862±540	-14.81±1113	-1032±1301§	0.001	-2.42±17.23	-88.01±16.61¶	0.001

Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis. Francis X. McCormack, M.D., Yoshikazu Inoue, M.D., Ph.D., et al. for the National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium and the MILES Trial Group. [April 28, 2011](#). N Engl J Med 2011; 364:1595-1606. DOI: 0.1056/NEJMoa1100391

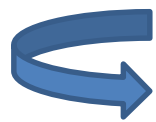
CONTEXTO	RECOMENDACIÓN
TCAR característico LAM sin manifestación clínica, serológica o radiológica (no otras características)	NO utilizar solo el TCAR para diagnóstico de LAM
TCAR característico LAM sin manifestación clínica, serológica o radiológica (no otras características)	BTB >>> biopsia pulmonar quirúrgica

---

*Definición de abreviaturas* : TCAR = tomografía computarizada de alta resolución; LAM = linfangioleiomiomatosis.

# ¿QUÉ HACEMOS?

Asintomáticos y carga leve de quistes → *probable LAM*  
**Vigilancia estrecha**

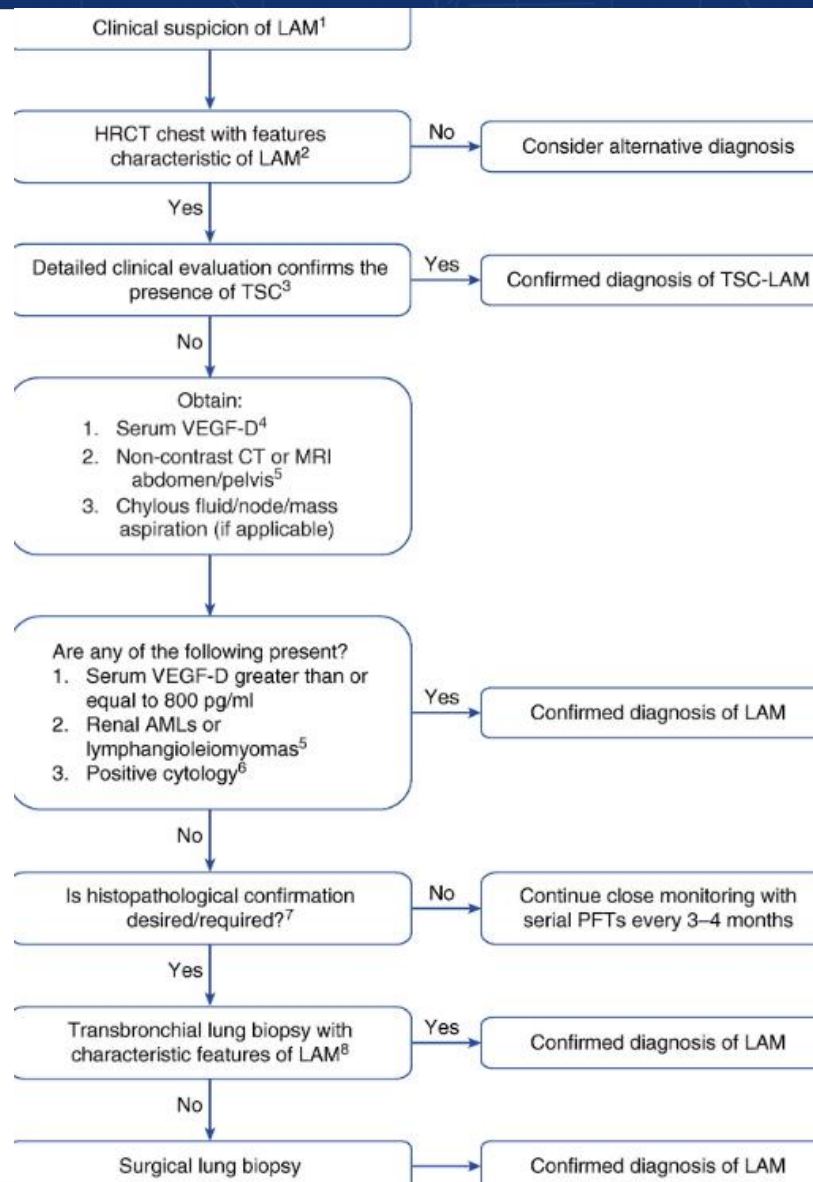


Síntomas o enf. progresiva y antes de iniciar el tto  
**Diagnóstico definitivo**

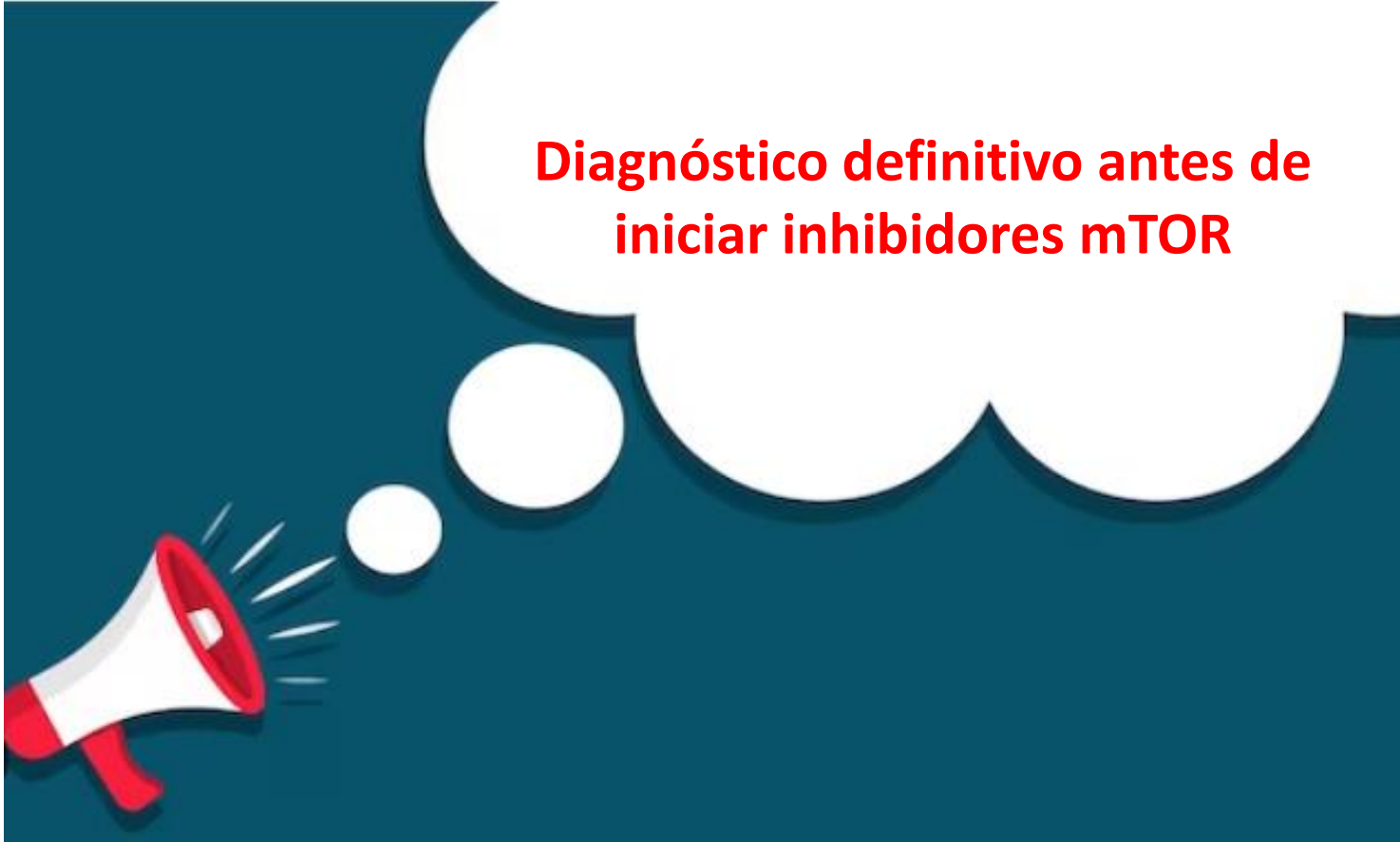
**Biopsia pulmonar quirúrgica guiada por toracoscópica  
videoasistida (VATS)**  
**GOLD ESTÁNDAR**

Biopsia pulmonar transbronquial (BTB) puede ser segura y eficaz en una proporción de  
pacientes

# ENFOQUE ALGORÍTMICO





An illustration on a dark teal background. In the bottom left corner, there is a red and white megaphone with sound waves emanating from it. Three white thought bubbles of increasing size lead from the megaphone towards the center of the image. The largest bubble contains red text.

**Diagnóstico definitivo antes de  
iniciar inhibidores mTOR**

ORIGINAL ARTICLE

# Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangiomyomatosis

Francis X. McCormack, M.D., Yoshikazu Inoue, M.D., Ph.D., Joel Moss, M.D., Ph.D., Lianne G. Singer, M.D., Charlie Strange, M.D., Koh Nakata, M.D., Ph.D., Alan F. Barker, M.D., Jeffrey T. Chapman, M.D., Mark L. Brantly, M.D., James M. Stocks, M.D., Kevin K. Brown, M.D., Joseph P. Lynch, III, M.D., et al., for the National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium and the MILES Trial Group

April 28, 2011

N Engl J Med 2011; 364:1595-1606

DOI: 10.1056/NEJMoa1100391

# ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO

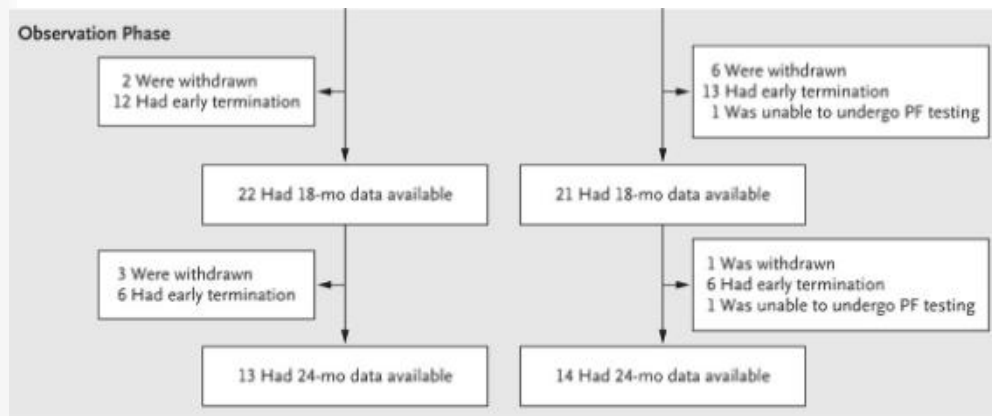
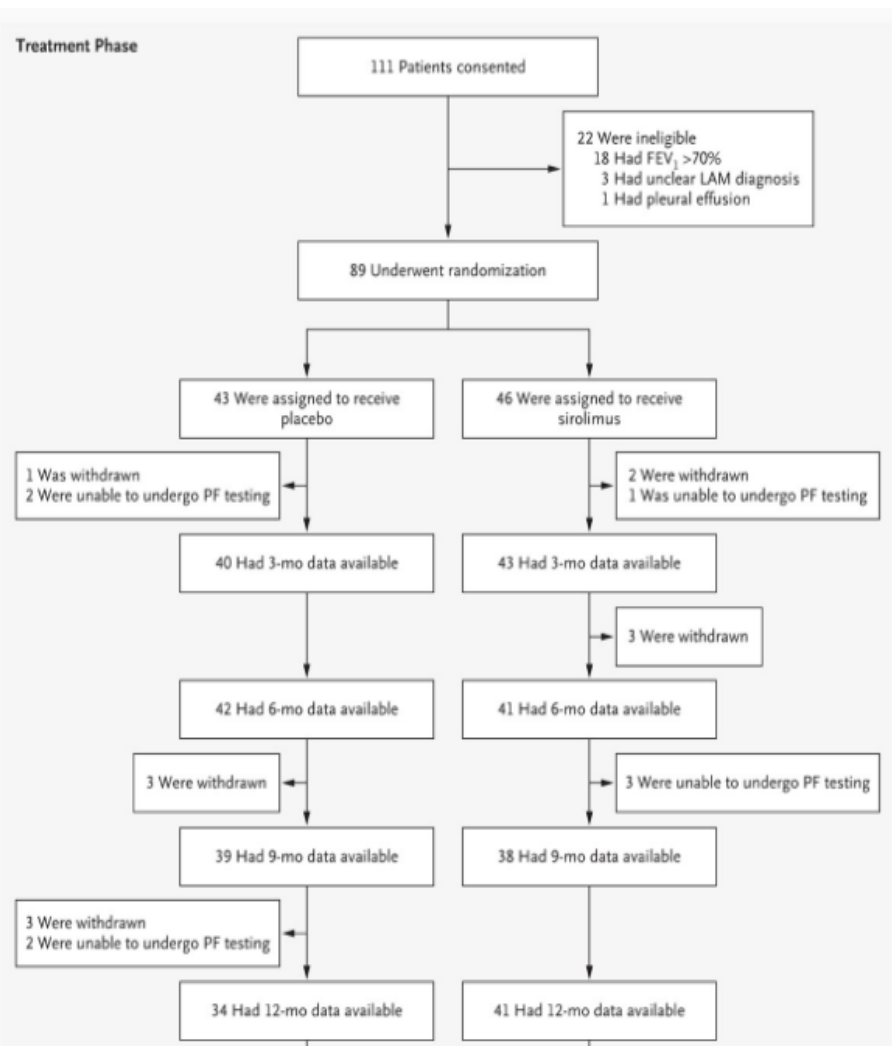
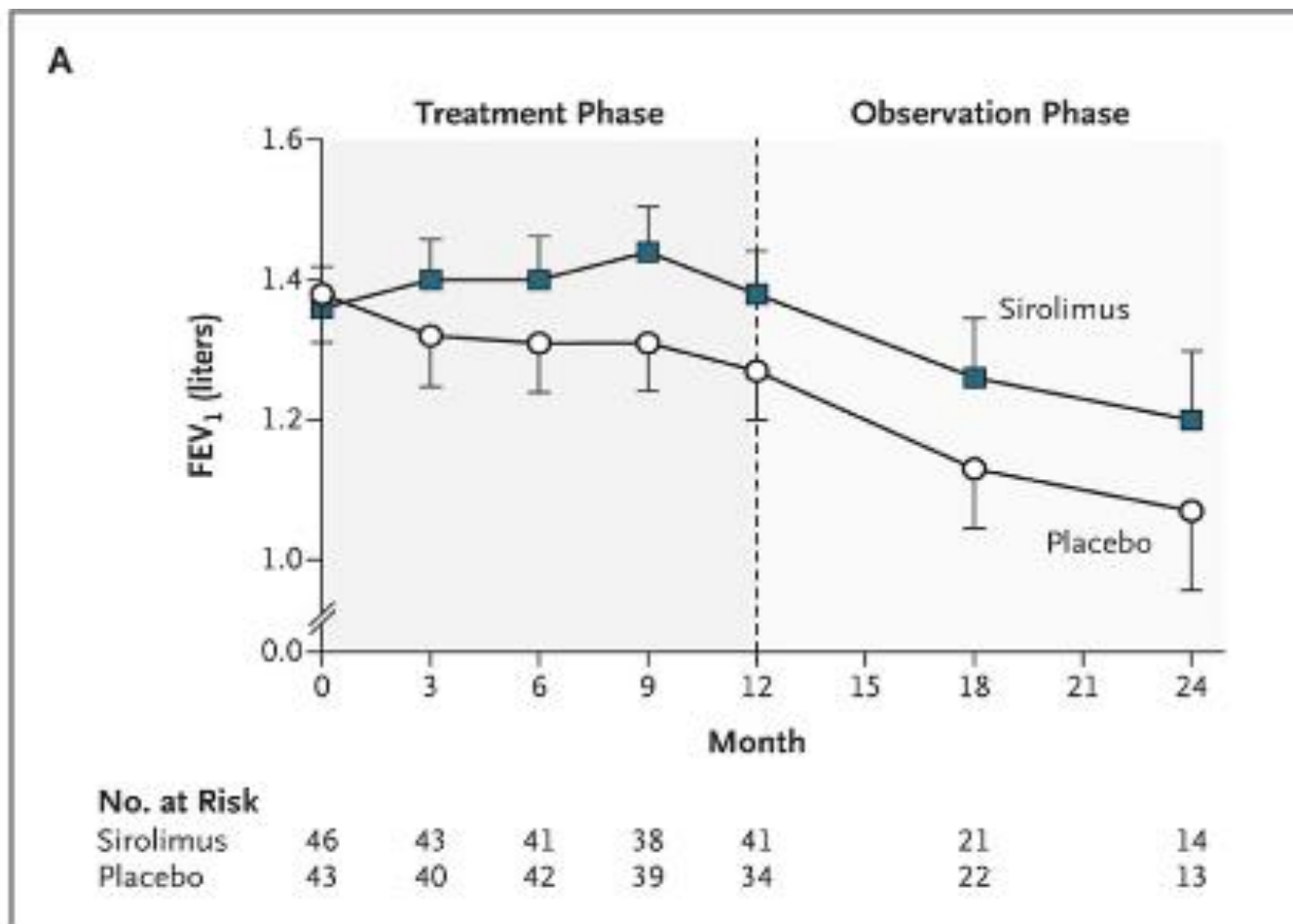


Figura 1. Cribado, aleatorización y seguimiento

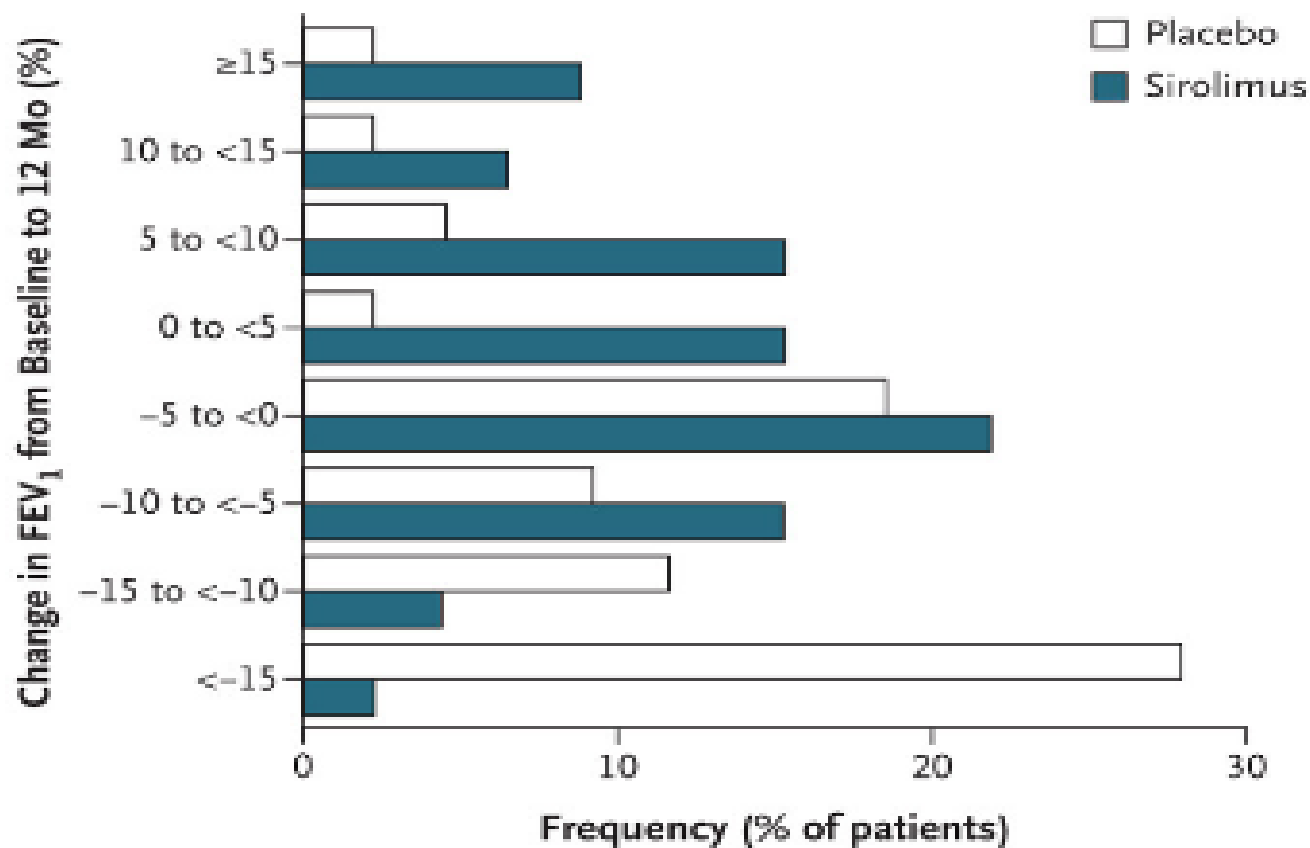


**Figura A.**

FEV<sub>1</sub> al inicio y en cada visita de seguimiento en los grupos de placebo y sirolimus.

También se muestra el número de pacientes para los que estaban disponibles los datos del FEV<sub>1</sub> en cada momento.

C

**Figura B.**

Cambios en el FEV<sub>1</sub> desde el inicio hasta los 12 meses. Pacientes que tuvieron mejora en el FEV<sub>1</sub> significativamente mayor en el grupo de sirolimus que placebo (46% vs. 12%,  $P<0,001$ ). En el grupo placebo hubo además empeoramiento del FEV<sub>1</sub> (67% frente a 44%).

## Tabla 2. Efectos del sirolimus sobre variables de resultado primarias y secundarias seleccionadas durante el período de tratamiento.

**Table 2. Effects of Sirolimus on Primary and Selected Secondary Outcome Variables during the Treatment Period.\***

Variable	Value at 12 Months		Change from Baseline			Rate of Change per Month		
	Placebo (N=34)	Sirolimus (N=41)	Placebo (N=34)	Sirolimus (N=41)	P Value†	Placebo (N=43)	Sirolimus (N=46)	P Value‡
Pulmonary function								
FEV <sub>1</sub> (ml)	1272±414	1383±394	-134±182§	19±124	<0.001	-12±2¶	1±2	<0.001
FVC (ml)	2843±668	2780±735	-129±233§	97±260	0.001	-11±3¶	8±3¶	<0.001
Total lung capacity (ml)	5464±1217	4944±982	-7±650	94±504	0.65	-2±7	8±7	0.34
Residual volume (ml)	2502±969	2112±617	-16±514	38±538	0.61	-3±7	4±7	0.46
Functional residual capacity (ml)	3260±968	2912±660	-123±521	53±335	0.43	-11±6	6±6	0.049
D <sub>LCO</sub> (ml/mm Hg/min)	9.61±4.06	9.62±3.92	-0.62±2.89§	-0.06±1.50	0.38	-0.06±0.03¶	-0.01±0.02	0.17
6-Minute walk distance (m)	418±107	431±104	26±51§	24±59§	0.99	1.47±0.87	1.65±0.81¶	0.88
Score on EuroQOL visual-analogue scale for quality of life	65.60±18.47**	73.71±18.03	-2.34±15.77	6.10±16.96	0.02	-0.21±0.20	0.39±0.19¶	0.03
Total score on Functional Performance Inventory††	2.33±0.47	2.35±0.49	-0.05±0.24	0.10±0.38	0.08	-0.009±0.004¶	0.005±0.004	0.03
Serum VEGF-D (pg/ml)	2444±3862**	862±540	-14.81±1113	-1032±1301§	0.001	-2.42±17.23	-88.01±16.61¶	0.001



# CONCLUSIONES DEL ESTUDIO

- Sirolimus **efectos beneficiosos:**

- Estabilización FEV<sub>1</sub>
- Mejora FVC
- Mejora calidad de vida



Disminuyen al suspenderlo

## ***LIMITACIONES:***

- No datos de seguridad, se necesitan estudios de seguridad a largo plazo
- La estabilización de la función pulmonar parece requerir una exposición continua

## CONSIDERACIONES ESPECIALES CON SIROLIMUS

- Asociado a muerte fetal intrauterina
- Se excreta en leche materna
- Postoperatorio inmediato después del trasplante: asociado a mayor riesgo de dehiscencia de la anastomosis bronquial.
- Interrupción prematura: riesgo deterioro función pulmonar

**Mantenerlo hasta día previo a la cirugía o  
cambiar a inhibidor mTORC1 con vida media más corta  
Everolimus (cuando se incluye en lista de espera)**

# ¿QUÉ TRATAMIENTO PODEMOS OFRECER A NUESTROS PACIENTES?

## SIROLIMUS

- ✓ Tto de **primera línea**
- ✓ **Objetivo:** estabilizar función pulmonar, mejorar rendimiento funcional y calidad de vida
- ✓ **¿Cuándo?**
  - ✓  $FEV_1 < 70\%$  o disminuyendo función pulmonar
  - ✓ Derrames pleurales quilosos/ascitis sintomáticos → SIROLIMUS >>> tto invasivo (drenaje percutáneo intermitente; permanentes)

# ¿LOS PACIENTES CON LAM DEBEN SER TRATADOS CON TERAPIA HORMONAL?

- Células LAM → receptores de estrógeno y progesterona
- Síntomas empeoran y disminución f(x) pulmonar :
  - Menstruación (30 %)
  - Embarazo
  - Estrógenos exógenos
- Menos disminución f(x) pulmonar después de la menopausia

NO resultados beneficiosos en pacientes con LAM que reciben terapia hormonal  
NO se aconseja



**Evidencia de muy baja calidad** (series de casos)

## CONTEXTO

## RECOMENDACIÓN

Neumotórax inicial en LAM	Pleurodesis ipsilateral para prevenir recurrencias
Trasplante pulmón	Pleurodesis o pleurectomía NO contraindicación

**\*\* Biopsia pulmonar durante la pleurodesis puede ser útil en pacientes seleccionados.  
Puede estar asociada con riesgo adicional (fuga de aire prolongada y formación crónica de fístula broncopleural)**

# TRASPLANTE PULMONAR

- **INDICACIÓN:** enfermedad pulmonar terminal
- Pleurodesis: NO contraindicación
- Siempre tratamiento inmediato al neumotórax

Cirugía de trasplante de pulmón en pacientes con antecedentes de pleurodesis



**DESAFÍO**

(equipo trasplantador con experiencia)

**\*\* Pleurodesis unilateral o bilateral previa → riesgo complicaciones hemorrágicas**



## CONCLUSIONES

- Imagen radiológica compatible → **NO** diagnóstica
- Screening TC tórax en mujeres en edad fértil + neumotórax espontáneo → **NO** indicado
- VEGF-D: biomarcador diagnóstico, pronóstico y predicción (identificar nuevos biomarcadores es necesario)
- Tratamiento precoz del neumotórax → **episodio inicial**, reduce morbilidad
- Pleurodesis → **NO** contraindica trasplante
- Terapia profiláctica temprana en función pulmonar normal → Investigaciones adicionales riesgo/beneficio



**MUCHAS GRACIAS**