

**DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA**

**Programa de doctorado: Patología de los tumores humanos**

**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD DE VALENCIA**



# **LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS Y TRASPLANTE PULMONAR**

**PRESENTADA POR:**

**EMILIO ANSÓTEGUI BARRERA**

**Médico especialista en neumología**

**CODIRIGIDA POR:**

**Dr. José Padilla Alarcón**

**Prof. Dr. Francisco Vera Sempere**

**Valencia, 2012**



**El Dr. José Padilla Alarcón, Jefe de Servicio de Cirugía Torácica del Instituto Valenciano de Oncología y el Prof. Dr. Francisco Vera Sempere, catedrático de Anatomía Patológica y Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Fe de Valencia,**

**CERTIFICAN:**

**Que el licenciado en Medicina y Cirugía EMILIO ANSÓTEGUI BARRERA, ha realizado bajo nuestra dirección la memoria titulada: “LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS Y TRASPLANTE PULMONAR”, para la obtención del grado de doctor.**

**Y para que conste a los efectos académicos oportunos firmamos la presente a 20 de febrero de 2012.**

**Fdo: Dr. José Padilla Alarcón      Fdo. Prof. Dr. Francisco Vera Sempere**



*A Isabel, Alvaro y David*



Y pensar que después que yo muera,  
aún surgirán mañanas luminosas,  
que bajo un cielo azul, la primavera,  
indiferente a mi mansión postrera  
encarnará en la seda de las rosas ...

*Agustín de Foxá*





## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar a mis padres, Emilio y Mariví sin cuyo esfuerzo, cariño, dedicación y apoyo, esta tesis nunca habría tenido objeto. No es nada fácil conseguir en la distancia la sensación de cercanía que ellos siempre me han transmitido y que me ha ayudado en este camino de desarrollo personal y profesional.

A mi abuela, Maruja, la persona con la que conviví durante los años de carrera y que se ocupó de mi de manera extraordinaria. Desde sus comentarios hasta sus silencios todo ha pretendido forjarme como persona y como médico.

Al Dr. José Padilla, co-director de esta tesis por su paciencia infinita. Han sido muchas las reuniones mantenidas para lograr finalizar este proyecto y que no sólo han servido para aprender cuestiones científicas si no, lo que es más importante, entender la profesión y mostrar un estilo de vida ejemplarizante para cualquier persona.

Al Prof. Dr. Francisco Vera Sempere, asimismo co-director, que siempre ha apoyado este trabajo y cuyas críticas certeras han supuesto un aliciente al intento de superación. Gracias a su ayuda e implicación este trabajo ha podido llegar a buen puerto.

A la Dra. Nuria Mancheño cuyo esfuerzo, tiempo y dedicación han sido claves en parte de esta tesis. Siempre dispuesta a colaborar en todo lo que se le ha pedido y transmitiendo un gran entusiasmo.

Al Dr. Francisco Abad cuya amistad y consejos han logrado gran parte de lo que hoy soy y mañana pueda ser. He sido muy afortunado de contar con él como un auténtico asesor, como a él le gusta ser, en mi vida profesional y personal.

Al Dr. Juan Carlos Peñalver, del Servicio de Cirugía Torácica de la Fundación IVO por su ayuda y amistad.

Otras muchas personas han colaborado de manera directa o indirecta en la consecución de esta tesis. El servicio de Neumología del Hospital Universitario La Fe encabezado por el Dr. Perpiñá, el servicio de Cirugía Torácica y Unidad de Trasplante Pulmonar y Fibrosis Quística del Adulto del Hospital Universitario La Fe comandado por el Dr. Pastor y el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Fe dirigido por el Prof. Vera Sempere.

Finalmente, a mi mujer Isabel y mis hijos Alvaro y David. Mucho tiempo han cedido en favor de este trabajo pero su comprensión y amor son el motor de mi vida para conseguir nuestros objetivos. Gracias.

## INDICE GENERAL

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>1.1. MOTIVACIÓN DEL TRABAJO</b> .....	1
<b>1.2. CONCEPTO DE LAM</b> .....	3
<b>1.3. PERSPECTIVA HISTÓRICA</b> .....	4
<b>1.4. PATOGENIA</b> .....	6
1.4.1. La célula LAM .....	6
1.4.2. Genética de la LAM .....	9
1.4.3. Hamartina y Tuberina .....	12
1.4.4. Papel de los estrógenos .....	15
1.4.5. El microentorno de la célula LAM .....	15
1.4.6. Papel de las metaloproteinasas .....	16
1.4.7. Patogénesis de la enfermedad quística pulmonar en la LAM .....	17
<b>1.5. ANATOMÍA PATOLÓGICA</b> .....	18
<b>1.6. PREVALENCIA</b> .....	21
<b>1.7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS</b> .....	22
1.7.1. Manifestaciones pulmonares .....	22
1.7.2. Manifestaciones extrapulmonares .....	24
1.7.3. Condiciones especiales .....	26
<b>1.8. DIAGNÓSTICO</b> .....	28
<b>1.9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</b> .....	34
<b>1.10. PRONÓSTICO</b> .....	35
<b>1.11. TRATAMIENTO</b> .....	37

<b>1.12. LAM Y TRASPLANTE PULMONAR</b> .....	40
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO</b> .....	53
<b>3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	54
<b>3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO</b> .....	54
<b>3.2. RECOGIDA DE DATOS</b> .....	54
<b>3.3. VARIABLES DEL RECEPTOR</b> .....	54
3.3.1. Variables demográficas .....	54
3.3.2. Síntomas y hallazgos clínicos .....	55
3.3.3. Grupo sanguíneo, Rh y aclaramiento de creatinina .....	56
3.3.4. Estudio microbiológico .....	56
3.3.5. Estudios mediante técnicas de imagen .....	58
3.3.6. Valoración funcional respiratoria .....	58
3.3.7. Valoración cardiológica .....	60
3.3.8. Manifestaciones extrapulmonares de la LAM .....	61
3.3.9. Asociación de LAM y TSC .....	61
3.3.10. Diagnóstico morfológico preTP de la LAM y hallazgos inmunohistoquímicos .....	62
3.3.11. Establecimiento del diagnóstico de LAM .....	62
3.3.12. Tratamiento de la LAM antes del TP .....	63
3.3.13. Cirugía pulmonar preTP .....	63
<b>3.4. VARIABLES DEL DONANTE Y PRESERVACIÓN</b> .....	63
<b>3.5. VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO</b> .....	65
<b>3.6. VARIABLES HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS         DEL PULMÓN NATIVO</b> .....	66
3.6.1. Variables histológicas .....	66

3.6.2. Expresión de marcadores inmunohistoquímicos .....	66
<b>3.7. TRATAMIENTO MÉDICO POSTOPERATORIO .....</b>	<b>67</b>
<b>3.8. VARIABLES DE SEGUIMIENTO .....</b>	<b>68</b>
3.8.1. Seguimiento perioperatorio .....	68
3.8.2. Seguimiento a largo plazo .....	71
3.8.3. Evolución funcional respiratoria .....	71
3.8.1. Estado del paciente y supervivencia .....	72
<b>3.9. TÉCNICA DE TRASPLANTE PULMONAR UTILIZADA .....</b>	<b>73</b>
<b>3.10. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DEL PULMÓN NATIVO. METODOLOGÍA .....</b>	<b>74</b>
<b>3.11. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN .....</b>	<b>80</b>
<b>3.12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>80</b>
3.12.1. Estadística descriptiva .....	80
3.12.2. Estadística comparativa .....	80
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>82</b>
<b>4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....</b>	<b>82</b>
<b>4.2. VARIABLES DEL RECEPTOR .....</b>	<b>83</b>
4.2.1. Variables demográficas .....	83
4.2.2. Síntomas y hallazgos clínicos .....	83
4.2.3. Grupo sanguíneo, Rh y aclaramiento de creatinina .....	85
4.2.4. Estudio microbiológico .....	86
4.2.5. Estudios mediante técnicas de imagen .....	88
4.2.6. Valoración funcional respiratoria .....	90
4.2.7. Valoración cardiológica .....	93
4.2.8. Manifestaciones extrapulmonares de la LAM .....	94

4.2.9. Asociación de LAM y TSC .....	95
4.2.10. Diagnóstico morfológico preTP de la LAM y hallazgos inmunohistoquímicos .....	95
4.2.11. Establecimiento del diagnóstico de LAM .....	96
4.2.12. Tratamiento de la LAM preTP .....	97
4.2.13. Cirugía pulmonar preTP .....	97
<b>4.3. VARIABLES DEL DONANTE .....</b>	<b>98</b>
<b>4.4. VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO .....</b>	<b>101</b>
<b>4.5. INMUNOSUPRESIÓN DE INICIO Y PROFILAXIS .....</b>	<b>104</b>
<b>4.6. VARIABLES HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS     DEL PULMÓN NATIVO .....</b>	<b>107</b>
<b>4.7. VARIABLES DE SEGUIMIENTO .....</b>	<b>115</b>
4.7.1. Seguimiento perioperatorio inmediato .....	115
4.7.2. Seguimiento postTP a largo plazo .....	120
4.7.3. Evolución funcional respiratoria postTP .....	128
4.7.4. Estado de los pacientes y supervivencia .....	135
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>139</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>164</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>166</b>

## ABREVIATURAS

**$\alpha$ -AMS.** Alfa-actina músculo liso específica.

**Ac.** Anticuerpo.

**ACV.** Accidente Cerebro Vascular.

**AML.** Angiomiolipomas.

**AVC.** Accidente vascular cerebral.

**AZA.** Azatioprina.

**BMD.** Bone mineral density.

**BO.** Bronquiolitis obliterante.

**BOS.** Síndrome de bronquiolitis obliterante.

**BPD.** Bronquio principal derecho.

**BPI.** Bronquio principal izquierdo.

**CEC.** Circulación extracorpórea.

**CMV.** Citomegalovirus.

**CsA.** Ciclosporina A.

**DLCosb%.** Porcentaje de la difusión del monóxido de carbono ajustado a la hemoglobina.

**DM.** Desmina.

**DPIP.** Disfunción primaria del injerto pulmonar.

**DS.** Desviación estándar.

**ECG.** Electrocardiograma.

**EPOC.** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**ERK2.** Extracellular signal-regulated kinasa.

**ER $\alpha$ .** Receptor estrogénico alfa.

**FBS.** Flora bacteriana saprofita.

**FEVD.** Fracción de eyección del ventrículo derecho.

**FEVI.** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**FiO<sub>2</sub>.** Fracción inspiratoria de oxígeno.

**FISH.** Hibridación fluorescente in situ.

**FK506.** Tacrólimus.

**FQ.** Fibrosis quística.

**GDP.** Guanosín difosfato.

**Gp100.** Glicoproteína 100.

**GTP.** Guanosín trifosfato.

**HCL.** Histiocitosis de células de Langerhans.

**HMB-45.** Human Melanoma Black 45.

**HPF.** High Power Field.

**HTP.** Hipertensión pulmonar.

**Ig.** Inmunoglobulinas.

**IgG.** Inmunoglobulina G.

**IMC.** Índice de masa corporal.

**IPB.** Infiltrados pulmonares bilaterales.

**ISHLT.** International Society for Heart and Lung Transplantation.

**KCOsb%.** Porcentaje la difusión del monóxido de carbono ajustado para volumen alveolar y hemoglobina.

**LAM.** Linfangioleiomiomatosis.

**LHS.** LAM Histologic Score.

**LIO.** Lente intraocular.

**LOH.** Pérdida de heterocigosis.

**MAPK.** Mitogen Activated Protein Kinases.

**MMF.** Micofenolato mofetil.

**MMPs.** Metaloproteinasas.

**MRC.** Medical Research Council.

**mTOR.** Mammalian target of rapamycin.

**NHLBI.** Nacional Heart, Lung, and Blood Institute.

**OMS.** Organización Mundial de la Salud.

**ONT.** Organización nacional de trasplantes.

**PaCO2.** Presión parcial de dióxido de carbono.

**PaO2.** Presión parcial de oxígeno.

**PAPm.** Presión media en arteria pulmonar.

**PAPs.** Presión sistólica en arteria pulmonar.

**PC.** Parada cardiaca.

**PCNA.** Antígeno nuclear de proliferación celular.

**PDGFβ.** Factor de crecimiento derivado de las plaquetas beta

**PEEP.** Positive end expiratory pressure.

**PET-FDG.** Tomografía de emisión de positrones con fluordeoxiglucosa.



**PKD1.** Gen de la enfermedad poliquística renal.

**PreTP.** Pretrasplante.

**RA.** Rechazo agudo.

**RE.** Receptor estrogénico.

**Rheb.** Ras homologued enriched in brain.

**RPg.** Receptor de progesterona.

**Rx.** Radiografía.

**S6K.** Kinasa S6.

**S-LAM.** Linfangioleiomiomatosis esporádica.

**SNC.** Sistema nervioso central.

**T6MM.** Test de 6 minutos marcha.

**TAC.** Tomografía axial computerizada.

**TACAR.** TAC de alta resolución.

**TBP.** Trasplante bipulmonar.

**TCE.** Traumatismo craneo-encefálico

**TIMP-3.** Inhibidor tisular de las metaloproteinasas.

**TP.** Trasplante pulmonar.

**TSC.** Complejo de la esclerosis tuberosa.

**TSC1.** Tuberous Sclerosis Complex 1 (gen).

**TSC2.** Tuberous Sclerosis Complex 2 (gen).

**TSC-LAM.** Linfangioleiomiomatosis asociada al complejo de la esclerosis tuberosa.

**UCI.** Unidad de Cuidados Intensivos.

**UTP.** Unidad de trasplante pulmonar.

**VD.** Ventrículo derecho.

**VEB.** Virus Epstein-Barr.

**VEGF.** Factor de crecimiento del endotelio vascular.

**VHB.** Virus de la hepatitis B.

**VHC.** Virus de la hepatitis C.

**VHS.** Virus herpes simple.

**VIH.** Virus de la inmunodeficiencia humana.

**VM.** Ventilación mecánica.

**VMNI.** Ventilación mecánica no invasiva.

**VO2 max.** Consumo máximo de oxígeno.

**VT.** Vimentina.

**VVZ.** Virus Varicela-Zoster.

**4E-BP1.** 4E Binding Protein 1.

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. MOTIVACIÓN DEL TRABAJO**

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad rara que afecta predominantemente a la mujer, sobre todo en edad fértil. Se caracteriza por una proliferación anormal de células musculares lisas inmaduras, células LAM, que crecen de una manera aberrante en la vía aérea, parénquima, linfáticos y vasos sanguíneos pulmonares, lo que determina una evolución progresiva hacia la insuficiencia respiratoria que condiciona el fallecimiento de las pacientes. Tiene carácter multisistémico afectando asimismo a ganglios linfáticos y produciendo tumores abdominales, angiomiolipomas (AML), sobre todo a nivel renal (Taveira-DaSilva y cols., 2006) (McCormack, 2008) (Hohman y cols., 2008) (Johnson y cols., 2010).

Dada su escasa prevalencia, la dificultad de establecer un diagnóstico precoz, la ausencia de un tratamiento curativo y la dificultad para obtener información acerca de su existencia, encuadran a la LAM dentro del capítulo de las denominadas Enfermedades Raras, que si por definición son poco frecuentes, consideradas en su conjunto agrupan a más de mil enfermedades que afectan aproximadamente al 5% de la población de los países desarrollados. En nuestro país afectan a unos tres millones de habitantes, generando un problema sociosanitario de primera magnitud (Izquierdo Martínez y cols., 2004). Esta realidad explica el creciente interés en el estudio de este tipo de enfermedades, incluida la LAM. Este renovado interés ha determinado el establecimiento de registros de pacientes, lo que ha condicionado un crecimiento exponencial en los estudios acerca de la LAM, tanto a nivel clínico (Ryu y cols. 2006) (Antón y cols., 2009), como a nivel de su sustrato morfológico (Finlay, 2004) (Juvet y cols., 2007) (Krymskaya, 2008).

Como hemos apuntado anteriormente, el deterioro progresivo de la función pulmonar marca el pronóstico de la LAM, siendo la insuficiencia respiratoria la causa más frecuente de muerte de estas pacientes. El trasplante pulmonar (TP), ideado en principio como único tratamiento ante la insuficiencia

respiratoria severa e irreversible de enfermedades muy prevalentes como la fibrosis pulmonar o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), (Orens y cols., 2006), se ha consolidado también ante enfermedades pulmonares catalogadas como raras, caso de la fibrosis quística (FQ) (Christie y cols., 2010).

Sin embargo, y probablemente por su menor incidencia, hasta hace poco tiempo la experiencia acumulada en cuanto a la utilidad del TP en la LAM podría calificarse de anecdótica (Boehler y cols., 1996) (Collins y cols., 1999), y muchas de las aportaciones realizadas en la literatura centran su atención en la posible recidiva de la LAM en los pacientes trasplantados (Nine y cols., 1994) (O'Brien y cols., 1995) (Bittmann y cols., 2003) (Karbowniczek y cols., 2003) (Chen y cols., 2006).

Recientemente, y consecuencia también del interés anteriormente apuntado, se han publicado series que agrupan un número considerable de pacientes trasplantados por LAM, con unos resultados equiparables a los de otras patologías pulmonares (Pechet y cols., 2004) (Kpodonu y cols., 2005) (Maurer y cols., 2007) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

En este sentido, la motivación de nuestro trabajo ha sido comprobar, en nuestra experiencia, el papel del TP en la LAM, comparándolo con los resultados obtenidos por otros grupos trasplantadores tanto desde una perspectiva global como exclusivamente en la LAM, y la posibilidad de recidiva tras el TP. Igualmente, hemos comparado la supervivencia de las pacientes trasplantadas por LAM con los trasplantados por patología séptica: FQ y bronquiectasias y no séptica: fibrosis pulmonar, EPOC e hipertensión pulmonar (HTP).

## 1.2. CONCEPTO DE LAM

El término LAM es empleado para describir la enfermedad, linfangioleiomiomatosis, así como el tipo celular que la condiciona. Como se ha comentado anteriormente, la LAM afecta predominantemente a la mujer, la etiopatogenia es desconocida, tiene carácter multisistémico y no tiene tratamiento (Taveira-DaSilva y cols., 2006) (McCormack, 2008) (Hohman y cols., 2008) (Johnson y cols., 2010).

Existen dos formas de presentación, una ligada al complejo de la esclerosis tuberosa (TSC-LAM) que se produce en hasta el 40% de las mujeres con esclerosis tuberosa, y otra forma esporádica (S-LAM) (Moss y cols., 2001) (Franz y cols., 2001). Ambos trastornos tienen su origen en mutaciones de los genes de la esclerosis tuberosa (Smolarek y cols., 1998) (Carsillo y cols., 2000), genes implicados en la regulación de señales celulares críticas para el control de la energía y de los procesos de nutrición celular (Astrinidis y cols., 2005).

El TSC es un síndrome neurocutáneo autosómico dominante caracterizado por la formación de hamartomas a nivel de piel, ojos, órganos abdominales, especialmente el riñón, pulmón y sistema nervioso central, lo que condiciona la aparición de convulsiones, retraso mental y alteraciones del desarrollo (Kwiatkowski, 2003). Los pacientes con S-LAM pueden también presentar manifestaciones extrapulmonares observadas en la TSC, como AML, adenopatías mediastínicas y retroperitoneales y linfangiomas abdominales, pero no manifestaciones cutáneas, oculares o del sistema nervioso central (SNC), manifestaciones que son requeridas para establecer el diagnóstico de TSC basados en los criterios de Gómez (Gómez, 1991) (Roach y cols., 1999) (Crino y cols., 2006).

Aunque se han comunicado casos de LAM pulmonar en hombres afectados de TSC (Aubry y cols., 2000), la S-LAM se da exclusivamente en mujeres. Recientemente, se ha publicado el caso de un paciente varón en el

contexto de una S-LAM (Schiavina y cols., 2007), si bien ha sido motivo de controversia en la literatura (McCormack y cols., 2007) (Sandrini y cols., 2008).

### **1.3. PERSPECTIVA HISTÓRICA**

El primer caso descrito en la literatura se atribuye a Lutembacher quien en 1918 describe la muerte de una mujer con esclerosis tuberosa debida a un neumotórax bilateral (Lutembacher, 1918). Posteriormente, Von Stössel publica el caso de una mujer joven con una enfermedad quística difusa del pulmón y con dilatación de los linfáticos torácicos que fallece por fallo respiratorio en lo que este autor denominó “Cirrosis muscular” (Von Stössel, 1937).

Es en el año 1966 cuando se publica la mayor serie de pacientes de lo que hoy conocemos como LAM, acuñándose entonces el término de linfangiomioma. Cornog y Enterline describen seis casos propios y recopilan otros 14 pacientes que por las características histológicas podrían corresponder a la misma entidad. Todos los casos sintomáticos cursaban con disnea y algunos con derrame pleural quiloso. Al menos nueve pacientes presentaban enfermedad quística pulmonar asociada a masas mediastínicas y/o retroperitoneales. Estos casos previos habían sido nombrados con distintas nomenclaturas como linfangioma, linfangiomioma, linfangiopericitoma, leioiomatosis, malformación linfangiomatosa o hiperplasia angiomatosa intratorácica (Cornog y cols., 1966).

Ya en esta primera serie se discutió sobre la posible naturaleza maligna de esta enfermedad, aunque los autores se inclinaban más por una evolución benigna dadas las características histológicas que presentaba. Por otro lado, se evidenció una relación con el TSC dado que las alteraciones que mostraban los ganglios linfáticos eran superponibles a las descritas para este proceso.

En 1975, Corrin y cols., en una revisión de la literatura, establecen las características clínicas, patológicas y su relación con el TSC, considerando si la

LAM no sería una forma frustrada de TSC, y planteando la posibilidad de incluir estudios cromosómicos adicionales en estos pacientes (Corrin y cols., 1975).

Estudios ultraestructurales (Basset y cols., 1976) (Kane y cols., 1978) (Capron y cols., 1983) y, sobre todo, el desarrollo a partir del último decenio del pasado siglo de las técnicas inmunohistoquímicas (Matthews y cols., 1993) (Bonetti y cols., 1993) (Hoon y cols., 1994), de la genómica (The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium, 1993) (Van Slegtenhorst y cols., 1997), y de la biología molecular (Wienecke y cols., 1995) (Soucek y cols., 1997), han tenido un impacto creciente y fundamental en el establecimiento de un mejor conocimiento de la LAM.

También en el citado decenio se publican series que recogen un mayor número de pacientes procedentes de Estados Unidos (Taylor y cols., 1990), Sudeste Asiático (Kitaichi y cols., 1995) (Oh y cols., 1999) (Chu y cols., 1999), Reino Unido (Wahedna y cols., 1994) (Johnson y cols., 2000) y Francia (Urban y cols., 1999). Igualmente, en 1997 el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) establece el registro de LAM de Estados Unidos (Ryu y cols., 2006) y en este mismo sentido, recientemente, se han publicado los datos del registro español que reúne 72 pacientes (Antón y cols., 2009).

Esta agrupación de casos ha permitido un interés creciente en la comunidad científica sobre la patogenia de esta rara enfermedad, lo que ha abierto un nuevo abanico de posibilidades diagnósticas y terapéuticas de la LAM (Finlay, 2004) (Juvet y cols., 2007) (Krymskaya, 2008).

En cuanto al TP en la LAM, Estenne y cols. describen el primer caso de una paciente de 26 años sometida con éxito a un trasplante cardio-bipulmonar en 1983 (Estenne y cols., 1984). En 1996, Boehler y cols. recogen la experiencia sobre 34 pacientes trasplantadas en 16 centros (Boehler y cols., 1996). Collins y cols. posteriormente comunican los resultados de 13 pacientes sometidos a TP en cinco centros (Collins y cols., 1999). Igualmente, durante esa década se comunican los primeros casos de recidiva de la LAM en el injerto pulmonar (Boehler y cols., 1996) (Nine y cols., 1994) (O'Brien y cols.,

1995) (Bittmann y cols., 2003) (Karbowniczek y cols., 2003) (Chen y cols., 2006). Recientemente, y consecuencia también del interés anteriormente apuntado, se han publicado series que agrupan un número considerable de pacientes trasplantados por LAM, con unos resultados terapéuticos equiparables a los de otras patologías pulmonares (Pechet y cols., 2004) (Kpodonu y cols., 2005) (Maurer y cols., 2007) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

## **1.4. PATOGENIA**

### **1.4.1. La célula LAM**

La célula LAM, eje central de esta enfermedad, es un tipo único de célula mesenquimal que prolifera continuamente e invade el parénquima pulmonar, formando crecimientos nodulares, así como pequeños acúmulos dispersos intraparenquimatosos (Finlay, 2004) (Krymskaya, 2008). Existen dos subtipos de células LAM, uno fusiforme, con apariencia morfológica miofibroblástica, y otro de células más grandes y poligonales con apariencia epitelioide (Bonetti y cols., 1991). Los estudios inmunohistoquímicos han producido importante información sobre la célula LAM, en particular con respecto al contenido de proteínas específicas de músculo liso, expresión de marcadores melánicos, marcadores de proliferación celular y apoptosis, receptores hormonales, presencia de factores de crecimiento y actividad de proteasas (Ferrans y cols., 2000).

La célula LAM posee un fenotipo de tipo muscular liso inmaduro y acorde con este supuesto expresa  $\alpha$ -actina músculo liso específica ( $\alpha$ -AMS), así como otros marcadores de diferenciación muscular (Corrin y cols., 1975) (Matthews y cols., 1993), compartiendo en ocasiones, dado su carácter de inmadurez, marcadores propios de diferenciación muscular estriada como es el caso de MyoD1 (Panizo-Santos y cols., 2003)



Es, sin embargo, la positividad frente a HMB-45, antígeno monoclonal frente a la glicoproteína gp100 de los premelanosomas, lo que la diferencia de otros tipos celulares (Bonetti y cols., 1993) (Hoon y cols., 1994) (Matsui y cols., 2000). De este modo, se trata de un elemento celular anómalo con una expresividad fenotípica dual, con rasgos simultáneos de expresión antigénica en sentido muscular liso y melanocítico, datos que sugerirían un origen celular en la cresta neural (Zhe y cols., 2004).

Recientemente, se ha demostrado que las células LAM también muestran positividad entre otros, frente a CD63, y PNL2 (anticuerpo antiproteína melanocítica), ambos marcadores de diferenciación melanocítica. Así Zhe y cols. han establecido tres subtipos celulares en función de la expresión de estos marcadores; aquellas células que muestran únicamente inmunorreactividad frente a CD63, aquellas que reaccionan también frente a PNL2 , y un tercer grupo con aquellas que reaccionan frente a HMB-45. Estas subpoblaciones de células LAM difieren por su capacidad proliferativa, siendo las de menor actividad mitótica las que muestran positividad frente a PNL2 (Zhe y cols., 2004).

Es conocido que la célula LAM muestra expresión frente al antígeno de proliferación celular nuclear (PCNA) (Matsumoto y cols., 1999), habiéndose comunicado también expresión frente a Ki67 (Colley y cols., 1989) (Zhe y cols., 2004). Igualmente, y con el fin de evaluar la relación existente entre factores de proliferación y de apoptosis en la célula LAM, Usuki y cols. han podido comprobar una elevada expresión positiva para Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), proteína inhibitoria de apoptosis, en clara relación con receptores estrogénicos, lo que explicaría la escasa frecuencia de apoptosis en la célula LAM, la cual estaría regulada hormonalmente (Usuki y cols., 1998).

La expresión del marcador premelanosómico HMB-45 es variable y aparece en correlación inversa con la expresión de PCNA (Matsumoto y cols., 1999) y de manera similar, la expresión del marcador PNL2 se relaciona de manera inversamente proporcional con el porcentaje de células que expresan Ki67 (MIB-1) (Zhe y cols., 2004). Además, la expresión de gp100 y los

marcadores de proliferación, PCNA y Ki67, delimitan los dos subtipos de células LAM. Mientras el subtipo fusocelular muestra una baja expresión de gp100 y porcentaje alto de células inmunoreactivas a PCNA/Ki67, el subtipo de células epitelioides exhibe un patrón inverso (Matsumoto y cols., 1999) (Matsui y cols., 2000) (Matsui y cols., 2000). Aunque en la actualidad se desconoce las diferencias funcionales de ambos subtipos, Finlay ha sugerido que el subtipo fusocelular podrían representar el componente proliferativo de las lesiones LAM (Finlay, 2004). Otra hipótesis es que estos dos tipos celulares corresponderían a distintas fases en la diferenciación o maduración de la célula LAM o que en realidad, fueran las integrantes de dos fenotipos distintos (Juvet y cols., 2007).

La incidencia de esta enfermedad en mujeres, fundamentalmente en edad fértil, con manifestaciones clínicas que empeoran con el embarazo y con la administración de estrógenos, orientó a considerar la existencia, en la célula LAM, de receptores frente a estrógenos (RE) y/o progesterona (RPg), expresión no presente en células musculares lisas de normal configuración (Brentani y cols., 1984). Matsui y cols., en un grupo de 10 pacientes diagnosticadas de LAM, han comprobado que la presencia de RE/RPg se establece por lo general en las células LAM de mayor tamaño, de hábito epitelioides, positivas frente HMB-45, y con menor expresividad de receptores hormonales las células LAM menos diferenciadas y con mayor actividad proliferativa. Algunas células contenían RE y otras RPg, estando presentes ambos receptores en el 50% de las células examinadas. Igualmente, comprobaron la presencia de receptores en cinco pacientes que no habían recibido tratamiento antiestrogénico, mientras que las que fueron tratadas no expresaron receptor alguno (Matsui y cols., 2000).

Valencia y cols. han comprobado que proteínas vinculadas al factor de crecimiento insulínico (IGFBPs) modulan el efecto del factor de crecimiento insulínico (IGF) y su receptor (IGFR) en la célula LAM, sobre todo en el subtipo fusocelular, lo que sugiere que están fuertemente implicados en la proliferación de la misma (Valencia y cols., 2001). Igualmente, Inoue y cols. han comprobado una sobreexpresión de factor de crecimiento fibroblástico en la célula LAM (Inoue y cols., 2002).

Las células LAM, y sobre todo el fenotipo fusocelular, sobreexpresan distintas metaloproteinasas (MMPs), MMP-1, MMP-2, MMP-9 y MMP-14 entre otras, lo que determinaría la degradación proteica de la matriz extracelular, favoreciendo la migración celular (Hayashi y cols., 1997) (Matsui y cols., 2000) (Yu y cols., 2001).

El origen de la célula LAM es controvertido. Si bien inicialmente se pensaba que derivaban de las células musculares lisas de la vía aérea o de los vasos pulmonares, actualmente se sabe que dichas células se encuentran en todo el territorio pulmonar sin ninguna localización predominante (Krymskaya, 2008). Aunque su origen es incierto, existen datos clínicos y genéticos, y, sobre todo, un comportamiento en los cultivos celulares que sugiere que la célula LAM tiene potencial neoplásico, mostrando un aumento en la motilidad celular y en la capacidad para invadir la matriz colágena, incluso en ausencia de estímulo ambiental alguno (Goncharova y cols., 2006). Por otro lado, células LAM han sido detectadas en sangre, orina y líquido quiloso (Crooks y cols., 2004), lo que podría explicar que lesiones primarias podrían diseminarse por estas vías y propagar o “metastatizar” a distancia o la posibilidad de recidiva de la LAM en pacientes sometidos a TP (Krymskaya, 2008), constatada, en ocasiones, en estudios necrópsicos de pacientes trasplantados, empleando una metodología citogenética (FISH), en mujeres trasplantadas con donación procedente de varones (Karbowiczek y cols., 2003).

#### **1.4.2. Genética de la LAM**

Como se ha comentado reiteradamente, desde el trabajo, ahora ya clásico, de Cornog y Enterline (Cornog y cols., 1966) se ha reconocido una estrecha similitud entre las lesiones observadas en la LAM y en el TSC con afectación pulmonar, por lo que se ha mantenido la hipótesis de que ambos procesos tuvieran un mecanismo patogénico común.

Es importante señalar que aproximadamente un tercio de los casos de TSC surgen de novo, es decir, su origen está en una mutación en la línea germinal de los padres, lo que afecta a los descendientes, pero que no está presente en el resto de las células de los progenitores (Sampson y cols., 1989).

En 1993 se identificó el gen TSC2 (Tuberous Sclerosis Complex 2) localizado en el cromosoma 16p13 (The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium, 1993), y en 1997 el gen TSC1 (Tuberous Sclerosis Complex 1) en el cromosoma 9q34 (Van Sleightenhorst y cols., 1997). Las proteínas codificadas por los citados genes tomaron su nombre de las características fenotípicas de los pacientes con TSC, hamartina para la proteína producida por el TSC1 y tuberina para la producida por el TSC2 (Figura 1).

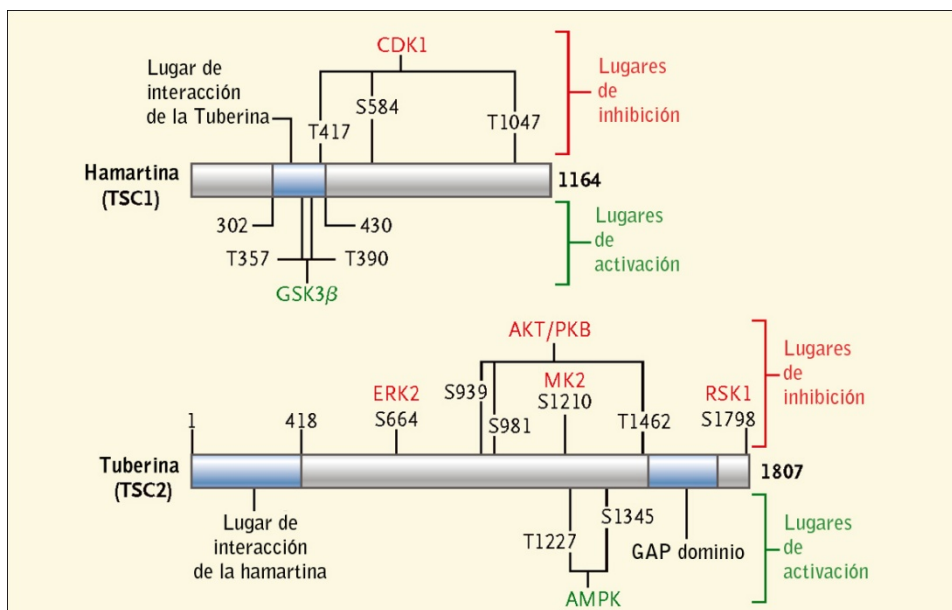


Figura 1. Estructura de la hamartina y tuberina

La naturaleza variable y focal de los hamartomas de la TSC sugieren que su desarrollo sigue el modelo patogenético “two-hit” propuesto por Knudson (Knudson, 1971), por el cual, dos mutaciones independientes son necesarias para que se inicie el desarrollo tumoral. Primero existe una

mutación de una de las copias del gen y posteriormente otra mutación afectaría a la otra copia. También sería posible que una de las copias del gen se heredara mutada, primer paso, y posteriormente otra mutación, segundo paso, afecte a la copia indemne del gen, por ejemplo, una delección.

El estudio genético de las lesiones de pacientes con TSC ha puesto de manifiesto una pérdida de heterocigosidad (LOH) tanto en el TSC1 (Carbonara y cols., 1994) (Green y cols., 1994) como en el TSC2 (Henske y cols., 1995), lo que demuestra el papel supresor tumoral de ambos genes. Estos hallazgos revelan que estos tumores se desarrollan siguiendo el modelo de Knudson descrito anteriormente. La primera mutación se expresa en las células germinales y, por tanto, están presentes en todas las células de la economía del sujeto, mientras que una segunda ocurre en los tejidos afectados, dando lugar a la aparición de tumores.

Se han descrito, aproximadamente, unas 300 mutaciones en ambos genes, siendo cuatro veces más frecuentes las del TSC2 (Kwiatkowski, 2003) (Astrinidis y cols., 2000) (Cheadle y cols., 2000) (Dabora y cols., 2001) (Jones y cols., 1999) (Sancak y cols., 2005).

Estas observaciones han sugerido la posibilidad de que ambos genes podrían estar implicados en la patogénesis de la S-LAM y en este sentido, Smolarek y cols. (Smolarek y cols., 1998), en una serie de 14 pacientes diagnosticadas de S-LAM, han podido comprobar una LOH en el TSC2 en siete de 13 AML analizados, y en una paciente, en cuatro ganglios retroperitoneales analizados. No objetivaron, sin embargo, mutación alguna en el gen TSC1. Este mismo grupo de trabajo no ha evidenciado mutaciones de células de la línea germinal en la S-LAM, pero en cuatro pacientes con AML se detectó LOH en el TSC2 (Astrinidis y cols., 2000). También en aquellas de las que se pudo disponer de tejido pulmonar patológico se evidenció la misma mutación; por el contrario, ésta no fue detectada en células hemáticas, riñón o tejido pulmonar sano (Carsillo y cols., 2000) y un estudio posterior llevado a cabo por Sato y cols. han confirmado estos hallazgos (Sato y cols., 2002).

En resumen, no se han encontrado mutaciones en las células de la línea germinal de pacientes con S-LAM, al contrario de lo que ocurre en el TSC-LAM donde se han detectado mutaciones para el TSC2. Sin embargo, las células LAM, tanto en S-LAM como TSC-LAM, son portadoras de mutaciones. Para que se produzca la forma esporádica se requieren dos mutaciones (típicamente en TSC2) y sólo una en la relacionada con el TSC debido a que una mutación es heredada. Esto explicaría por qué la LAM es más frecuente en el TSC, mientras que la S-LAM es mucho más infrecuente.

### **1.4.3. Hamartina y Tuberina**

Las proteínas codificadas por el gen TSC1 y TSC2 son la hamartina y la tuberina, respectivamente. Estos dos compuestos forman un complejo implicado en la transducción de señales desde los receptores de la membrana celular. El papel principal del complejo hamartina-tuberina es inhibir el mTOR (mammalian target of rapamycin), un regulador central del crecimiento celular a través de la síntesis proteica (Schmelzle y cols., 2000).

El mecanismo por el cual el complejo hamartina-tuberina mantiene inactivo al mTOR implica a la Rheb (Ras Homologued Enriched in Brain), una GTPasa de la familia de las RAS o pequeñas GTPasas (Inoki y cols., 2002) (Castro y cols., 2003) (Garami y cols., 2003) (Inoki y cols., 2003). Para que el mTOR pueda realizar su acción requiere Rheb-GTP, sin embargo el complejo hamartina-tuberina mantiene a la Rheb unida al GDP, una forma de menor energía (Tee y cols., 2003) (Figura 2).

Cuando el mTOR está activado se comporta como una quinasa que fosforila y activa S6K (S6 Kinase), enzima que estimula la síntesis proteica a nivel del ribosoma a partir de la fosforilización de la proteína ribosomal S6. Aunque la fosforilización de la S6K está influenciada por múltiples señales como la insulina, aminoácidos, etc., se ha comprobado que el complejo hamartina-tuberina bloquea la acción de la S6K mediante la inhibición de su

fosforilización (Kwiatkowski, 2003) al mantener a la mTOR en un estado desactivado (Inoki y cols., 2002).

Además, el mTOR activa la proteína 4E-BP1 (4E-Binding Protein 1), la cual se une al factor de traslación e iniciación eIF4E, liberándolo del estado de inhibición permitiendo en los ribosomas la síntesis proteica necesaria para el crecimiento y la proliferación celular (Barbet y cols., 1996).

La rapamicina, agente inmunosupresor capaz de inhibir la fosforilización de S6K, es usado frecuentemente para prevenir el rechazo en pacientes trasplantados ya que tiene un potente efecto inhibitorio de la activación linfocitaria. Su efecto se produce mediante la unión de una proteína, la FKBP12, estableciéndose un complejo rapamicina-FKBP12 que inhibe directamente el mTOR (Sehgal, 1995). En cultivos de células carentes de hamartina o tuberina se detectaron niveles elevados de S6K y 4E-BP1 fosforilados, los cuales pueden ser revertidos con la administración de rapamicina (Goncharova y cols., 2002).

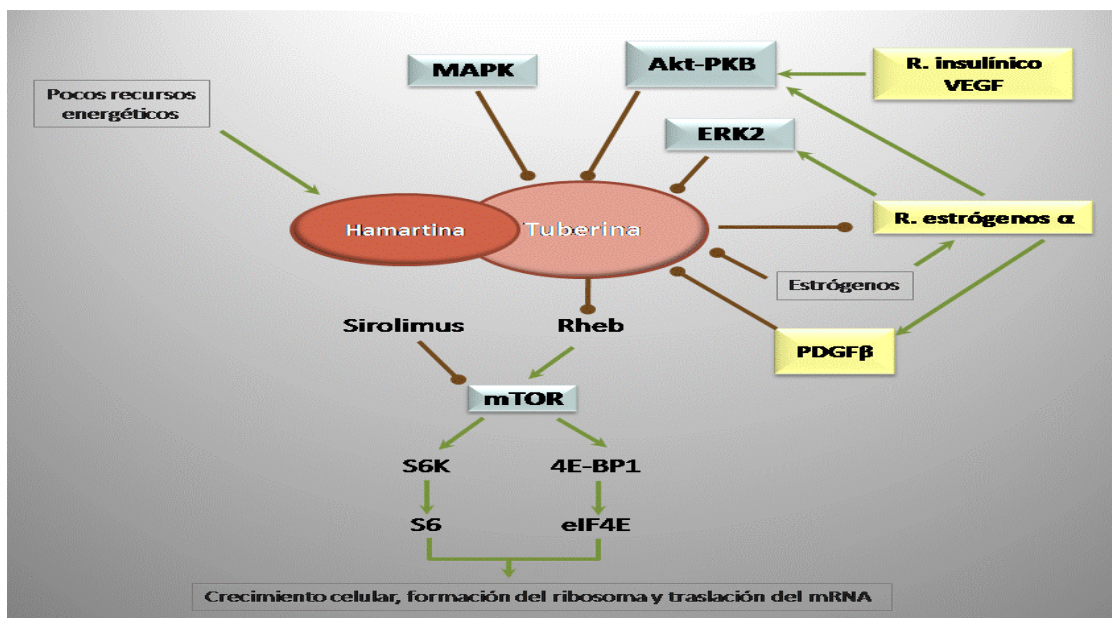


Figura 2. Interacciones del complejo hamartina-tuberina

Otras quinasas implicadas en la traslación, en la transcripción, en el ciclo celular o en la apoptosis, parecen jugar un papel decisivo en la regulación del

complejo hamartina-tuberina. La Akt/PKB, quinasa citosólica ligada a receptores de membrana como el de la insulina, promueve la disociación del complejo hamartina-tuberina mediante la fosforilización de la tuberina. Una sobreexpresión de Akt/PKB conduce a una degradación del citado complejo, por lo que factores extracelulares de crecimiento como la insulina pueden condicionar la influencia del mTOR, creando condiciones permisivas de crecimiento celular (Inoki y cols., 2002). En este sentido, es importante señalar la sobreexpresión de receptores de factores extracelulares en la célula LAM, como el factor de crecimiento epidérmico (Lesma y cols., 2005), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (Goncharova y cols., 2006), o más recientemente, el factor A de crecimiento endotelial vascular (Watz y cols., 2007).

Otro hallazgo reciente ha profundizado en el conocimiento de estas vías. Parece ser necesario un complejo hamartina-tuberina intacto y funcional para el correcto funcionamiento de Akt/PKB. Según se ha descrito, el exceso de S6K fosforilada, como el que sucede ante una hamartina o tuberina defectuosas, actuaría como un feed-back negativo sobre Akt/PKB reduciendo su expresión (Shah y cols., 2004) (Harrington y cols., 2004). Este mecanismo explicaría en parte la naturaleza benigna de los tumores observados en el TSC y en las células LAM. La pérdida de hamartina o tuberina produce activación de S6K favoreciendo la proliferación celular, pero a su vez se produce una inhibición de Akt/PKB obteniendo el efecto contrario y por consiguiente frenando el crecimiento celular.

Se han descrito otras quinasas que también regulan el complejo hamartina-tuberina. Así, tanto las MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases) como la ERK2 (Extracellular Signal-regulated Kinasa) fosforilan la tuberina impidiendo su función (Ma y cols., 2005) (Li y cols., 2003). Por otro lado, en situaciones de pocos recursos energéticos, el complejo hamartina-tuberina es activado para frenar el crecimiento celular y este proceso es modulado por otra quinasa, la AMP quinasa (Inoki y cols., 2003).



También se ha demostrado que las células LAM de lesiones pulmonares y AML, tanto en la S-LAM como en la TSC-LAM, muestran un deterioro en la vía interferón gamma-JAK-STAT (El-Hashemite y cols., 2005). Este hallazgo supuso que se ensayaran tratamientos con interferón gamma tanto solo, como asociado a rapamicina con resultados prometedores a nivel experimental (Lee y cols., 2006).

#### **1.4.4. Papel de los estrógenos**

En condiciones normales, los estrógenos se unen a un receptor intracelular, el ER $\alpha$  (Estrogen Receptor  $\alpha$ ). Esta unión activa una vía de señalización que incluye al PDGF $\beta$  (Platelet Derived Growth Factor  $\beta$ ) y al ERK  $\frac{1}{2}$  (Extracellular signal-Regulated Kinase  $\frac{1}{2}$ ) estimulando el crecimiento celular. La tuberina interacciona con el ER $\alpha$  produciendo su inhibición (Finlay y cols., 2004).

Este proceso está influido por la calmodulina. La calmodulina es la proteína intracelular de unión a calcio mayoritaria que regula un gran número de proteínas modificando las distintas funciones celulares. Su unión a la tuberina ha sido demostrada, lo que produce una modificación en su acción sobre el ER $\alpha$  que no sería inhibido finalmente (Noonan y cols., 2002) (Yu y cols., 2004) (York y cols., 2005).

Otro efecto del ER $\alpha$  es su interacción sobre la vía Akt/PKB. El resultado sería permisivo lo que, como se mencionó anteriormente, produce una inactivación del complejo hamartina-tuberina (Simoncini y cols., 2000).

Por otro lado, los estrógenos también actúan a través de vías no genómicas, que promocionan distintas fosfatasa y ejercen su acción sobre la tuberina, defosforilándola, lo que conduce a su degradación (Flores-Delgado y cols., 2003).

#### **1.4.5. El microentorno de la célula LAM**

El complejo hamartina-tuberina tiene un papel clave en la regulación del citoesqueleto de actina y en la migración celular. Estas acciones son llevadas a cabo mediante la interacción con miembros de la familia de GTPasas Rho (Astrinidis y cols., 2002).

La alteración del complejo hamartina-tuberina produce, finalmente, un remodelado del citoesqueleto y una motilidad celular anormal.

Estas acciones también son influidas por el mTOR a través de su unión a distintas proteínas (rictor o raptor) pero actualmente no se conocen con precisión los detalles y características de estas uniones (Astrinidis y cols., 2005).

#### **1.4.6. Papel de las metaloproteinasas (MMPs)**

La matriz extracelular procura una estabilidad estructural al tejido pulmonar y participa en la regulación de múltiples funciones celulares críticas (Saphiro, 2006). Las MMPs tienen un componente funcional de la matriz extracelular y juegan, entre otras, un papel fundamental en la linfangiogénesis (Ji, 2006). Es un hecho bien conocido que la degradación de la matriz extracelular contribuye a la invasión y metástasis en los tumores malignos (Crawford y cols., 1994). En este proceso están implicadas las MMPs, enzimas proteolíticas que catalizan reacciones en las que participa el zinc.

Las células LAM, y sobre todo el fenotipo fusocelular, sobreexpresan distintas MMPs, MMP-1, MMP-2, MMP-9 y MMP-14 entre otras (Hayashi y cols., 1997) (Matsui y cols., 2000) (Matsui y cols., 2000) (Yu y cols., 2001), lo que determinaría la degradación proteica de la matriz extracelular, favoreciendo la migración celular. Además, un descenso en la expresión del inhibidor tisular de las metaloproteinasas (TIMP)-3, ha sido observado en la LAM, lo que podría contribuir a un desequilibrio en la relación MMPs/TIMP e incrementaría la

proteólisis MMP-dependiente (Krymskaya y cols., 2003) (Zhe y cols., 2003). Por otro lado, las MMPs pueden estimular el crecimiento celular ya que degradan proteínas que se unen al factor de crecimiento insulínico, activándolo (Finlay, 2004).

La expresión de las MMPs es igual en células LAM de pulmón que en las de los AML, lo que apoya la teoría de un origen común, según la cual, una de las lesiones procedería de la otra, constituyendo una “metástasis benigna” (Carsillo y cols., 2000) (Sato y cols., 2002) (Yu y cols., 2001).

La doxiciclina, un inhibidor de las MMPs, afecta el crecimiento y la migración de las células neoplásicas, la angiogénesis, la linfangiogénesis, y el crecimiento de las células musculares (Franco y cols., 2006), por lo que su utilización podría ser eficaz en el tratamiento de la LAM (Moses y cols., 2006).

#### **1.4.7. Patogénesis de la enfermedad quística pulmonar en la LAM**

Las células LAM proliferan en los vasos linfáticos del pulmón y en los ganglios linfáticos del mediastino, retroperitoneales y pélvicos. En su crecimiento se van creando nuevos canales linfáticos en lo que es una auténtica linfangiogénesis. Las células que tapizan estos canales expresan varios marcadores del endotelio linfático como el VEGF-C (Vascular Endothelial Growth Factor) (Kumasaka y cols., 2005) o el VEGF-D (Seyama y cols., 2006). Niveles elevados del último se ha detectado en suero de pacientes con la enfermedad. Estos nuevos vasos linfáticos atraviesan los acúmulos de células LAM, dividiéndolos y pudiendo desprenderse algunos (Kumasaka y cols., 2005). Esta acción explicaría un mecanismo de posible metástasis a distancia.

Los grupos de células LAM están en la proximidad de la vía aérea y de los vasos sanguíneos pudiendo en su crecimiento obstruirlos. La dificultad de paso de sangre puede producir hemorragias secundarias y hemoptisis. La afectación de la vía aérea produce atrapamiento aéreo, que finalmente se traduce en cambios quísticos del parénquima pulmonar. La formación de los

quistes a nivel pulmonar también se vería favorecida por la alteración de la matriz extracelular producida por las MMPs. La obstrucción de los vasos linfáticos explica otro de los signos típicos de la LAM consistente en la aparición de quilotórax (Travis y cols., 1999).

Otro hecho interesante es la proximidad génica en el cromosoma 16 del gen TSC2 y del PKD1 (Polycystic Kidney Disease), cuya mutación es responsable de la enfermedad poliquística renal. Mas aún, en células renales de riñones afectados de poliquistosis se han detectado mutaciones de TSC2, sugiriendo un posible mecanismo patogénico común (Henske, 2005).

A modo de resumen, la hamartina y la tuberina tienen un papel clave en el crecimiento y multiplicación celular y sobre el citoesqueleto de actina. Estos efectos están mediados en gran parte por su acción sobre el mTOR. El estímulo que el mTOR produce sobre la síntesis proteica, y por consecuencia sobre el crecimiento celular, es tan potente que se hace indispensable otro regulador de la misma intensidad en el sentido contrario, el complejo hamartina-tuberina.

Por otro lado, la demostración de múltiples protein-quinazas activadas por factores de crecimiento que inhiben a este complejo, subrayan la importancia del mismo en la proliferación celular.

En las células LAM, la existencia de un complejo hamartina-tuberina disfuncionante es el eje central sobre el que se desarrollan todo un conjunto de efectos que dan lugar a las características típicas de esta enfermedad.

## **1.5. ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Arquitecturalmente, y de forma constatable en la macroscopía lesional, la LAM se manifiesta como una enfermedad con rasgos característicos, que comprende la existencia de estructuras pulmonares quísticas bilaterales, en general de entre 0,5 y 2 cm de diámetro mayor, aunque pueden alcanzar hasta

los 10 cm, asociados a pulmones aumentados de tamaño y con enfisema alveolar (Ferrans y cols., 2000) (Zhang y cols., 2010).

Las células LAM han sido reconocidas recientemente como células epitelioides perivasculares, por lo que la LAM ha sido categorizada dentro de la familia de los tumores epitelioides perivasculares (PEComas), que incluye a los angiomiolipomas, a los tumores de células claras pulmonares, *sugar tumors*, o de otras localizaciones como los tumores mielomelanocíticos de células claras del ligamento falciforme o del ligamento redondo. (Hornick y cols., 2006) (Martignoni y cols., 2008) (Zhang y cols., 2010).

En su morfolopatología, la LAM se caracteriza por una proliferación anormal de células ovaladas o elongadas, de hábito muscular, las conocidas como células LAM, cuyo crecimiento anormal se asocia a la destrucción quística del intersticio pulmonar (Krymskaya, 2008). Las células LAM pueden afectar a cualquier estructura del pulmón, incluyendo la pleura, paredes bronquiolares, arterias pulmonares, vénulas, pequeña vía aérea, así como a ganglios linfáticos mediastínicos, hiliares, mesentéricos y retroperitoneales (Corrin y cols., 1975) (Sullivan, 1998). De este modo, la célula LAM prolifera, formando nódulos alrededor de los bronquios, vasos sanguíneos y tapizando las paredes de los quistes. Los nódulos de células LAM están compuestos centralmente por células fusiformes, que expresan marcadores musculares lisos, como  $\alpha$ -AMS, desmina (DM) y vimentina (VT), y quedan rodeadas por un subtipo de células de hábito epitelioides con inmunorreactividad para HMB-45 (Krymskaya, 2008). Ambas lesiones, quistes y nódulos de proliferación de células LAM, se encuentran juntas en proporciones variables y su presencia puede ser muy escasa, y difícil de reconocer, en las etapas iniciales de la enfermedad (Johnson y cols., 2010).

Como se ha comentado anteriormente, la célula LAM posee RE y/o RPg, no presentes en células musculares lisas de normal configuración (Brentani y cols., 1984). Se ha comprobado que la presencia de RE/RPg se establece por lo general en las células LAM de mayor tamaño, de hábito epitelioides, positivas frente HMB-45, existiendo, por el contrario, una menor expresividad

de receptores hormonales en las células LAM menos diferenciadas y con mayor actividad proliferativa y dicha presencia podría estar modulada por el tratamiento antiestrogénico (Matsui y cols., 2000)

La relación entre los hallazgos histológicos y la supervivencia de los pacientes con LAM ha sido analizada por Kitaichi y cols., concluyendo que la predominancia del patrón quístico condiciona un peor pronóstico que el patrón proliferativo (Kitaichi y cols., 1995). Igualmente, y atendiendo a características arquitecturales, Matsui y cols. han propuesto un sistema de graduación, denominado LAM Histologic Score (LHS), con tres grados de severidad pronóstica (grados 1, 2 y 3), basados en el porcentaje de tejido pulmonar afectado por el componente quístico y proliferativo, correlacionándose la proporción de parénquima afecto con la supervivencia; estos autores también han observado una correlación entre esta gradación y la cantidad de pigmento hemosiderínico intraalveolar (Azul Berlín o tinción de Perls positiva), debido a la obstrucción (destrucción) de vasos capilares septales, siendo la cantidad de hemosiderina y de pigmento férrico mayor en los grados de Matsui más elevados (Matsui y cols., 2001).

La LAM está incluida en el catálogo de enfermedades pulmonares quísticas que pueden producir HTP (Simonneau y cols., 2009). Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura consultada referencia alguna en cuanto a estudios morfológicos de HTP, incluidas las recientes revisiones anatomopatológicas sobre LAM llevada a cabo por diferentes autores (Travis y cols., 1999) (Ferrans y cols., 2000) (Zhang y cols., 2010).

Aparte de las lesiones descritas, en el pulmón también pueden observarse otros hallazgos asociados, tales como hiperplasia neumocitaria micronodular multifocal, tumor de células claras pulmonar (sugar tumor) y granulomas no necrotizantes (Sullivan, 1998) (Guinee y cols., 1995) (Flieder y cols., 1997). Igualmente y de forma asociada extrapulmonar, las pacientes con LAM pueden presentar también AML y linfangiomas abdominales.

## 1.6. PREVALENCIA

Como se comentó anteriormente, la LAM está encuadrada dentro del catálogo de enfermedades raras con una prevalencia muy baja. La prevalencia e incidencia de la LAM es desconocida y, probablemente está subestimada debido a su latencia clínica y a la ausencia de tests específicos para su diagnóstico (Hohman y cols., 2008). Esta prevalencia se estima en un caso por millón de habitantes para la S-LAM (Moss y cols., 2001) (Franz y cols., 2001) y sería más frecuente en la TSC-LAM, en la que hasta el 40% de las mujeres con TSC podrían tener lesiones de LAM (Costello y cols., 2000) (Moss y cols., 2001) (Franz y cols., 2001).

Un hecho interesante, derivado de las alteraciones genéticas descritas anteriormente, es que la TSC-LAM debería ser entre 5 y 10 veces más frecuente que la forma esporádica. Este dato, que no se confirma en los distintos registros, podría deberse a que la forma asociada a TSC sea más leve o que las otras comorbilidades asociadas pusieran en un segundo plano clínico la afectación pulmonar (Ryu y cols., 2006) (McCormack, 2008).

En nuestro país se ha estimado que la prevalencia puede estar entre uno y dos pacientes por millón de habitantes (Román y cols., 2000).

La enfermedad suele manifestarse en mujeres en edad fértil con una media de aparición alrededor de los 35 años (Taylor y cols., 1990) (Kitaichi y cols., 1995) (Chu y cols., 1999) (Oh y cols., 1999) (Urban y cols., 1999) (Johnson y cols., 2000) (Ryu y cols., 2006). Sin embargo, también se han descrito casos en mujeres postmenopáusicas (Urban y cols., 1999) (Ryu y cols., 2006), si bien algunas estaban recibiendo tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos y derivados (Johnson y cols., 2000). Otros casos han sido diagnosticados en adolescentes y en varones con TSC, pero estas observaciones son excepcionales (Aubry y cols., 2000) (Kim y cols., 2003), (Miyake y cols., 2005).

Un hecho actualmente controvertido es la posibilidad de que exista la LAM en un varón sin TSC como publicaron Schiavina y cols. (Schiavina y cols., 2007), si bien esta observación ha sido cuestionada posteriormente (McCormack y cols., 2007) (Sandrini y cols., 2008). En la aportación de Schiavina y cols. describen el caso de un varón con clínica y alteraciones radiológicas típicas de LAM que tras ser sometido a biopsia pulmonar fue diagnosticado de LAM. La biopsia mostraba positividad para HMB-45 y para RE y RPg. No se encontraron signos sugestivos de TSC ni mutaciones en los genes TSC1 y TSC2. Este último hallazgo es una de las críticas fundamentales aunque como reconoce el propio autor, se está estudiando un subgrupo de pacientes que no presentan mutaciones en los genes TSC. En estos, se deben producir alteraciones a otros niveles, posiblemente afectando directamente a la Akt, mTOR o S6K. Además, en referencia a su contenido, se ha cuestionado la metodología de la obtención de la biopsia pulmonar y la profundidad del examen clínico efectuado para descartar con seguridad el TSC.

## **1.7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

### **1.7.1. Manifestaciones pulmonares**

En la S-LAM la sintomatología derivada de la afectación pulmonar es la predominante. Los síntomas de inicio suelen ser disnea, aparición de neumotórax o quilotórax y, más raramente, una hemorragia intraabdominal. Los síntomas respiratorios más frecuentes son la disnea progresiva, inicialmente a grandes esfuerzos, el dolor torácico consecuencia del neumotórax espontáneo y la tos, siendo más rara la aparición de hemoptisis o quiloptisis (Kitaichi y cols., 1995) (Urban y cols., 1999) (Chu y cols., 1999) (Johnson y cols., 2000) (Abbott y cols., 2005) (Ryu y cols., 2006) (Antón y cols., 2009).

La disnea de esfuerzo es referida por la mayoría de los pacientes y es el resultado de la obstrucción al flujo aéreo y de la sustitución del parénquima pulmonar por los quistes. Su establecimiento es lento y progresivo, y desde el



inicio de la disnea hasta el establecimiento del diagnóstico suelen pasar cinco o seis años (Taveira-DaSilva y cols., 2004).

La patología pleural es una complicación habitual en la LAM y contribuye sustancialmente a la morbilidad asociada a esta enfermedad (Almoosa y cols., 2006). En cuanto al neumotórax, se manifiesta como dolor torácico agudo acompañado de disnea. El primer neumotórax es a menudo el suceso centinela que orienta al diagnóstico de LAM en una gran proporción de pacientes. Su incidencia varía entre el 39 y 81%, según distintos autores (Taylor y cols., 1990) (Wahedna y cols., 1994) (Kitaichi y cols., 1995) (Oh y cols., 1999) (Chu y cols., 1999) (Urban y cols., 1999) (Antón y cols., 2009) siendo muy característico de la LAM la recidiva del neumotórax, con una incidencia entre el 61 y 81% (Taylor y cols., 1990) (Urban y cols., 1999). En un amplio estudio realizado recientemente por la LAM Foundation (Young y cols., 2006), el 82% de 193 pacientes encuestados habían padecido al menos un episodio de neumotórax y 140 (71%) padecieron una recidiva. El 71% padecieron recidiva homolateral y el 74% contralateral, siendo el número de episodios por paciente de 2,4 antes del diagnóstico. En cuanto a su tratamiento, una actitud conservadora como el reposo o el drenaje endotorácico condiciona una tasa de recidiva el 66%, por lo que se aconseja una actitud intervencionista, aunque la pleurodesis con talco o la pleurectomía conllevan asimismo una tasa de recidiva del 27 y 32%, respectivamente (Almoosa y cols., 2006). Se desconoce la causa de estos pobres resultados terapéuticos en comparación con los obtenidos en el neumotórax secundario a otras patologías pulmonares. Es posible que la gran profusión de *blebs* en la superficie pulmonar limiten la aposición de la pleura visceral con la parietal, con lo que la fusión pleural conseguida sea incompleta o defectuosa (Almoosa y cols., 2006).

El quilotórax presenta una incidencia que varía entre el 7 y el 31%, (Taylor y cols., 1990) (Kitaichi y cols., 1995) (Oh y cols., 1999) (Chu y cols., 1999) (Johnson y cols., 2000) (Ryu y cols., 2006). Clínicamente se presenta como disnea progresiva acompañada de dolor torácico y tos no productiva. Se produce por varios mecanismos siendo, el más importante la obstrucción o rotura del conducto torácico. También puede ocurrir por fuga desde los

linfáticos pleurales o por flujo transdiafragmático de una ascitis quilosa (Almoosa y cols., 2006). Su manejo es difícil porque suele recidivar si el tratamiento ha consistido sólo en el drenaje endotorácico (Johnson, 2006) (Ryu y cols., 2006). Además, produce un déficit nutricional y un cierto grado de inmunodepresión por lo que es necesario monitorizar el peso de la paciente, hemograma, electrolitos, prealbúmina y albúmina sérica y proteínas totales de la paciente (Valentine y cols., 1992). Las medidas encaminadas a disminuir la producción de quilo consisten en el uso de ácidos grasos de cadena ligera en la dieta (Ramos y cols., 1986) o el tratamiento con octreótido (Kalomenidis, 2006). Sin embargo, la recidiva es la norma por lo que el tratamiento deberá consistir finalmente en una pleurodesis o una pleurectomía, dejando para los casos más graves la ligadura del conducto torácico (Johnson, 2006).

Otros síntomas respiratorios como la hemoptisis y la quiloptisis ocurren en un bajo número de pacientes. Su aparición es debida a la obstrucción por parte de las células LAM de los capilares sanguíneos y linfáticos.

En las pacientes sometidas a TP, lógicamente, se refiere que la disnea fue el síntomas más frecuente, entre 82 y 93%, seguida de historia previa de neumotórax, 37,7 y 79%, tos, 30 y 41%, dolor torácico, 8 y 25%, historia de quilotórax, 7,1 y 22% y hemoptisis, 14,3 y 16% (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

### **1.7.2. Manifestaciones extrapulmonares**

Las manifestaciones extrapulmonares más frecuentes consisten en linfadenopatías, linfangioleiomiomas, colecciones abdominales quilosas y AML. Aunque es excepcional, la LAM puede iniciarse con dolor abdominal, e incluso con un cuadro de abdomen agudo (Lu y cols., 2003) (Wong y cols., 2003).

El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos abdominales suele afectar al territorio retroperitoneal, retrocrual o pélvico. Se diagnostica por TAC

en casi un tercio de pacientes, pero por si solos no causan sintomatología alguna (Avila y cols., 2000).

Los linfangioleiomiomas son grandes masas quísticas que resultan de la obstrucción de los vasos linfáticos. Suceden con más frecuencia en el abdomen, retroperitoneo y pelvis, aunque también se han descrito en mediastino y cuello. La sintomatología que producen consiste en náuseas, distensión abdominal, edemas en miembros inferiores y alteraciones urinarias. Normalmente, estas manifestaciones empeoran durante el día, lo que se ha relacionado con el aumento del tamaño de los linfangiomas como resultado del acúmulo de líquido linfático en zonas inferiores del cuerpo por la bipedestación (Avila y cols., 2001).

La ascitis quilosa está presente en un 10% de los pacientes y acontece en estadios avanzados de la enfermedad (Avila y cols., 2000), estando relacionada con la obstrucción de linfáticos abdominales y con la presencia de quilotórax (Johnson y cols., 2000).

La alteración abdominal más frecuente es el AML de localización predominantemente renal. Afectan al 40% de las pacientes con S-LAM (Ryu y cols., 2006) y hasta el 80% en la TSC-LAM (Roach y cols., 1999) (Ryu y cols., 2006) (Crino y cols., 2006). Son tumores benignos compuestos por vasos sanguíneos displásicos, músculo liso y tejido adiposo dispuestos en patrón arquitectural variado. Cabe señalar que este tumor es la única lesión neoplásica conocida en la que los vasos intratumorales están formados por las propias células que contienen las mutaciones causales del proceso.

El diagnóstico se basa en la TAC debido a que la mayoría son tumores asintomáticos (Bernstein y cols., 1995) (Maziak y cols., 1996) (Avila y cols., 2000). Opcionalmente, pueden causar dolor en flancos, hidronefrosis, hematuria y pérdida de función renal.

En pacientes con S-LAM los AML suelen ser unilaterales, pequeños, solitarios y restringidos al riñón, mientras que en aquellos con TSC-LAM son

más grandes, bilaterales, múltiples, multiorgánicos (afectando bazo o hígado) y con mayor tendencia a la hemorragia (Avila y cols., 2007). Esta última complicación parece relacionada con la profusión de aneurismas dentro de la masa tumoral y el propio tamaño tumoral (Yamakado y cols., 2002). Así aquellos que superen los 4 cm parecen tener mayor predisposición al sangrado, por lo que se recomienda un tratamiento activo de los mismos. En el resto es suficiente con el seguimiento clínico. A pesar de la alta incidencia de AML, sobre todo en la TSC-LAM, el impacto sobre la función renal no parece ser importante ya que el estudio de la misma fue normal en el registro de la NHLBI (Ryu y cols., 2006), aunque existen casos de fracaso renal en pacientes con TSC-LAM (Neumann y cols., 1995).

También se han descrito otras alteraciones mucho menos frecuentes como quiluria o quilopericardio. También la incidencia de meningiomas parece ser mayor en pacientes con LAM, independientemente de su asociación con el TSC, con respecto a la población general (Moss y cols., 2001).

### **1.7.3. Condiciones especiales**

La aparición de la LAM en la mujer en edad fértil condiciona que estas pacientes puedan quedar embarazadas. La incidencia de embarazo en pacientes con LAM varía entre el 52,2 y el 75% según las distintas series (Wahedna y cols., 1994) (Urban y cols., 1999) (Johnson y cols., 2000) (Ryu y cols., 2006) (Maurer y cols., 2007).

Los síntomas iniciales de la enfermedad pueden aparecer durante la gestación. Urban y cols. describen que el 20% de las pacientes reclutadas en su serie fueron diagnosticadas durante un embarazo (Urban y cols., 1999), mientras que en la serie de Johnson y cols. la asociación de primeros síntomas de LAM y embarazo se dio sólo en el 8% (Johnson y cols., 2000). Además, el embarazo puede agravar la clínica de la LAM ya que puede favorecer la aparición de neumotórax y quilotórax (Johnson, 2006). La incidencia de un empeoramiento clínico en pacientes diagnosticadas previamente de LAM y que

se quedaron embarazadas varía entre el 4% (Johnson y cols., 2000) y el 21,7% (Ryu y cols., 2006).

Frente a esta situación, un número considerable de pacientes tienen un embarazo y un parto normales, la mayoría de ellas antes de que aparezcan los síntomas de LAM, así la incidencia varía entre el 94,5% (Johnson y cols., 2000) y el 69.9% (Ryu y cols., 2006).

La variabilidad en la tasa de abortos referida en la bibliografía es importante. Johnson y cols. encontraron una incidencia de un aborto entre 28 embarazos (Johnson y cols., 2000). Por el contrario, en la serie recogida por el NHLBI, el 31,7% de las gestaciones terminó en aborto, 16,7 % espontáneo y 15% terapéutico (Ryu y cols., 2006). Wahedna y cols. comunicaron una incidencia de abortos del 28,1%, no encontrado diferencias entre pacientes con LAM y grupo control (Wahedna y cols., 1994).

El embarazo también puede empeorar los AML produciendo un crecimiento tumoral mayor y aumentar las posibilidades de sangrado (Shah y cols., 1999) (Mascarenhas y cols., 2001).

Dado que estas pacientes pueden tener gestaciones normales, unido a la poca información útil sobre el verdadero efecto del embarazo sobre la LAM, aconseja que la decisión final sea adoptada de forma individualizada en cada caso (Johnson, 2006) (McCormack, 2008).

Otro aspecto cuestionado es la posibilidad de la ruptura de los quistes de la LAM cuando se realiza un viaje en avión debido a los cambios de presión. Hasta fechas recientes, este grupo de pacientes era advertido del riesgo que implicaba este medio de transporte, pero actualmente se ha demostrado que los vuelos son generalmente bien tolerados (Pollock-BarZiv y cols., 2007). Se pueden producir síntomas de ansiedad, dolor torácico, disnea, cianosis o hemoptisis en el 10-20% de los vuelos. Aunque se pueden producir episodios de neumotórax, estos son muy escasos y posiblemente previos al embarque y sólo aquellos pacientes con antecedentes previos de varios neumotórax deben

ser prevenidos de viajar en avión (McCormack, 2008). En un reciente trabajo, Taveira-DaSilva y cols. han comprobado en una serie de 281 pacientes diagnosticados de LAM, en los que se contabilizaron un total de 536 viajes por avión y 206 viajes por tren, una incidencia de 2,9% de nuevo neumotórax (1,1 por 100 viajes) cuando utilizaron el avión y de 1,3% (0,5 por 100 viajes) cuando utilizaron el tren, y concluyen que la presencia de un neumotórax asociado con un viaje aéreo debe ser relacionado con la alta incidencia de neumotórax en la LAM, más que con el hecho de viajar en avión (Taveira-DaSilva y cols., 2009).

## **1.8. DIAGNÓSTICO**

La edad media de las pacientes en el momento del diagnóstico se sitúa en torno a los 35 años en las múltiples series consultadas (Taylor y cols., 1990) (Kitaichi y cols., 1995) (Oh y cols., 1999) (Chu y cols., 1999) (Urban y cols., 1999) (Wahedna y cols., 1994) (Ryu y cols., 2006). Desde la aparición de los primeros síntomas al establecimiento del diagnóstico suele pasar entre un año y medio (Ryu y cols., 2006) o tres años (Urban y cols., 1999) y un promedio de 2,2 episodios de neumotórax (Almoosa y cols., 2006).

El diagnóstico de LAM requiere una TAC pulmonar de alta resolución (TACAR) que demuestre la presencia de quistes de pared fina y por otro lado, una biopsia positiva que incluya estudio inmunohistoquímico con HMB-45 o un contexto clínico compatible, como la presencia de TSC, confirmada clínicamente, angioliomatosis o quilotórax (Taveira-DaSilva y cols., 2006) (Johnson, 2006) (McCormack, 2008).

La exploración física suele ser normal pudiendo detectarse únicamente algunos ruidos torácicos anormales como sibilantes. A diferencia de otras enfermedades intersticiales pulmonares no suelen aparecer acropaquias.

En todos los pacientes se deben descartar estigmas relacionados con el TSC. Estos consisten en fibromas subungueales, nódulos de Pringle (angiofibromas de tamaño variable, de color amarillento, que aparecen

generalmente sobre la nariz, surco nasogeniano, mejillas y frente), convulsiones, retraso mental y del crecimiento (Gómez, 1991) (Roach y cols., 1999) (Crino y cols., 2006).

El estudio analítico sanguíneo y la radiografía de tórax no suelen mostrar hallazgos patológicos en los estadios iniciales. Posteriormente, en el estudio radiológico puede aparecer un patrón reticulonodular y bullas o quistes, así como signos de hiperinsuflación pulmonar. En fases más avanzadas de la enfermedad puede existir un patrón en panal de abeja similar al de otras enfermedades intersticiales pulmonares (Berger, 1980). En una revisión llevada a cabo por Abbott y cols. se objetivó en la Rx de tórax opacidades reticulares en un 66%, hiperinsuflación en el 53%, derrame pleural en el 44% y neumotórax en el 41% (Abbott y cols., 2005).

En los pacientes sometidos a TP los hallazgos radiológicos variaron según las series consultadas (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Benden y cols., 2009). La hiperinsuflación varió entre el 18 y 50%, la presencia de quistes y bullas entre el 41 y 52%, patrón reticular entre 14,3 y 36%, derrame pleural entre 7,1 y 16% y neumotórax entre 6 y 34%.

La TACAR es una de las pruebas diagnósticas más importantes (Taveira-DaSilva y cols., 2006) (McCormack, 2008) (Johnson y cols., 2010). Muestra múltiples quistes de pared fina diseminados de una manera homogénea por todos los campos pulmonares junto a zonas de parénquima conservado (Avila y cols., 2000) (Abbott y cols., 2005) (Steagall y cols., 2007). El tamaño de los quistes es pequeño, habitualmente entre 2 y 5 mm, aunque ocasionalmente pueden llegar a medir 30 mm. Se ha correlacionado el tamaño de los quistes con la posibilidad de neumotórax resultando que tamaños superiores a 5 mm asocian una mayor probabilidad (Steagall y cols., 2007). Otro hallazgo frecuente es la existencia de nódulos no calcificados pulmonares que oscilan entre los 2 y los 10 mm. Su distribución es aleatoria por todos los campos pulmonares.

En el estudio preTP la presencia de quistes es el hallazgo más frecuente, entre 89 y 100%, seguido de hiperinsuflación, 8 y 50%, derrame pleural, 7,1 y 16%, adenopatías hilio-mediastínicas, 2 y 14%, y neumotórax, 8 y 17,1%. Otros hallazgos como nódulos, 15%, o densidades en vidrio deslustrado, 13%, también han sido descritos en la TACAR (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Benden y cols., 2009).

Además, el estudio por TACAR permite el diagnóstico de otros procesos como el quilotórax, los linfangioleiomiomas o los AML. Estos últimos tienen una apariencia característica al mostrar una densidad mixta con zonas de hipoatenuación derivadas de su componente adiposo (Avila y cols., 2000).

En los pacientes sometidos a TP, el AML es la manifestación extrapulmonar más frecuente. Reynaud-Gaubert y cols. describen una incidencia de 35,5% de AML renal y 33,5% de AML abdominopélvico (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) y Benden y cols. de 33% de AML renal (Benden y cols., 2009). Boehler y cols. describen una incidencia menor, 17% de AML renal, del 3% de AML abdominal y del 3% de AML torácico, sin embargo, la afectación ganglionar fue mayor, 27%, con una localización predominantemente retroperitoneal (Boehler y cols., 1996).

Se han establecido una serie de diferencias radiológicas entre la S-LAM y la TSC-LAM. En la primera es más frecuente la afectación linfática: dilatación del conducto torácico, derrame pleural quiloso, ascitis y presencia de linfangioleiomiomas. Igualmente, la afectación pulmonar es mayor en la S-LAM. La presencia de nódulos pulmonares no calcificados y los AML, tanto renales como hepáticos, son sin embargo más prevalentes en TSC-LAM (Avila y cols., 2007).

La terapia hormonal antiestrogénica a que suelen estar sometidas estas pacientes, junto a la insuficiencia respiratoria en las fases avanzadas de la enfermedad, puede tener un efecto adverso en la densidad mineral ósea (BMD). En el registro americano el 20,9% de las pacientes presentaban osteoporosis (Ryu y cols., 2006). Taveira Dasilva y cols., en una serie de 211



pacientes, concluyeron que menos de un tercio presentaban un BMD dentro de la normalidad. La elevada frecuencia de un BMD anormal no estuvo relacionada con una pérdida de peso ya que la media del IMC fue de 26,9 kg/m<sup>2</sup>. Los factores que condicionaron esta pérdida de BMD fueron la deficiencia estrogénica y la severidad de la enfermedad pulmonar, evidenciada por un descenso del volumen espiratorio en el primer segundo (FEV1) así como de la difusión de monóxido de carbono (DLCO). El tratamiento con progesterona no estuvo asociado con pérdida de BMD y, contrariamente, el tratamiento con bifosfonatos tuvo un efecto beneficioso. Finalmente en 11 pacientes que fueron trasplantadas, el TP se asoció con un aumento en la pérdida de BMD (Taveira-DaSilva y cols., 2005).

La espirometría suele mostrar un patrón obstructivo en más de la mitad de los pacientes, de los cuales el 25% tienen un test broncodilatador positivo, y un descenso de la DLCO (Taveira-DaSilva y cols., 2001) (Taveira-DaSilva y cols., 2003) (Ryu y cols., 2006). El resto pueden tener un patrón mixto o mínimas alteraciones. La capacidad pulmonar total, el volumen residual y la relación entre ambos suele estar aumentada como expresión de la hiperinsuflación pulmonar y del atrapamiento aéreo, respectivamente. En pacientes con derrame pleural o que ha sido sometidos a una pleurodesis pueden presentar un patrón restrictivo (Taveira-DaSilva y cols., 2003).

También en los estudios preTP, el deterioro de la valoración funcional respiratoria es mayor. La incidencia de patrón obstructivo, restrictivo y mixto fue del 81,2%, 9,4% y 9,4%, respectivamente, en la serie recogida por Boehler y cols. (Boehler y cols., 1996). Reynaud-Gaubert y cols. describen en su serie un patrón ventilatorio obstructivo en un 66,6%, con una media de FEV1 del 26,4% y un patrón ventilatorio mixto en un 33,6%, con una media de FEV1 del 19,7%, una capacidad vital forzada (FVC) del 38,8% y un cociente FEV1/FCV del 47,4% (Reynaud-Gaubert y cols., 2008).

Desde una perspectiva general, en la LAM el descenso de DLCO es otro de los datos más frecuentes en la valoración funcional respiratoria. En un reciente estudio la media de los valores obtenidos fue del 67,6 ± 1,61

ml/min/mmHg (Ryu y cols., 2006). Así mismo, el descenso promedio anual se ha estimado en 0,69 ml/min/mmHg por año (Taveira-DaSilva y cols., 2004).

Al igual que sucede con respecto a la espirometría en la valoración preTP, el descenso de la DLCO fue observado en el 100% de los pacientes valorados en algunas series, siendo la media del porcentaje predicho de la DLCO/VA del 25%, aproximadamente (Boehler y cols., 1996) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008).

Si bien un número considerable de pacientes muestra unos parámetros gasométricos cercanos a la normalidad, sobre todo en la fase temprana de la enfermedad, la hipoxemia arterial es frecuente en la LAM (Taylor y cols., 1990) (Kitaichi y cols., 1995) (Ryu y cols., 2006). En los estadios avanzados de la enfermedad, por ejemplo en los pacientes en estudio preTP, la incidencia de hipoxemia arterial es elevada, oscilando entre el 96 y 100%, con una media de presión parcial de oxígeno (paO<sub>2</sub>) entre el 42,6 y 56 mmHg, siendo más variable la incidencia de hipercapnia, variando entre el 12 - 47,6% (Boehler y cols., 1996) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008).

La tolerancia al ejercicio medida en las pruebas de esfuerzo es menor. Se debe a un consumo de oxígeno menor, umbral anaeróbico más bajo, respuesta ventilatoria excesiva y anormal, con alta frecuencia respiratoria, ventilación minuto excesiva y reducción de la reserva respiratoria. También contribuye el volumen del espacio muerto tanto en reposo como en esfuerzo, que es mayor de lo normal (Crausman y cols., 1996). En el estudio preTP, Reynaud-Gaubert y cols. objetivan una alteración del test de 6 minutos marcha (T6MM) en el 100% de los estudios realizados con una media de distancia recorrida de 214 m (Reynaud-Gaubert y cols., 2008), similar a la comunicada por Benden y cols. (Benden y cols., 2009).

La LAM está incluida en el catálogo de enfermedades pulmonares que pueden producir HTP (Simonneau y cols., 2009). Sin embargo, sólo existe alguna comunicación, que podríamos calificar de anecdótica, de HTP severa en pacientes con S-LAM (MacEachern y cols., 2004) (Kawahara y cols., 1989) o

dudosa TSC-LAM (Wagener y cols., 1989), probablemente, porque la HTP asociada sea subclínica u otros síntomas la enmascaren, como sucede en la FQ (Vizza y cols., 2001). Recientemente, Taveira-DaSilva y cols. han comunicado una incidencia del 8,4% de HTP en la LAM, por lo que recomiendan la necesidad de realización de pruebas específicas que determinen la posible existencia de una HTP en todos estos pacientes (Taveira-DaSilva y cols., 2007). Reynaud-Gaubert y cols. han comprobado que, aproximadamente, a la mitad de los pacientes reclutados en su estudio se les realizó un cateterismo cardiaco derecho en la valoración preTP, objetivándose HTP en el 45% de los pacientes estudiados (Reynaud-Gaubert y cols., 2008).

Otra piedra angular del diagnóstico es la biopsia y posterior estudio anatomopatológico (Taveira-DaSilva y cols., 2006) (McCormack, 2008) (Johnson y cols., 2010). Puede obtenerse del parénquima pulmonar o de algún ganglio linfático afectado. El hallazgo de células LAM confirma y ratifica el diagnóstico. No es infrecuente sin embargo, que se biopsie una masa retroperitoneal sospechosa de linfoma o de cáncer de ovario en las que se demuestra la presencia de células LAM. En los pacientes sometidos a TP, el diagnóstico morfológico preTP de LAM fue establecido entre un 69 y 100% de las series consultadas. La biopsia fue obtenida mediante cirugía entre el 69 y 78,5%, mediante biopsia transbronquial, 11,4 y 21,4% y mediante videotoracoscopia en un 18% (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

Kitaichi y cols. han demostrado que los pacientes que, histológicamente, presentan un predominio de lesiones quísticas, tienen un pronóstico peor que aquellos donde predominan lesiones de proliferación de células musculares inmaduras (Kitaichi y cols., 1995), aspecto ratificado en otros estudios y así, se han establecido unos grados histológicos de gravedad (LHS) en función de la extensión de la afectación parenquimatosa con implicaciones pronósticas (Matsui y cols., 2001). Se determina de manera semiquantitativa el porcentaje de parénquima afectado por las lesiones quísticas o por la infiltración de células LAM. En el grado 1 la afectación sería menor del 25%, grado 2 del 25 al 50% y

grado 3 superior al 50%. Igualmente, comprobaron que el grado de depósito de hemosiderina se correlacionaba significativamente con el LHS de una manera positiva.

La utilidad de nuevas herramientas diagnósticas como la tomografía de emisión de positrones con glucosa marcada (PET-FDG) ha sido evaluada recientemente (Young y cols., 2009). No se ha demostrado eficaz en la valoración de la gravedad de la afectación, ya que tanto las lesiones de LAM como los AML no han mostrado una captación patológica, que puede ayudar a diferenciarlos de otros procesos como las neoplasias con las que se debe establecer el diagnóstico diferencial, sobre todo ante la presencia de masas renales de naturaleza desconocida.

En resumen, los hallazgos que suelen conducir al diagnóstico de la LAM es la presencia de un neumotórax en una mujer joven, sobre todo si es recurrente, con disnea de esfuerzo progresiva o hemoptisis. En otras ocasiones será el hallazgo de un enfisema pulmonar en una mujer joven con mínima exposición al tabaco y que presenta un patrón obstructivo espirométrico y un patrón intersticial radiológico. En este sentido, un programa de diagnóstico precoz de LAM mediante TACAR en pacientes jóvenes, no fumadoras, que presentan un neumotórax espontáneo presentaría una relación costo-efectivo favorable (Hagaman y cols., 2010).

## **1.9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Dejando al margen la diferencia entre LAM y TSC apuntada con anterioridad (Gómez, 1991) (Roach y cols., 1999) (Crino y cols., 2006), las dos enfermedades principales a descartar son el enfisema pulmonar y la histiocitosis de células de Langerhans (HCL). Para ello la historia tabáquica y la forma de los quistes es de gran utilidad.

En el caso del enfisema pulmonar las formaciones quísticas no tienen paredes que los delimiten de manera patente como en la LAM y existirá una

cierta exposición al humo del tabaco. Por otro lado, los quistes de la HCL tienen una pared engrosada, afectan a campos medios y superiores y su morfología es irregular (Koyama y cols., 2003).

Otras enfermedades que pueden simular una LAM son, el síndrome de Sjögren (Jeong y cols., 2004), la bronquiolitis folicular, la neumonitis intersticial linfocítica (Johkoh y cols., 1999), la neumonitis por hipersensibilidad (Silva y cols., 2007), la amiloidosis, la enfermedad por depósito de cadenas ligeras (Colombat y cols., 2006), la displasia broncopulmonar, el sarcoma de células endometriales metastático (Aubry y cols., 2002), el leiomioma de bajo grado y el raro síndrome de Birt-Hogg-Dubé (Ayo y cols., 2007).

La linfangiomatosis también puede ser confundida con la LAM. Esta rara enfermedad asocia infiltración de los ganglios linfáticos torácicos y abdominales por células de músculo liso. Asocia linfadenopatías, linfangiomas, colecciones líquidas quillosas y afectación ósea variable (enfermedad de Gorham) (Faul y cols., 2000) (Tazelaar y cols., 1993).

## **1.10. PRONÓSTICO**

El curso de la enfermedad es ampliamente variable y no se conocen factores pronósticos relevantes (Taveira-DaSilva y cols., 2006) (Johnson, 2006) (McCormack, 2008) (Ryu y cols., 2006). Por lo general, los pacientes suelen desarrollar una obstrucción al flujo aéreo de manera progresiva, que en algunos casos puede conducir al fallecimiento. Gran parte de esta variabilidad durante el curso de la enfermedad probablemente puede explicarse por el polimorfismo de los genes implicados (Johnson, 2006).

La mortalidad a los 10 años es del 10-20% desde el establecimiento de los síntomas (Urban y cols., 1999) (Johnson y cols., 2004) y del 30% desde la realización de una biopsia (Matsui y cols., 2001) aunque las cifras oscilan ampliamente de una serie a otra. Ejemplos de esta variabilidad son casos

diagnosticados en octogenarias (Ho y cols., 2006) o cursos de la enfermedad superiores a 30 años (Moses y cols., 2006).

El deterioro del intercambio gaseoso es el factor más importante que agrava el pronóstico. El promedio de pérdida de FEV1 es de 120 ml por año, aunque varía según las series consultadas (Johnson y cols., 1999) (Lazor y cols., 2000) (Taveira-DaSilva y cols., 2004). Los pacientes con test broncodilatador positivo presentan un descenso más rápido en el FEV1, aunque se desconoce la causa (Taveira-DaSilva y cols., 2001). El descenso de la DLCO también tiene una buena correlación con los grados histológicos de gravedad, uno de los predictores de tiempo al trasplante y del fallecimiento (Taveira-DaSilva y cols., 2003). Este deterioro es, lógicamente, mayor ante la concurrencia de complicaciones frecuentes como el neumotórax o el quilotórax.

Parece que la presentación inicial con neumotórax sucede en mujeres más jóvenes y asocia un mejor pronóstico con supervivencias a los 10 años del 89%. Por el contrario, cuando el síntoma inicial es la disnea la supervivencia es menor, alrededor del 47% (Hayashida y cols., 2007). Estas cifras no se han confirmado en otros estudios en los cuales la supervivencia es independiente del neumotórax (Steagall y cols., 2007).

La TACAR cuantificada mide la cantidad de parénquima afectado por los quistes y se correlaciona significativamente con el deterioro funcional respiratorio (Crausman y cols., 1996).

Como se ha comentado con anterioridad, Matsui y cols. han establecido unos grados histológicos de gravedad (LHS) en función de la extensión de la afectación parenquimatosa con implicaciones pronósticas. Estos grados histológicos han mostrado una supervivencia diferente. La supervivencia a los 5 y 10 años fue del 100% y 100% para LHS-1 respectivamente, 81% y 74% para LHS-2 y 62% y 52% para LHS-3, comprobándose además que un elevado depósito de hemosiderina era un factor de mal pronóstico (Matsui y cols., 2001).

## 1.11. TRATAMIENTO

No existe en la actualidad ningún tratamiento que sea curativo de esta patología. Son varias las estrategias terapéuticas ensayadas tanto médicas como quirúrgicas.

El hecho de que esta enfermedad pueda tener relación con los estrógenos ha dado lugar a una serie de terapias antiestrogénicas. Así, en 1974, Silverstein y cols. comunicaron que parte del tratamiento de una paciente con LAM consistió en una ablación ovárica (Silverstein y cols., 1974). Posteriormente, McCarty y cols. utilizaron progesterona para tratar una paciente con LAM obteniendo buenos resultados (McCarty y cols., 1980).

El tratamiento con progesterona de la LAM, vigente en la actualidad, se basa en gran parte en estas experiencias y en otras de similares características (Sieker y cols., 1987). Otras alternativas en este sentido incluyen el uso de agonistas liberadores de gonadotropinas (de la Fuente y cols., 1993) (Rossi y cols., 1991) o el tratamiento con tamoxifeno (Tomasian y cols., 1982) (Eliasson y cols., 1989).

Estas estrategias terapéuticas sin embargo, han sido cuestionadas en los últimos años. Por un lado se critica que estén basadas en pequeñas series de casos, fundamentalmente series retrospectivas e incluso en un solo caso clínico y que no se hayan realizado ensayos clínicos específicos (McCormack, 2008). Además no es infrecuente la presentación de efectos secundarios relacionados con la toma de estos medicamentos como retención hídrica, hinchazón, náuseas, que pueden incluso motivar su suspensión (Johnson, 2006). Recientemente, se ha comunicado una posible relación del tratamiento con progesterona con una mayor incidencia de meningiomas en estas pacientes (Moss y cols., 2001). Por otro lado su eficacia ha sido cuestionada y así, un análisis retrospectivo ha demostrado que el tratamiento con progesterona no frenaba el descenso del FEV1 y de hecho parecía acelerar la caída de la DLCO cuando se comparaba con pacientes no tratadas (Johnson y

cols., 1999). Esta tendencia, sin embargo, no ha sido confirmada en otros trabajos (Taveira-DaSilva y cols., 2004).

La utilización de progesterona en el tratamiento de la LAM varía entre el 37,5% y el 80,4% de las pacientes según distintas series (Urban y cols., 1999) (Johnson y cols., 2002) (Ryu y cols., 2006) (Antón y cols., 2009). La utilización de otros antiestrogénicos que incluyen tamoxifeno o agonistas de la secreción de gonadotropina varían entre el 18 y el 38,5% (Urban y cols., 1999) (Johnson y cols., 2002) (Antón y cols., 2009). En las series de pacientes sometidas a TP, el número de pacientes tratadas con progesterona fue mayor, entre el 79,4 y 85,7%. Otras terapias antiestrogénicas se utilizaron entre un 26,4 y 28,6% (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004).

La incidencia de ooforectomía en pacientes con LAM está comprendida entre el 8,7 y 18% (Urban y cols., 1999) (Johnson y cols., 2002) (Antón y cols., 2009), que en el caso de pacientes sometidas posteriormente a TP varió entre el 14,7% en la serie de Boehler y cols. (Boehler y cols., 1996) y el 50% comunicado por Pechet y cols. (Pechet y cols., 2004). Sin embargo, no hay evidencia que este tratamiento consiga frenar la progresión de la LAM, por lo que este abordaje terapéutico, más agresivo, está cuestionado y menos indicado de lo que estuvo hace unos años (Taylor y cols., 1990).

El interferón alfa se ha probado en un número de casos. Los resultados no han sido los esperados dada la ausencia de beneficios destacables y los efectos secundarios asociados (Klein y cols., 1992).

Recientemente, y derivado del conocimiento de la patogenia en la que el mTOR es una pieza fundamental, se están ensayando agentes inhibidores de este compuesto en el tratamiento de la LAM y del TSC (Bissler y cols., 2008) (Paul y cols., 2008) (Egan y cols., 2008). Son varios los ensayos que incluyen sirolimus o everolimus como agente terapéutico valorando distintos aspectos de la LAM, tanto funcionales como relacionados con los AML. Los resultados preliminares son esperanzadores y ya se están publicando algunos trabajos en los que el tratamiento con sirolimus puede estabilizar la función pulmonar,



reducir los niveles sanguíneos de VEGF-D, reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida, aunque es necesario realizar más ensayos que confirmen estos primeros resultados (McCormack y cols., 2011).

Otras drogas actualmente en estudio y con potencial terapéutico para la LAM son: los inhibidores de la Rheb (inhibidores de la farnesiltransferasa, estatinas), antagonistas selectivos de estrógenos (fispemifene), inhibidores de la tirosinquinasa (imatinib, mesilate), inhibidores de las MMPs (doxiciclina), inhibidores de la angiogénesis (bevacizumab) e inhibidores de la linfangiogénesis (anticuerpo anti-VEGF-D) (McCormack, 2008).

Aunque se aconseja utilizar tratamiento con broncodilatadores en pacientes con un test broncodilatador positivo, el efecto obtenido ha sido escaso (McCormack, 2008), si bien su uso está en torno al 45% de los pacientes (Antón y cols., 2009) (Johnson y cols., 2000). En pacientes sometidos a TP, el 47% fueron tratados con broncodilatadores previos al TP (Boehler y cols., 1996).

No hay evidencia de que el uso de corticoides inhalados o por vía sistémica aporte ningún beneficio en la LAM (Taveira-DaSilva y cols., 2006), sin embargo, su uso está en torno al 45% en pacientes que posteriormente fueron sometidas a TP (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004).

En las fases avanzadas de la enfermedad es necesaria la administración de oxígeno. En el registro del NHLBI, el 33,2% de las pacientes con S-LAM precisaron de oxígeno suplementario (Ryu y cols., 2006). En el registro español, el 25% precisaban de oxigenoterapia (Antón y cols., 2009). Lógicamente, en las pacientes en estudio preTP la necesidad fue mayor, del 93,3% en la experiencia francesa (Reynaud-Gaubert y cols., 2008).

En cuanto a la morbilidad asociada a la LAM, el manejo de la patología pleural ya ha sido tratado con anterioridad. Por lo que respecta a los AML, el tratamiento está indicado cuando el tamaño sea mayor a 4 cm debido a un mayor riesgo de sangrado (Yamakado y cols., 2002). Existen varias

modalidades terapéuticas aceptadas: embolización selectiva, enucleación, radioablación, electrocauterio, nefrectomía parcial o nefrectomía total. Siempre es preferible intentar aquella opción que conserve la mayor cantidad de parénquima renal (Kennelly y cols., 1994), (Yip y cols., 2000).

## **1.12. LAM Y TRASPLANTE PULMONAR**

Desde su aparición a inicios de los años ochenta, el TP se ha venido consolidando como una opción terapéutica para pacientes seleccionados en situación de insuficiencia respiratoria crónica avanzada. La supervivencia global de los pacientes sometidos a un TP, según el registro de la Internacional Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), son del 79% al primer año, del 63% al tercero y del 52% a los cinco años (Christie y cols., 2010).

Como ya se ha mencionado, y aunque el curso evolutivo de la LAM es ampliamente variable, la enfermedad evoluciona progresivamente hacia la insuficiencia respiratoria, lo que determina el fallecimiento de algunas pacientes. El TP puede ser, por tanto, una buena alternativa para estos pacientes, debiendo cumplir una serie de criterios internacionalmente aceptados para la realización de un TP (Orens y cols., 2006).

Para que un paciente sea incluido en lista de espera para ser trasplantado debe de reunir los siguientes criterios (Orens y cols., 2006).

### **Criterios generales:**

- Edad menor de 65 años.
- Enfermedad pulmonar avanzada (clase funcional III-IV/IV).
- Esperanza de vida inferior a dos años.
- Ausencia de mejoría tras un tratamiento médico correcto.
- Gran limitación física.
- Capaz de rehabilitación y deambulación.

- Buen estado de nutrición (índice de masa corporal, [IMC] entre 17 y 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Ausencia de otra enfermedad (valorar trasplante combinado).
- Cumplimiento del tratamiento antes y después del trasplante.
- Comprensión de la enfermedad.
- Conocimiento del riesgo del trasplante.
- Conformidad para la realización de las exploraciones necesarias antes y después del trasplante.
- Psicológicamente estable.
- Fuerte apoyo familiar.
- Adecuada cobertura para el procedimiento.

Además de estos criterios generales, la ISHLT ha añadido unos criterios especiales según la patología a trasplantar y cual es el momento adecuado para iniciar el estudio de valoración preTP (Orens y cols., 2006). En cuanto a la LAM, estos son:

**Criterios especiales:**

- Deterioro funcional respiratorio severo y de la capacidad al ejercicio, según el consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub> max) < 50% del predicho.
- Hipoxemia de reposo.

Existen, igualmente, contraindicaciones absolutas y relativas para llevar a cabo un TP (Orens y cols., 2006).

**Contraindicaciones absolutas:**

- Antecedentes de procesos neoplásicos malignos en los últimos 2 años, excepto carcinoma escamo o basocelular cutáneos. En general, es prudente un intervalo de 5 años libre de enfermedad. El papel del TP es controvertido en el carcinoma bronquioloalveolar extendido.

- Daño irreversible de algún órgano vital (cerebro, riñón, hígado, corazón). Enfermedad coronaria no revascularizable o asociada con disfunción del ventrículo izquierdo (posibilidad de trasplante combinado).
- Infección crónica extrapulmonar no curable. Hepatitis activa crónica por virus de la hepatitis B (VHB) ó por virus de la hepatitis C (VHC). Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Deformidades torácicas o de la columna vertebral significativas.
- No adherencia terapéutica documentada.
- Patología psiquiátrica grave asociada con incapacidad para cooperar o cumplir con el tratamiento.
- Ausencia de apoyo socio-familiar adecuado.
- Adicciones activas en los últimos 6 meses (tabaco, alcohol, drogas).

**Contraindicaciones relativas:**

- Edad > 65 años.
- Situación clínica crítica o inestable (shock, ventilación mecánica, membrana de oxigenación extracorpórea).
- Estado funcional severamente limitado con pobre potencial rehabilitador.
- Colonización por bacterias, hongos o micobacterias multiresistentes o de elevada agresividad.
- IMC >30 kg/m<sup>2</sup>
- Osteoporosis severa o sintomática.
- Ventilación mecánica, salvo en casos seleccionados de trasplante urgente.
- Otras comorbilidades médicas como la diabetes, la hipertensión arterial, la enfermedad ulcerosa péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico deben ser tratadas previamente al trasplante.
- Los pacientes con enfermedad coronaria deben ser sometidos a angioplastia percutánea preTP o a revascularización quirúrgica concurrente con el procedimiento.

Del mismo modo que están establecidas las condiciones en las cuales debe estar un paciente candidato a TP, así como los requerimientos en la función pulmonar de los mismos, también se han establecido criterios de selección de potenciales donantes pulmonares (Orens y cols., 2003). La Organización Nacional de Trasplantes (ONT) ha publicado recientemente un documento de consenso en el manejo del donante torácico y los criterios de selección del mismo (Organización Nacional de Trasplantes. 2008).

### **Criterios de selección del donante pulmonar:**

- Edad inferior a 60 años (puntualmente hasta 65 años).
- Radiografía (Rx) de tórax limpia. Ha de mantenerse normal hasta el último control preextracción. La presencia de alteraciones unilaterales no descarta la utilización del pulmón contralateral.
- $PaO_2 \geq 300$  mmHg con fracción inspiratoria de oxígeno ( $FiO_2$ ) de 1 y presión positiva al final de la espiración (PEEP) + 5 cm  $H_2O$  durante 5 minutos (>200-250 mmHg, en donante potencialmente recuperables)
- No antecedentes de consumo acumulado de tabaco > 20 años/paquete.
- Ausencia de traumatismo torácico (contuso o penetrante). En caso de traumatismo torácico unilateral se valorará el hemitórax contralateral.
- Ausencia de intervenciones quirúrgicas previas en el hemitórax del que se va a extraer el pulmón.
- Ausencia de broncoaspiración o de sepsis.
- Ausencia de secreciones purulentas en la broncoscopia.
- Tinción de Gram de esputo libre de bacterias o de hongos y número significativo de leucocitos (< 15 polimorfonucleares/campo [x400]).
- Ausencia de coagulación intravascular diseminada.

- No se estima un tiempo máximo de intubación, aunque es deseable que sea inferior a 48 ó 72 horas. Se valorará individualmente en conjunción con el resto de los criterios.

Siendo contraindicaciones absolutas para la donación pulmonar:

- Historia clínica de patología pulmonar crónica o aguda no recuperable
- Rx de tórax claramente patológica
- Historia de broncoaspiración o secreciones purulentas en la broncoscopia.

Sin embargo, la utilidad del TP en la LAM ha sido motivo de controversia por tres condiciones: la escasa incidencia de esta enfermedad, el carácter sistémico de la misma y el impacto que la propia enfermedad podría tener en la morbimortalidad perioperatoria.

El primer TP por LAM se realizó en 1983 (Estenne y cols., 1984), sin embargo, y debido a la rareza de la LAM, ha existido una limitada experiencia en cuanto a la utilidad de esta estrategia terapéutica. Según el registro de la ISHLT el 1,1% de todos los TP realizados lo son en pacientes diagnosticados de LAM (Christie y cols., 2010). Este hecho ha condicionado que hubiera que esperar algún tiempo para reunir series más o menos amplias que demostraran la utilidad o no del TP. Boehler y cols. comunicaron en 1996 los resultados de una serie de 34 pacientes trasplantados en 16 centros, con una supervivencia del 69% a un año y del 58% al segundo año (Boehler y cols., 1996). Publicaciones más recientes (Pechet y cols., 2004), (Reynaud-Gaubert y cols., 2008), algunas de las cuales recogen la experiencia de Estados Unidos (Kpodonu y cols., 2005) o de Europa (Benden y cols., 2009), aportan una supervivencia en torno al 80%, 75% y 65% al uno, tres y cinco años, respectivamente y concluyen que, aunque las complicaciones perioperatorias referidas a la LAM son frecuentes, el TP podría ser considerado una terapia válida en estos pacientes.

En nuestro país, de un total de 2.018 TP realizados entre 1990 y 2008, sólo 36 pacientes fueron trasplantados por LAM, dos de los cuales en el contexto de un TSC (Organización Nacional de Trasplantes. 2009).

La utilidad del TP en enfermedades sistémicas como la sarcoidosis, histiocitosis, esclerodermia, enfermedad injerto contra huésped, etc., han sido motivo de polémica ante la posibilidad de recidiva de la enfermedad que motivó el TP (Pigula y cols., 1997) (Dauriat y cols., 2006). Recurrencia en pacientes sometidos a TP por LAM también han sido publicados (Nine y cols., 1994) (O'Brien y cols., 1995) (Bittmann y cols., 2003) (Karbowniczek y cols., 2003) (Chen y cols., 2006). En la serie americana (Kpodonu y cols., 2005) se objetivaron tres casos de recidiva en la necropsia practicada a sendos pacientes que fallecieron a los 2, 22 y 30 meses postrasplante (postTP), por neumonía herpética en un caso y por aspergilosis diseminada en dos. En la serie francesa dos casos de recurrencia de LAM, 4,5%, fueron observados (Reynaud-Gaubert y cols., 2008). En la experiencia europea se han descrito cuatro casos: dos pacientes sometidos a trasplante unipulmonar que permanecen vivos tras 36 meses postTP y dos sometidos a TP bipulmonar (TBP), uno fallecido a los 44 meses postTP por insuficiencia respiratoria y otro vivo a los 110 meses postTP aunque con síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) confirmada histológicamente (Benden y cols., 2009). Estos hechos ponen de manifiesto que la recurrencia de la enfermedad ocurre en pacientes sometidas a TP por LAM. Por ello, es importante investigar la posibilidad de recidiva en el periodo postTP en pacientes con LAM y que el BOS no siempre es la causa del deterioro respiratorio en este periodo.

El tercer punto polémico es el impacto que la propia enfermedad podría tener en la morbimortalidad perioperatoria. La patología pleural, como se ha referido anteriormente, es una complicación habitual en la LAM y contribuye sustancialmente a la morbilidad asociada a esta enfermedad (Almoosa y cols., 2006). La existencia de adherencias pleurales debidas a la propia enfermedad o, más frecuentemente, por procedimientos pleurales previos empleados para tratar algún neumotórax o quilotórax pueden condicionar hemorragias perioperatorias. En este sentido, la existencia de antecedentes de cirugía

previa al TP varía entre el 42,8 y 88,6% según las series consultadas (Boehler y cols., 1996) (Collins y cols., 1999) (Urban y cols., 1999) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009). La incidencia de pleurectomía varió entre el 21 y el 42,9% y la pleurodeis entre el 18 y el 100%. Aproximadamente, en el 70% de los pacientes el diagnóstico se estableció mediante biopsia pulmonar a cielo abierto (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009) y en un 18% por videotoracoscopia (Benden y cols., 2009).

La hemorragia perioperatoria puede agravarse si es necesario utilizar circulación extracorporea (CEC) durante la realización del TP (Almoosa y cols., 2006), hecho nada infrecuente en el TP por LAM, sobre todo si es bipulmonar. Ciertamente, la utilización de CEC durante el TBP está reservada, casi exclusivamente, a pacientes sometidos a TP por HTP. En pacientes sometidos a TP por otras patologías pulmonares, como la fibrosis pulmonar o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la utilización de CEC oscila entre el 12% y el 28% (Gammie y cols., 1998) (Szeto y cols., 2002). Sin embargo, en otras patologías pulmonares quísticas como la FQ la necesidad de CEC es también elevada (Padilla y cols., 2005) (Pochettino y cols., 2007). Este hecho parece estar condicionado por la existencia de una HTP y se ha podido comprobar que es un factor que condiciona la mortalidad en lista de espera preTP, por lo que algunos autores consideran que estos enfermos deben ser trasplantados con carácter prioritario (Fraser y cols., 1999) (Vizza y cols., 2000). Es por ello que algunos autores insisten en que estos pacientes precisan de una valoración cardiológica minuciosa mediante ecocardiografía y ante la mínima anomalía practicar un cateterismo cardiaco derecho (Vizza y cols., 2001). La necesidad de CEC en el TBP por LAM es también elevada, entre el 67 y el 83,3% (Boehler y cols., 1996) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008), probablemente, también por la coexistencia de HTP.

En este sentido, el 40% de 22 grupos trasplantadores encuestados contraindican el TP ante la existencia de una pleurodesis bilateral (Chris Lyons, 2006). Por el contrario, otros grupos son partidarios del TP a pesar de una mayor posibilidad de hemotórax postoperatorio y de retorcotomías pero que



no parecen condicionar la mortalidad perioperatoria (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004), (Kpodonu y cols., 2005) (Almoosa y cols., 2006) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

La necesidad de utilización de hemoderivados, lógicamente, debe ser mayor en el TP por LAM con respecto a otras patologías pulmonares. Sin embargo, los autores antes citados no hacen referencia a este punto (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Kpodonu y cols., 2005) (Almoosa y cols., 2006) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009) y es escasa la información en cuanto al uso de hemoderivados en el TP. Cerón Navarro ha comprobado, en una serie de 107 pacientes sometidos a TP por EPOC, la necesidad de transfundir una media de 3,8 unidades de hematies y de 0,6 unidades de plasma (Cerón Navarro, 2010).

Otras complicaciones específicas relacionadas con la LAM son el neumotórax sobre el pulmón nativo en los procedimientos unipulmonares y el quilotórax postoperatorio. Complicaciones extrapulmonares referidas a la LAM, como el sangrado de un angioliipoma renal, son muy poco frecuentes (Boehler y cols., 1996) (Collins y cols., 1999) (Pechet y cols., 2004) (Kpodonu y cols., 2005) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

Las causas de morbimortalidad en estos pacientes tampoco son diferentes de las de otros trasplantados pulmonares (Trulock, 1999). La mortalidad perioperatoria (30 días postTP) oscila entre el 0-10%, siendo la causa más frecuente la disfunción primaria del injerto pulmonar (DPIP) y la sepsis (Pechet y cols., 2004) (Kpodonu y cols., 2005) (Benden y cols., 2009).

Desde una perspectiva general, la DPIP continua siendo una de las causas principales de mortalidad perioperatoria y precoz en el TP, siendo necesario para su diagnóstico la exclusión de otros procesos como el rechazo agudo, neumonía, fallo cardiaco o trombosis en la sutura venosa (Christie y cols., 2005). El mecanismo por el cual se desarrolla la DPIP no es del todo conocido, aunque la lesión por isquemia-reperfusión ha sido identificada como una de sus principales causas (Padilla y cols., 2004), (Lee y cols., 2010). Su

incidencia varía entre el 10% y el 25%, con una mortalidad perioperatoria del 50%. Igualmente, la DPIIP cada vez se relaciona más con la etiopatogenia del rechazo crónico en pacientes que sobreviven a esta grave complicación (Lee y cols., 2010). En cuanto a la LAM, la incidencia de DPIIP varía entre el 2% y el 17,7% (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008).

Otras complicaciones derivadas de la cirugía como la parálisis recurrential o frénica y las complicaciones de la anastomosis bronquial tienen una incidencia similar a la observada en pacientes sometidos a TP por otras patologías pulmonares (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

A pesar de los progresos logrados tras casi tres décadas de TP, las infecciones siguen siendo un factor importante de morbimortalidad. Si bien cualquier proceso infeccioso puede aparecer en cualquier momento del curso evolutivo de TP, tienen un predominio importante en los primeros seis meses. En esta fase el paciente es más vulnerable a los distintos agentes infecciosos por múltiples factores. Un segundo pico en la incidencia aparece en fase tardía, relacionado principalmente con el desarrollo de rechazo crónico (Fishman y cols., 1998).

La infección bacteriana, sobre todo a nivel respiratorio, es la más prevalente llegando a afectar entre el 50 y el 85% de los pacientes sometidos a un TP. El espectro de gérmenes implicados es muy diverso, siendo los más frecuentes el *Staphylococcus aureus* y diversas bacterias gramnegativas como *Pseudomonas spp* y *Acinetobacter spp* (Fishman y cols., 1998). Con respecto a la LAM, la incidencia de neumonía bacteriana varió entre el 42,8 y el 68,1% (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

La incidencia de las infecciones fúngicas es menor que las bacterianas, entre el 15 y 35%, pero condicionan una mortalidad que oscila entre el 40 y el 70%. De entre los trasplantados de órgano sólido, el de pulmón es el que tiene

una mayor incidencia de infección fúngica invasora. Es el único tipo en que la etiología más frecuente es *Aspergillus* spp., a diferencia del resto, en que típicamente este tipo de infecciones son debidas a *Candida* spp. (Gavaldá y cols., 2007). En los pacientes trasplantados por LAM la incidencia de infección por *Aspergillus fumigatus* osciló entre el 11,3 y el 21,4% (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

Entre el segundo y tercer mes postTP los virus comienzan a tener protagonismo. El citomegalovirus (CMV) constituye la segunda complicación más frecuente con una incidencia que oscila entre el 30 y 86% y con una mortalidad asociada comprendida entre el 2 y 12 %. Además, como otros virus inmunomoduladores, el CMV favorece las infecciones oportunistas por *Aspergillus*, *Nocardia* y otros gérmenes o el desarrollo de cuadros linfoproliferativos (Zamora, 2004) (Preiksaitis y cols., 2005). La infección por virus en la LAM está descrita entre el 32,3 y el 68% (Boehler y cols., 1996) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009) de las cuales, el CMV afecta entre el 14,2 y 34% de los pacientes trasplantados (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008).

Otras infecciones descritas en pacientes con TP por LAM tienen una incidencia menor, como es el caso de infección por *Pneumocystis jiroveci*, *Nocardia* o *Mycobacterium avium* (Boehler y cols., 1996).

La gran susceptibilidad del pulmón a las lesiones de isquemia-reperfusión, a la infección y a la constante exposición medioambiental, junto a la capacidad innata de la activación inmune, contribuye a que la incidencia de rechazo agudo sea la más elevada de todos los trasplantes de órgano sólido (Martinu y cols., 2009). Según el registro de la ISHLT, aproximadamente el 50% de los pacientes padecen al menos un episodio de rechazo agudo durante el primer año postTP (Trulock y cols., 2007). Pechet y cols. comunican que el 57% de los pacientes trasplantados padecieron algún episodio de rechazo agudo durante los tres primeros meses, 1,6 episodios/paciente, y el 71,4% durante el primer año, 2,6 episodios/paciente (Pechet y cols., 2004). En la serie francesa, el 40,9% de los pacientes trasplantados por LAM sufrieron algún

episodio de rechazo agudo (Reynaud-Gaubert y cols., 2008), incidencia sensiblemente menor a la recogida por Boehler y cols., 82,3%, con una media de 1,3 episodios por paciente (Boehler y cols., 1996).

El rechazo crónico, patológicamente determinado por una bronquiolitis obliterante (BO), se caracteriza por una progresiva e irreversible remodelación y fibrosis de la vía aérea de pequeño calibre. Clínicamente, la BO es diagnosticada como síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), caracterizado por un descenso en el flujo aéreo espiratorio en ausencia de otro proceso agudo como infección o rechazo agudo. La BO/BOS puede aparecer durante el primer año hasta varios años postTP y no tiene tratamiento (Estenne y cols., 2002). El 25% de los pacientes desarrollan un BOS a los 2,5 años postTP y el 50% a los 5,6 años (Christie y cols., 2010). Debido a su elevada incidencia y a la ausencia de tratamiento es, en buena medida, responsable de que la supervivencia a los cinco años de los pacientes trasplantados sea aproximadamente del 50%, siendo, si exceptuamos los resultados en el trasplante de intestino delgado, la peor en el trasplante de órgano sólido (Shilling y cols., 2009). Se han descrito tres patrones diferentes de evolución en función de la pendiente de caída del FEV1: un primer patrón de evolución rápida, con un descenso progresivo e irreversible del FEV1, un segundo con deterioro lento y progresivo, y un tercero que evoluciona de forma escalonada con fases de deterioro, seguidas de periodos más o menos largos de estabilización (McGriffing, 2002). Aproximadamente, un tercio de los pacientes trasplantados por LAM son diagnosticados de BOS (Boehler y cols., 1996), (Pechet y cols., 2004). Reynaud-Gaubert y cols. han comunicado, igualmente, una incidencia del 34% y una media de aparición de  $41,7 \pm 35,1$  meses (rango, 10,9 – 108) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008).

La morbilidad asociada al tratamiento inmunosupresor es muy amplia y en el TP la hipertensión arterial, la dislipemia, la insuficiencia renal y la diabetes mellitus son las más frecuentes (Christie y cols., 2010). En la bibliografía consultada con respecto al TP en la LAM sólo se hace referencia a las complicaciones renales del catálogo antes mencionado. Como ya hemos señalado, la presencia de AML renal es frecuente en pacientes con LAM y se

han descrito entre un 31 y 35% de complicaciones condicionadas a la presencia de AML, que han requerido de nefrectomía por hemorragia retroperitoneal (Collins y cols., 1999) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) o embolización arterial en el periodo postTP (Hsu y cols., 2002). La incidencia de insuficiencia renal oscila entre el 6,8% y el 20% de los pacientes sometidos a TP por LAM (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

La incidencia de neoplasias varió entre el 4,8 y el 15,9% siendo de destacar que de las 13 neoplasias recogidas, el 46,1% fueron procesos linfoproliferativos (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

En cuanto a la valoración funcional respiratoria postTP, Boehler y cols. han comprobado una media de FEV1 de 48 y 49% a los 6 y 12 meses postTP, respectivamente. Según el tipo de TP realizado, a los seis meses el FEV1 fue del 46% en los trasplantes unipulmonares y del 68% en los bipulmonares (Boehler y cols., 1996). En la serie francesa, logran el mejor test a los 6 meses postTP con un FEV1 del 54% y del 76% en los trasplantes unipulmonares y bipulmonares respectivamente (Reynaud-Gaubert y cols., 2008), cifras muy parecidas a las obtenidas por Benden y cols. (Benden y cols., 2009). Pechet y cols. refieren una media de FEV1 de 53, 61, 51 y 51% a los seis meses, uno, dos y tres años, respectivamente. La FVC fue de 57, 64, 61 y 62%. En cuanto a la DLCO los valores fueron de 58, 57, 61 y 62 %, respectivamente, para el mismo periodo de tiempo (Pechet y cols., 2004).

Las tasas de supervivencia de los pacientes trasplantados por LAM publicadas en el último decenio oscilan entre el 85,7 y 100%, el 73 y 76,3% y el 64,7 y 69% a uno, tres y cinco años postTP, respectivamente, según las series consultadas (Pechet y cols., 2004) (Kpodonu y cols., 2005) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

En conclusión, y a pesar de la elevada prevalencia de complicaciones perioperatorias debidas a los antecedentes pleurales, los resultados obtenidos mediante el TP en la LAM son equiparables a los obtenidos en otras patologías

pulmonares (Christie y cols., 2010), no sólo en lo que a supervivencia se refiere (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Kpodonu y cols., 2005) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009) sino también en cuanto a calidad de vida (Maurer y cols., 2007).

## 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. El TP mejora la supervivencia en los pacientes con LAM en fase avanzada de la enfermedad.

2. El TP mejora la calidad en la función pulmonar en los pacientes con LAM en fase avanzada de la enfermedad.

3. El TP en la LAM comporta un riesgo considerable de morbi-mortalidad perioperatoria (30 días) y precoz (90) días.

4. Nuestros resultados, en cuanto a la supervivencia del TP en la LAM, es equiparable a la obtenida por otros grupos trasplantadores.

5. La supervivencia del TP en la LAM es, cuanto menos, similar a la obtenida en otras patologías respiratorias.

6. El TP en la LAM no excluye la posibilidad de que la enfermedad pueda recidivar en los pulmones trasplantados.

7. El *score* de Matsui es una herramienta de utilidad para un conocimiento global de la LAM y de su grado de evolución patocrónica, con aplicabilidad a la hora de establecer la indicación de TP.

8. La presencia de HTP, corroborada tanto clínica como morfológicamente, puede ser también un criterio de inclusión para la realización de un TP en las pacientes con LAM.

### **3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.**

#### **3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se han incluido en el estudio los pacientes trasplantados en el Hospital Universitario La Fe de Valencia con diagnóstico de LAM en el período comprendido entre febrero de 1990 y diciembre de 2007. Igualmente, y con el fin de comparar la supervivencia de los pacientes LAM trasplantados frente a un grupo global de TP, se analizó un grupo de pacientes sometidos a TBP por otras enfermedades pulmonares, estimando en este grupo control las tasas de supervivencia postTP.

Todos los pacientes, LAM y grupo control, fueron seguidos evolutivamente durante un período mínimo de 12 meses para poder calcular la supervivencia posterior al TP. Nuestro seguimiento finalizó el 31 de diciembre de 2008, quedando establecido el censor el 1 de enero de 2009.

#### **3.2. RECOGIDA DE DATOS**

La Unidad de Trasplante Pulmonar (UTP) dispone de una base de datos informatizada donde quedan recogidas una serie de variables demográficas, clínicas, quirúrgicas, perioperatorias y evolutivas de todos los pacientes que se someten a un TP en el ámbito del Hospital Universitario La Fe de Valencia, la cual se implementó con variables específicas en las pacientes con LAM. Dicha base de datos está diseñada para facilitar su posterior procesamiento estadístico.

#### **3.3. VARIABLES DEL RECEPTOR**

##### **3.3.1. Variables demográficas.**

- Sexo: variable dicotómica (hombre/mujer).



- Fecha de nacimiento: fecha utilizada posteriormente para el cálculo de la edad de inicio de los síntomas, del momento del diagnóstico y de la realización del TP.

### **3.3.2. Síntomas y hallazgos clínicos.**

- Antecedentes familiares de LAM: dato obtenido de la historia clínica referente a la existencia de otros familiares directos diagnosticados de esta enfermedad. Variable dicotómica si/no. En caso de que existan se proporcionó una descripción más detallada del mismo, referida al número de familiares afectos y nivel de agregación familiar.
- Tabaquismo: expresado en años/paquete fumados. Mide la exposición al tabaco de las pacientes. Relaciona el número de paquetes de tabaco fumados con el tiempo de persistencia en el hábito. Un año/paquete equivale a que cada día de ese año la persona ha fumado un paquete de tabaco, si esto ha sucedido a lo largo de 20 años, el resultado sería de 20 años/paquete.
- Antecedentes obstétricos: se recabó información del número de gestaciones, partos y abortos.
- Disnea: definida por dificultad en la respiración o por la sensación subjetiva de falta de aire, midiendo este parámetro según la escala del Medical Research Council (MRC) en disnea de grandes esfuerzos, moderados esfuerzos, de mínimo esfuerzo y de reposo (Bestall y cols., 1999).
- Neumotórax: definido por la acumulación de aire en el espacio pleural en algún momento de la evolución. El diagnóstico se realiza por métodos de imagen. Variable dicotómica si/no. En caso afirmativo se especifica el número de episodios independientes de neumotórax sucedidos.
- Quilotórax: definido por la presencia en el líquido pleural de niveles de triglicéridos > 110 mg/dl o de quilomicrones en el transcurso de la enfermedad (Doerr y cols., 2001). Variable dicotómica si/no.
- Dolor torácico: definido por la presencia o ausencia de dolor en la región torácica en el transcurso de la enfermedad. Variable dicotómica si/no.

- Hemoptisis: definida como la presencia de sangre en el esputo, independientemente del volumen y, exteriorizada por accesos de tos. Variable dicotómica si/no
- Tos: expulsión súbita y violenta de aire, más o menos repetida y que se acompaña de un sonido característico. Variable dicotómica si/no.
- Peso: se expresó en kilogramos (kg), empleándose una báscula de medición marca Seca<sup>®</sup>.
- Altura: se expresó en metros (m) empleándose un tallímetro marca Seca<sup>®</sup>.
- Índice de masa corporal (IMC) al diagnóstico: definido como la relación entre el peso corporal y la altura elevada al cuadrado,  $IMC = \text{kg/m}^2$ , y clasificado como desnutrición cuando el  $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ , normal entre  $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$ , sobrepeso entre  $25 \text{ y } 29,9 \text{ kg/m}^2$  y obesidad si es  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (World Health Organization, 1995).

### 3.3.3. Grupo sanguíneo, Rh y aclaramiento de creatinina.

- Grupo sanguíneo: definido como A, B, AB o 0.
- Factor Rh: definido como positivo o negativo.
- Aclaramiento de Creatinina: es el parámetro con el que, habitualmente, se evalúa la función renal, estimándose normal los valores por encima de 50 ml/minuto. La filtración glomerular se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$UCr \text{ (mg/dl)} \times Vu \text{ (ml)} \times 1,73 / SCr \text{ (mg/dl)} \times 1440 \times S$$

donde Ucr = creatinina en orina, Vu = volumen de orina, Scr = creatinina en suero y S = superficie corporal.

### 3.3.4. Estudio microbiológico

- Cultivo de esputo: definido como el análisis microbiológico del esputo en la valoración preTP y expresado como presencia de flora bacteriana saprofita (FBS), aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*,

*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus spp.*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp.*, asociación de más de 2 microorganismos, u otros.

- Detección de micobacterias en el esputo: definido por la presencia de micobacterias, *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias, en el esputo en la valoración preTP, mediante tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo en medio de Lowenstein y categorizada como si o no.
- Presencia de hongos en esputo: definido por la presencia de hongos en esputo previo al TP, categorizado como ausencia, aislamiento de *Aspergillus spp*, *Candida spp*, otros hongos levaduriformes o filamentosos.
- Serología de virus: se identificó el estado serológico del paciente en el momento previo al TP, identificando inmunoglobulinas (Ig) G y M frente a Citomegalovirus (CMV), Virus Herpes simple (VHS), Virus Varicela Zóster (VVZ) y Virus de Epstein-Barr (VEB), expresado como positivo o negativo.
- Serología de hepatitis vírica: se identificó el estado serológico del paciente previo al TP, frente a los virus de la hepatitis VHB y VHC, expresado como positivo o negativo.
- Serología frente a *Toxoplasma*: se identificó el estado serológico del paciente en el momento previo al TP, identificando Ig G y M frente a *Toxoplasma*, expresado como positivo o negativo.
- Serología frente a *Leishmania*: se identificó el estado serológico del paciente en el momento previo al TP, identificando Ig G y M frente a *Leishmania*, expresado como positivo o negativo.
- Serología frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): se identificó el estado serológico del paciente previo al TP frente a VIH, expresado como positivo o negativo.
- Serología frente a sífilis: se identificó el estado serológico del paciente previo al TP, frente a *Treponema pallidum*, expresado como positivo o negativo.
- Mantoux: se identificó, previo al TP, el estado de respuesta inmunológica del paciente frente al *Mycobacterium tuberculosis*, expresado como

positivo cuando el diámetro mayor de induración epicutánea fue  $\geq 5$  mm o  $\geq 15$  mm si el paciente estaba vacunado. Se mide a las 48-72 horas.

### 3.3.5. Estudio mediante técnicas de imagen

- Radiología torácica: estudio radiológico preTP describiendo los principales hallazgos: existencia de quistes y bullas, neumotórax, derrame pleural, cambios retículo-nodulares e hiperinsuflación, y referidos como ausentes o presentes.
- Estudio de TAC: descripción de la TAC toráco-abdominal realizada en el preTP. Se investiga la presencia o ausencia de quistes pulmonares bilaterales, patrón en vidrio deslustrado, densidades lineales, densidades nodulares, hiperinsuflación, neumotórax, derrame pleural o adenopatías hiliares o mediastínicas, y referidos como ausentes o presentes.
- Densitometría: definida como el estado de mineralización ósea en el estudio preTP, expresada de forma continua por el valor *t score*, cantidad ósea en comparación con un adulto joven del mismo género con masa ósea máxima, y categorizada según criterio de la OMS como normal (*t score*  $> -1$ ), osteopenia (*t score*  $< -1$  y  $> -2,5$ ) y osteoporosis (*t score*  $< -2,5$ ) (Kanis y cols., 1994) (Taveira-DaSilva y cols., 2005).

### 3.3.6. Valoración funcional respiratoria

- Valores espirométricos. Dentro del estudio de un candidato a un TP es fundamental la realización de una espirometría según normativa de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (Sanchis Aldás, y cols.). En ella se obtienen distintos valores que se citan a continuación:
  - FEV1 (%): valor del volumen espiratorio máximo en el primer segundo. Indica el volumen de aire máximo que la paciente puede expulsar durante el primer segundo de una espiración máxima. Se mide en litros. En el paréntesis se indica el porcentaje del FEV1 en

relación con el valor teórico que correspondería al paciente en función del sexo, talla y edad.

- FVC (%): capacidad vital forzada. Es el volumen de aire que se puede expulsar a lo largo de una espiración forzada. Se mide en litros. En el paréntesis se indica el porcentaje en relación con el valor teórico que correspondería al paciente en función del sexo, talla y edad.
- FEV1/FVC: relación porcentual entre el FEV1 y FVC. Se mide en %.
- FEV1 postB2 (%): medición del FEV1 a los 15 minutos de la inhalación de un broncodilatador de acción rápida a dosis terapéuticas. En paréntesis se indica el porcentaje en relación a los valores teóricos.
- FVC postB2 (%): medición de la FVC a los 15 minutos de la inhalación de un broncodilatador de acción rápida a dosis terapéuticas. En paréntesis se indica el porcentaje en relación a los valores teóricos.
- TLC (%): capacidad pulmonar total. Volumen máximo de aire que puede contener el pulmón tras una inspiración forzada. Se mide en litros. En el paréntesis se indica el porcentaje en relación con el valor teórico que correspondería al paciente en función del sexo, talla y edad.
- DLCOsb%: definida como la capacidad de difusión alveolocapilar del monóxido de carbono ajustada a la tasa de hemoglobina. Cantidad de monóxido de carbono que es captado por los capilares pulmonares en una inspiración máxima. Se expresa como porcentaje del teórico normal para la misma edad, talla y sexo del paciente.
- KCOsb%: valor de la DLCO cuando se ajusta para el volumen alveolar y la tasa de hemoglobina, lo que permite una mejor estimación del estado de la membrana alveolo capilar. Se mide en porcentaje.

Todos los parámetros antes citados fueron obtenidos con un espirómetro marca Jaeger MasterScreen Diffusion®.

- T6MM (Test de 6 minutos marcha): mide los metros que el paciente es capaz de recorrer durante 6 minutos a paso rápido. La prueba se realiza siguiendo la normativa establecida (ATS, 2002).
- Valores gasométricos: determinación que se realiza de forma habitual en la evaluación de un candidato a TP. Los principales valores son la presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) y la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>). La muestra se obtiene mediante una punción arterial, habitualmente de la arterial radial. Ambos se miden en mmHg utilizándose un Radiometer ABL 800 FLEX<sup>®</sup>.
- Perfusión pulmonar. Definida como la perfusión relativa de cada pulmón, calculada mediante gammagrafía de perfusión pulmonar, expresada como porcentaje para cada uno de los pulmones, realizada en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

### 3.3.7. Valoración cardiológica

- Electrocardiograma (ECG): expresado como normal o patológico.
- Ventriculografía: definida por el cálculo de la fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD) e izquierdo (FEVI), medida por ventriculografía isotópica y expresada en porcentaje. Se consideró como valor normal cuando la FEVD fue  $\geq$  del 45% y la FEVI  $\geq$  del 55% (Agudé-Bruix, 1992).
- Ecocardiografía: definiendo los hallazgos referentes al tamaño y función ventricular y expresados como normal, disfunción ventricular derecha, izquierda o ambas.

Cuando existió alguna alteración cardiológica objetivada en la ecocardiografía, se completó la valoración cardiológica mediante:

- Coronariografía: expresada como normal o con lesiones coronarias que requirieron tratamiento endovascular.

- Cateterismo cardiaco derecho: estimación de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs), de la presión de la arteria pulmonar diastólica (PAPd) y presión de la arteria pulmonar media (PAPm). El valor se expresa en mmHg. Se consideró HTP cuando la PAPm > 25 mmHg (Badesch y cols., 2009).

### 3.3.8. Manifestaciones extrapulmonares de la LAM

- AML: presencia de AML detectados por las técnicas de imagen realizadas, habitualmente TAC toraco-abdominal. No se precisa de diagnóstico por biopsia.
- Nódulos retroperitoneales: presencia o no de nódulos/masas a nivel retroperitoneal identificados por técnicas de imagen.
- Nódulos mediastínicos: presencia o no de nódulos/masas a nivel mediastínico identificados por técnicas de imagen.
- Otras manifestaciones extrapulmonares: presencia o no de lesiones en otro órgano o sistema distinto de los anteriormente descritos, halladas en la exploración clínico-radiológica.

### 3.3.9. Asociación de la LAM y TSC

Siguiendo los criterios consensuados para el establecimiento del diagnóstico de TSC (Gómez, 1991) (Roach y cols., 1999) (Crino y cols., 2006), se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

- Afectación de la piel: presencia de lesiones dermatológicas que son habituales del TSC como los angiofibromas, la piel de naranja, fibromas ungueales o subungueales, *molluscum fibrosum*, etc.
- Afectación SNC: lesión frecuentemente asociada al TSC como tubérculos corticales, nódulos subependimales, epilepsia, retraso mental, etc.

- Afectación renal: lesiones renales distintas del AML, como poliquistosis renal u oncocitomas.
- Otras manifestaciones del TSC: existencia de otras lesiones asociadas al TSC distintas de las descritas con anterioridad, como rabdomiomas cardíacos, facomas retinianos, tumores y quistes adicionales en otra parte del organismo, etc.

### **3.3.10. Diagnóstico morfológico preTP de la LAM y hallazgos inmunohistoquímicos**

En cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se constató la existencia o no de un diagnóstico morfológico de LAM y su ratificación a nivel inmunohistoquímico. En este último caso se recogieron los siguientes parámetros:

- RE: definido por la presencia o no de este receptor en la muestra de tejido obtenida.
- RPg: definido por la presencia o no de este receptor en la muestra de tejido obtenida.
- HMB-45: definido por la expresión de HMB-45 en la muestra de tejido obtenida.

### **3.3.11. Establecimiento del diagnóstico de LAM**

- Fecha de establecimiento del diagnóstico: fecha en la que se realizó el diagnóstico de LAM. Este dato se utilizó para el cálculo de la edad del paciente en el momento del diagnóstico y para estimar la diferencia, también expresada en años, entre la edad de inicio de los síntomas y la edad de establecimiento del diagnóstico.



- Método de diagnóstico de la LAM: indica de qué manera se hizo el diagnóstico de la enfermedad. Puede ser por estudio de imagen o por estudio anatomopatológico.

### **3.3.12. Tratamiento de la LAM antes del TP**

- Progesterona: tratamiento con progesterona o derivados antes del TP. En caso de haberse realizado se indica la duración en meses.
- Antiestrógenos: uso de cualquier tipo de antiestrógeno en el tratamiento que precede al TP. En caso de haberse realizado se indica la duración en meses.
- Ovariectomía: extirpación de los ovarios como parte del tratamiento de la LAM.

### **3.3.13. Cirugía pulmonar preTP**

- No antecedentes quirúrgicos.
- Pleurectomía unilateral: resección de la pleura parietal por neumotórax o quilotórax.
- Pleurectomía bilateral: resección de la pleura parietal de ambos hemitórax por neumotórax o quilotórax.
- Pleurodesis unilateral: irritación química de la cavidad pleural (talco) o por abrasión como tratamiento de neumotórax o quilotórax unilateral.
- Pleurodesis bilateral: irritación química de la cavidad pleural (talco) o por abrasión como tratamiento de neumotórax o quilotórax bilateral.
- Biopsia pulmonar: obtención de cuña de parénquima pulmonar mediante minitoracotomía o por videocirugía.

## **3.4. VARIABLES DEL DONANTE Y PRESERVACIÓN**

- Sexo: definido como hombre o mujer.

- Edad: definido como la edad de fallecimiento del donante, y expresada en años.
- Grupo sanguíneo: definido como A, B, AB o 0.
- Factor Rh: definido como positivo o negativo.
- Talla: definida como la estatura del donante, expresada en m.
- Peso: definido como el peso del donante, expresada en kg.
- Causa de muerte: definida como la causa de muerte encefálica de donante y expresada como: traumatismo craneoencefálico (TCE), accidente cerebro-vascular (ACV), otros o desconocido.
- Días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): definida como los días de ingreso del donante en UCI desde que se produjo el evento fundamental que originó la muerte hasta que se produjo la donación.
- PaO<sub>2</sub>: definido como la PaO<sub>2</sub> comunicada en el momento de la donación, obtenida por gasometría arterial en condiciones de FiO<sub>2</sub> 1 y PEEP + 5 cm de agua.
- Compatibilidad Donante/Receptor según grupos sanguíneos: concordancia entre el grupo sanguíneo del donante y del receptor, definidos éstos como A, B, AB o 0.
- Status CMV: definido como el estado serológico del donante frente al CMV en el momento de la donación.
- Bacteriología: definida como la presencia de microorganismos en el aspirado bronquial del donante, y categorizado como FBS, desconocido, *Aspergillus spp*, *Candida spp*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Haemophilus spp*, *Pseudomonas spp*, *Staphilococcus spp*, *Streptococcus spp*. o asociación de más de dos patógenos.
- Líquido de preservación: definido como la solución empleada para la preservación pulmonar en el momento de la extracción, almacenaje y transporte de los órganos, y expresada como solución de Euro-Collins modificada, solución de Celsior<sup>®</sup>, o desconocida.
- Perfusión retrógrada: definida como la realización, en banco, de una segunda perfusión de ambos pulmones con suero de manera retrógrada,

por ejemplo desde venas a arteria pulmonar, durante la preparación del órgano previa al implante, y expresada como si, no o desconocida.

- Características del líquido de perfusión retrógrada: definida como las características del líquido obtenido tras la reperfusión retrógrada, y expresada como normal, presencia de coágulos hemáticos, presencia de émbolos grasos o desconocida (Oto y cols., 2005).

### **3.5. VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO**

- Fecha de inclusión en lista de espera: fecha en la que, concluido el estudio preTP, se incluye el paciente en lista de espera para ser trasplantado. Este dato permite el cálculo de tiempo en lista de espera.
- Fecha de realización de TP: fecha en que se realiza el TP. Este dato permite posteriormente el cálculo de la edad del paciente en el momento del TP y de la supervivencia.
- Tipo de TP:
  - Unipulmonar.
  - Bipulmonar.
  - Cardiopulmonar.
- Momento del TP:
  - Electivo.
  - En código cero.
- Problemas intraoperatorios:
  - Adherencias pleurales moderadas.
  - Adherencias pleurales severas.
  - Hemorragia intraoperatoria moderada.
  - Hemorragia intraoperatoria severa.
  - Quilotórax.
- Tiempo isquemia 1º pulmón: expresa el tiempo transcurrido desde el clampaje aórtico del donante hasta la reperfusión del primer pulmón, expresado en minutos.

- Tiempo isquemia 2º pulmón: expresa el tiempo transcurrido desde el clampaje aórtico del donante hasta la reperfusión del segundo pulmón, expresado en minutos.
- Circulación extracorpórea (CEC): necesidad de utilizar CEC durante la realización del TP, y si ésta se precisó desde el inicio del TP o bien durante el implante el segundo pulmón.

### **3.6 VARIABLES HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS DEL PULMÓN NATIVO**

En este apartado se incluyeron variables tanto histológicas como inmunohistoquímicas obtenidas a partir del estudio de los pulmones del receptor.

#### **3.6.1. Variables histológicas.**

- Severidad y grado histológico de LAM:
  - Componente quístico.
  - Componente proliferativo.
  - *Score* de Matsui.
- Hemosiderosis y tinción de Perls.
- Hipertensión pulmonar (HTP).

#### **3.6.2. Expresión de marcadores inmunohistoquímicos**

- Marcadores de diferenciación muscular lisa:
  - Actina músculo liso específica ( $\alpha$ -AMS).
  - Desmina (DM).
- Marcadores de diferenciación muscular estriada:
  - Miogenina.
  - MyoD1.

- Mioglobina.
- Marcadores de diferenciación mesenquimal:
  - Vimentina (VM).
- Marcadores de expresión melánica:
  - HMB-45.
- Marcadores hormonales:
  - Receptores de estrógenos (RE).
  - Receptores de progesterona (RPg).
- Marcadores de proliferación celular y apoptosis.
  - PCNA (Antígeno nuclear de proliferación celular)
  - Ki-67 (MIB-1).
  - Bcl-2.
- Marcadores de endotelio linfático
  - D2-40.

### **3.7. TRATAMIENTO MÉDICO POSTOPERATORIO**

Se recogieron variables correspondientes a los siguientes aspectos del tratamiento médico postoperatorio:

- Inmunosupresión.
- Profilaxis antibacteriana.
- Profilaxis antifúngica.
- Profilaxis antivírica.
- Profilaxis antiparasitaria.

### 3.8. VARIABLES DE SEGUIMIENTO

#### 3.8.1 Seguimiento perioperatorio

En este apartado se recogen las variables de evolución desde la realización del TP hasta que el paciente fue dado de alta hospitalaria. Se seleccionaron las siguientes variables:

- $PaO_2/FiO_2$ : expresa el cociente del estado de oxigenación arterial ( $PaO_2$ ) en función del aporte de  $O_2$  suministrado ( $FiO_2$ ), obtenido por gasometría arterial a las 6, 24, 48 y 72 horas postTP.
- Rx de tórax postTP: definida por la presencia de infiltrados pulmonares compatibles con edema en la Rx de tórax realizada a las 24, 48 y 72 horas tras el implante, y expresada como normal, infiltrado hiliar, infiltrado en menos o en más de la mitad del pulmón o desconocido.
- Disfunción primaria del injerto pulmonar (DPIP): definida cuando el cociente  $PaO_2/FiO_2$  fue  $<$  de 200 en las primeras 72 horas postTP (Christie y cols., 1998) (King y cols., 2000) (Padilla y cols., 2005). En los TP realizados a partir de 2005, se definió según el consenso de la ISHLT (Christie y cols., 2005), por la presencia de infiltrados pulmonares compatibles con edema en la Rx de tórax postoperatoria y cociente  $PaO_2/FiO_2 <$  de 300 con el paciente ventilado con una  $FiO_2$  de 1 y PEEP de 5 mmHg de agua. Se clasifica en grados (tabla 1).

*Tabla 1. Clasificación de la DPIP*

GRADO	$PaO_2/FiO_2$	Infiltrados pulmonares
0	$>300$	ausentes
1	$>300$	presentes
2	200-300	presentes
3	$<200$	presentes

- Horas de intubación orotraqueal: definido como el tiempo en el que el paciente precisó de ventilación mecánica (VM) a través de intubación orotraqueal, desde el momento del TP, expresado en horas.
- Reintubación: definido como la necesidad de reintubación y VM, tras haberse producido la extubación, expresada como si o no.
- Traqueotomía: definida como la necesidad de realización de traqueotomía a causa de VM prolongada, expresada como si o no.
- Transfusión de hematíes perioperatorio: definida como la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes durante el TP y las primeras 48 horas postTP, expresada en unidades de concentrados de hematíes.
- Transfusión de plasma perioperatorio: definido como la necesidad de transfusión de unidades de plasma fresco congelado durante el TP y las primeras 48 horas postTP, expresada en unidades de plasma.
- Presencia de hemotórax: definida por la presencia de sangrado importante en el postoperatorio inmediato, necesidad de reintervención quirúrgica o necesidad de colocación de nuevos drenajes torácicos por este motivo, y expresada como si o no.
- Presencia de neumotórax: definida por la presencia de neumotórax tras la retirada de drenajes en el postoperatorio inmediato o la necesidad de colocación de nuevos drenajes torácicos por este motivo, así como por la presencia de fuga aérea persistente durante más de 7 días tras el TP, y expresada como si o no.
- Quilotórax: definida por la presencia de líquido quiloso en el drenado torácico, por la necesidad de colocación de nuevo drenaje endotorácico o por la necesidad de reintervención por este motivo y expresada como si o no.
- Presencia de derrame pleural: definida por la presencia de líquido pleural tras la retirada de los drenajes torácicos, que precisó de toracocentesis o nuevo drenaje, expresada como si o no.
- Complicación de herida quirúrgica: definida por la presencia de complicaciones de la herida quirúrgica, infección o dehiscencia, y expresada como si o no.

- Parálisis del nervio frénico: definida como la presencia de lesión del nervio frénico secundaria a la cirugía, evidenciada mediante elevación diafragmática en la Rx de tórax o mediante electromiografía, y expresada como si o no.
- Parálisis del nervio recurrente laríngeo: definida como la presencia de lesión del nervio recurrente laríngeo secundaria a la cirugía, evidenciada mediante el cambio en el tono de voz o mediante laringoscopia, y expresada como si o no.
- Necesidad de reintervención: definida como la necesidad de reintervención en el postoperatorio inmediato, señalando la causa que la motivó y expresada como no, por hemorragia, por quilotórax, por dehiscencia o por otras causas.
- Inmunosupresión de inicio: definida por la pauta de inmunosupresión que incluye anticalcineurínicos, inhibidores de la síntesis proteica y corticoides.
- Quimioprofilaxis postTP: definida por la pauta de profilaxis antibacteriana, antivírica, antifúngica y antiparasitaria.
- Infección: definida como el aislamiento de un germen potencialmente patógeno junto con una clínica compatible o cambios radiológicos atribuibles a su presencia. Para determinados microorganismos como hongos y virus, también se acepta la identificación en las muestras tisulares. La infección puede producirse por bacterias, virus, hongos o parásitos.
- Episodios de rechazo agudo (RA): definido como el número de episodios de RA, diagnosticados mediante cuadro clínico compatible con buena respuesta al tratamiento con bolos de corticoesteroides (King-Biggs, 1997) o mediante estudio anatomopatológico de la biopsia transbronquial (Stewart y cols., 2007), expresado de forma continua.
- Complicaciones de la vía aérea: definido como complicaciones en las anastomosis bronquiales que han sido diagnosticadas o han requerido tratamiento endoscópico, categorizado como ausencia, estenosis o dehiscencia.



- Prótesis endobronquial: definido por la necesidad de colocación de prótesis endobronquiales por problemas con la sutura bronquial, expresado como si o no.
- Otras: definido como las posibles complicaciones en otros órganos o sistemas.

### **3.8.2. Seguimiento a largo plazo**

A todos los pacientes que sobrevivieron al periodo postoperatorio, y que fueron dados de alta del hospital, se les realizó seguimiento ambulatorio protocolizado al mes, 3º, 6º, 12º, 24º y al 60º meses postTP, o hasta el momento de su fallecimiento. De este seguimiento, se obtuvieron las siguientes variables de cada periodo de control:

- Infección: (anteriormente definido).
- Rechazo agudo: (anteriormente definido).
- Complicaciones de la vía aérea: (anteriormente definido).
- Prótesis endobronquial: (anteriormente definido).
- Otras: definido como las posibles complicaciones en otros órganos o sistemas.

### **3.8.3. Evolución funcional respiratoria**

Igualmente, y con la misma cadencia temporal anteriormente apuntada, se realizó una espirometría y se determinó la presencia o no de BOS. Las variables estudiadas fueron:

- FVC: (definido anteriormente).
- FEV<sub>1</sub>: (definido anteriormente).
- FEF<sub>25-75</sub>: expresado como valor absoluto, en litros, y también como porcentaje de los valores teóricos predichos que le corresponderían de acuerdo con su edad, sexo, talla y raza. Mide el estado de la vía aérea de pequeño calibre.

- $\Delta$ FVC: incremento de la FVC con respecto al valor obtenido en la espirometría pre-trasplante. Se mide en litros.
- $\Delta$ FVC%: incremento en el porcentaje de la FVC con respecto al valor obtenido en la espirometría pre-trasplante. Se mide en %.
- $\Delta$ FEV1: incremento del FEV1 con respecto al valor obtenido en la espirometría pre-trasplante expresado en litros.
- $\Delta$ FEV1%: incremento en el porcentaje del FEV1 con respecto al valor obtenido en la espirometría pre-trasplante expresado en %.
- BOS: definido en base a los criterios funcionales definidos en el consenso internacional de 2002 (Estenne y cols., 2002), y clasificado en grados según el mismo documento (BOS-0, BOS-0p, BOS-1, BOS-2, BOS-3) y que se expresan en la tabla 2.

*Tabla 2. Clasificación de BOS*

BOS-0	FEV <sub>1</sub> >90% y FEF <sub>25-75</sub> >75% respecto al basal*.
BOS-0p	FEV <sub>1</sub> >81% y <90% y/o FEF <sub>25-75</sub> ≤75% respecto al basal.
BOS-1	FEV <sub>1</sub> >66% y <80% respecto al basal.
BOS-2	FEV <sub>1</sub> >51% y <65% respecto al basal.
BOS-3	FEV <sub>1</sub> ≤50% respecto al basal.

\*definido como el mejor resultado del FEV<sub>1</sub> obtenido por el paciente tras el TP.

#### **3.8.4. Estado del paciente y supervivencia.**

- Estado del paciente: definido como el estado en que se encontraba el paciente en el momento de cierre del estudio, categorizado como vivo, fallecido o desconocido en aquellos casos en los que se perdió el seguimiento.
- Causa del éxitus: definido como la causa de la muerte del paciente, categorizada como causa relacionada con el TP, causa no relacionada o desconocida en los casos en los que se perdió el seguimiento o en los que no se puede establecer la causa de la muerte por producirse en otro centro hospitalario y no disponer de esta información.

- Mortalidad intraoperatoria: definida como la mortalidad que aconteció durante el procedimiento anestésico-quirúrgico.
- Mortalidad perioperatoria: definida como la mortalidad que sucedió en los 30 primeros días tras el TP, expresada como número absoluto y porcentaje del total de pacientes trasplantados.
- Mortalidad precoz: definida como la mortalidad que sucedió en los 3 primeros meses tras el TP, expresada como número absoluto y porcentaje del total de pacientes trasplantados.
- Mortalidad a 1 año: definida como la mortalidad que sucedió durante el primer año tras el TP, expresada como número absoluto y porcentaje del total de pacientes trasplantados.
- Supervivencia: definido como el tiempo transcurrido desde el TP hasta el fallecimiento del paciente o hasta el cierre del estudio, expresado de forma continua en meses.

### **3.9. TÉCNICA DE TRASPLANTE PULMONAR UTILIZADA**

En todos los pacientes que fueron aceptados para realizar un TP, incluida la LAM, se realizó en base a los criterios internacionales establecidos y previamente referidos (Orens y cols., 2006).

La selección del donante pulmonar para cada caso cumplió criterios de compatibilidad de isogrupo sanguíneo y de adecuación de tamaño al volumen de la cavidad torácica de cada uno de nuestros pacientes. Los criterios para aceptación del donante fueron los internacionalmente aceptados y previamente citados (Orens y cols., 2003) (Organización Nacional de Trasplantes, 2008).

La preservación pulmonar se realizó anticoagulando al donante con heparina, 300 UI/kg de peso, y perfundiendo directamente por la arteria pulmonar solución fría a 4 °C de Euro-Collins modificado o de solución baja en potasio (Celsior®) a dosis de 60 ml/kg de peso, previa perfusión de 500 mcg de prostaglandina E1 en un gotero de 50 ml de dextrosa al 5%. Simultáneamente

se enfriaron localmente los pulmones con suero fisiológico a 4°C. Una vez extraídos los pulmones, el transporte se realizó manteniéndolo refrigerado, procediendo a su implante inmediato.

En aquellos casos en los que se realizó una segunda perfusión del lecho vascular pulmonar, ésta se realizó en banco y por vía retrógrada, es decir, perfundiendo con suero fisiológico a 4°C por las venas pulmonares y desagüando por la arteria pulmonar. La finalidad de esta segunda perfusión del lecho vascular pulmonar es eliminar émbolos grasos o hemáticos insospechados que puedan favorecer la aparición de DPIP (Oto y cols., 2005) (Padilla y cols., 2007)

La técnica de trasplante bipulmonar secuencial originalmente descrita por Patterson, bronquio principal (BP), aurícula y arteria pulmonar, fue el procedimiento utilizado en todas las pacientes trasplantadas por LAM (Patterson, 1990). Previo a la reperfusión de cada uno de los pulmones a implantar, se inyectaron al receptor sendos bolos intravenosos de 500 mg de metilprednisolona. En aquellos casos en que la función cardíaca era límite o si apareció edema de reperfusión tras el primer implante pulmonar, fue preciso el empleo de CEC de asistencia hasta finalizar la cirugía, retirándola previo al cierre en la totalidad de los casos.

Tras el TP el paciente pasó a una unidad de reanimación postquirúrgica para su monitorización y vigilancia intensiva.

### **3.10. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DEL PULMÓN NATIVO. METODOLOGÍA**

Todas las muestras y piezas histológicas fueron procesadas y analizadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Fe de Valencia. Todos los casos correspondían a piezas de neumonectomía bilateral y linfadenectomía hiliar, procedentes de pacientes sometidos a TP por LAM.

Las muestras fueron fijadas en formaldehído al 10% y posteriormente incluidas en bloques de parafina mediante un procesador automático de tejidos Leica<sup>®</sup>. Las secciones, de 3-5 micras de grosor, fueron teñidas todas ellas con hematoxilina-eosina y se realizó, en una sección adicional de cada caso, tinción histoquímica de Perls para detección de material férrico y tricrómico de Masson para la visualización de las fibras musculares en cada uno de los casos, utilizando un teidor automático Artisan Dakoppats<sup>®</sup>.

Se valoró la severidad y grado histológico de LAM según la proporción conjunta de componente quístico y proliferativo siguiendo como modelo el score establecido por Matsui y cols. que establecen: grado 1 con menos de un 25% de afectación, 2 con afectación entre 25% al 50%, y 3 con más de un 50% de afectación (Matsui y cols., 2001).

Además se objetivó la presencia de hemosiderosis en espacios aéreos, también siguiendo asimismo los criterios de Matsui y cols., estableciéndose como leve cuando los acúmulos eran focales o en menos del 5% de las secciones estudiadas, moderada cuando se observaban con relativa facilidad o presentes en menos del 25% del área de la sección estudiada, y severa cuando estaban presentes en la mayoría de los espacios o en más del 25% de las secciones (Matsui y cols., 2001).

En último lugar se valoró si existían lesiones propias de HTP, atendiendo al criterio morfológico de la hipertrofia muscular de la media de pequeñas arterias. Además, en el caso de la existencia de hipertrofia muscular se calculó un índice de correlación entre grosor de la media y diámetro vascular. Para la valoración de la hipertrofia muscular en la media de las arteriolas se calculó multiplicando por dos el espesor de la media vascular, y dividiendo este producto por el diámetro externo del vaso. Un porcentaje  $\geq$  al 20% se estableció como posible indicador morfológico de HTP (Katzenstein, 2006). Las mediciones, en micras, se realizaron utilizando un objetivo micrométrico marca Olympus<sup>®</sup>.

Adicionalmente se llevaron a cabo las siguientes técnicas de inmunohistoquímica: marcadores de diferenciación muscular lisa ( $\alpha$ -AMS y DM), marcadores de diferenciación muscular estriada (miogenina, MyoD-1, mioglobina), marcador de diferenciación mesenquimal (VT), marcador de diferenciación melánica (HMB-45), marcadores de proliferación celular (Ki-67 [MIB-1] y PCNA), marcadores de inhibición apoptótica (Bcl-2), receptores hormonales (RE, RPg), marcador de endotelio linfático (D2-40). Todas estas técnicas se llevaron a cabo utilizando un inmunoteñidor automático AutoStainer Ink-48 Dakoppatts®. Se valoró cada una de las técnicas de las siguientes formas:

- De forma cuantitativa las tinciones de HMB-45, PCNA, Ki67, utilizando el recuento de células positivas, empleando un objetivo de 40X (HPF):
  - En cada uno de los casos y por cada una de las tinciones de HMB-45, PCNA y Ki67 se contabilizaron un total de 1000 células LAM elegidas al azar en grupos de 100 y se contabilizó el porcentaje de positividad frente a dichos marcadores inmunohistoquímicos de acuerdo con criterios previamente establecidos (Matsumoto y cols., 1999) (Usuki y cols., 1998).
  
- De forma cuantitativa y cualitativa, las tinciones de RE y RPg; utilizando, asimismo, en el recuento, un objetivo de 40X (HPF):
  - En cada uno de los casos y por cada una de las tinciones de RE y RPg se contabilizaron un total de 100 células, determinando el porcentaje de positividad nuclear a dichos marcadores. Igualmente, se determinó de forma cualitativa la intensidad de las tinciones frente a RE y RPg, teniendo en cuenta parámetros de intensidad ( $\emptyset$ , leve 1+, moderada 2+ e intensa 3+). Aquellos casos en los que se observó positividad de forma puntual, se categorizó como focal.
  - Con ambos parámetros, proporción e intensidad, se calculó el denominado Histoscore para RE y Progescore para RPg

mediante la siguiente fórmula: [intensidad (0, 1, 2 ó 3 cruces) + 1] x % células positivas, considerando valores por encima de 100 como positivos y valores por debajo de esta cifra, como negativos (Pérez Requena y cols., 2002) (Usuki y cols., 1998).

- De forma cualitativa se valoraron las tinciones frente a  $\alpha$ -AMS, DM, miogenina, MyoD1, mioglobina, VM, Bcl-2 y D2-40.
  - Dichas tinciones se valoraron en función de la intensidad de la tinción (0, negativa, 1+ débil, 2+ moderada y 3+ intensa). Aquellos casos en los que se observó positividad de forma puntual, se categorizó como focal.

En las tablas 3 y 4 se señalan las características, tipo de anticuerpo (Ac), procedencia, dilución y procedimiento de cada una de las técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas llevadas a cabo.

*Tabla 3. Tinciones histoquímicas*

Tinción	LAB	Tipo de Tinción	Dilución	Procedimiento
Masson's Trichrome stain Kit	DAKO	Fibras musculares: rojo	Ready to use	Artisan®
Iron Stain Kit	DAKO	Hierro: azul	Ready to use	Artisan®

Tabla 4. Anticuerpos utilizados en las técnicas inmunohistoquímicas

ANTICUERPO	LAB	CLON	ISOTIPO	INMUNÓGENO	PATRÓN TINCIÓN	CLONALIDAD	DILUCIÓN	PROCEDIMIENTO
SMA (Smooth Muscle Actin)	DAKO	1A4	IgG2a, kappa	Decapéptido sintético N-terminal de la actina $\alpha$ -músculo liso	Citoplasmático	Monoclonal	Ready to use	EnVision™ FLEX
Anti-Human Desmin	DAKO	D33	IgG1, kappa	Desmina purificada de músculo humano	Citoplasmático	Monoclonal	Ready to use	EnVision™ FLEX
Anti-Myogenin	DAKO	F5D	IgG1, kappa	Péptido de miogenina de rata conjugado a proteína portadora y péptido de fusión que contienen miogenina aa 30-224	Nuclear	Monoclonal	Ready to use	EnVision™ FLEX
Myoglobin	BIOCARE MEDICAL	N/A	N/A	Myoglobina	Citoplasmático	Policlonal	Ready to use	BIOCARE'S PEROX
Anti-MyoD1	DAKO	5.8A	IgG1, kappa	Recombinante wild type de proteína MyoD1 murina	Nuclear	Monoclonal	1:50 a 1:75	EnVision™ FLEX
Monoclonal Morse anti-vimentin	DAKO	V9	IgG1, kappa	Vimentina purificada de cristalino porcino	Citoplasmático	Monoclonal	Ready to use	EnVision™ FLEX
Anti-Human Melanosome	DAKO	HMB-45	IgG1, kappa	Extracto de metástasis de melanoma pigmentado procedente de gg. linfáticos	Citoplasmático	Monoclonal	Ready to use	EnVision™ FLEX
Anti-Human Estrogen Receptor $\alpha$	DAKO	SP1		Péptido sintético derivado del término C del receptor $\alpha$ del estrógeno humano	Nuclear	Monoclonal	Ready to use	EnVision™ FLEX
Anti-Human Progesterone Receptor	DAKO	PgR 636	IgG1, kappa	Recombinante de forma A de longitud total de receptor de progesterona humana	Nuclear	Monoclonal	Ready to use	EnVision™ FLEX



ANTICUERPO	LAB	CLON	ISOTIPO	INMUNÓGENO	PATRÓN TINCIÓN	CLONALIDAD	DILUCIÓN	PROCEDIMIENTO
PCNA	Medac	PC10	IgG2a	PCNA y cDNA de rata obtenido en el vector pR1T2T de la proteína A	Nuclear	Monoclonal	1:20	EnVision™ FLEX
Anti-Human Ki-67 Antigen	DAKO	MIB-1	IgG1, kappa	Péptido recombinante humano del fragmento de ADNc 1002 bp Ki-67	Nuclear (en mitosis, citoplasmático)	Monoclonal	Ready to use	EnVision™ FLEX
BCL-2 Oncoprotein	DAKO	124	IgG1, kappa	Péptido sintético con aminoácidos 41-54 de oncoproteína BCL2 humana	Citoplasmático	Monoclonal	Ready to use	EnVision™ FLEX
Anti-Human D2-40	DAKO	D2-40	IgG1, kappa	Disgerminoma tissue	Citoplasmático y membranoso	Monoclonal	Ready to use	EnVision™ FLEX

### **3.11. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN**

Para facilitar el análisis de los datos y aplicar el método estadístico que posteriormente se refiere, la información recogida fue introducida y procesada en un ordenador PC Intel<sup>®</sup> Pentium<sup>®</sup> 4 con S.O. Windows XP, mediante el programa de base de datos Access<sup>®</sup> 2002 de Microsoft<sup>®</sup>. Para el cálculo estadístico se utilizó el programa SPSS<sup>®</sup> 11.5.

### **3.12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico comprendió una primera aproximación descriptiva y posteriormente una segunda comparativa o inferencial.

#### **3.12.1. Estadística descriptiva**

Con la información obtenida de la base de datos, realizamos inicialmente un análisis estadístico descriptivo, incluyendo el cálculo de diferentes medidas de distribución (media, desviación típica, rango, distribución de frecuencias, etc.), así como una estimación de la función de supervivencia para cada uno de los tiempos de observación siguiendo el método de Kaplan-Meier (Kaplan y cols., 1958). Este método es el adecuado cuando queremos examinar la distribución de tiempos entre sucesos, cuando el segundo suceso no ha ocurrido necesariamente.

#### **3.12.2. Estadística comparativa**

Con el fin de comparar la supervivencia de las pacientes sometidas a TP por LAM con el resto de pacientes trasplantados por otras patologías se utilizaron los test de Mantel-Cox (Mantel, 1966), Breslow (Breslow, 1970) y Tarone-Ware (Tarone y cols., 1977). Las diferencias entre dichas pruebas

radican fundamentalmente en las ponderaciones asignadas en la construcción del estadístico correspondiente y por tanto en la mayor o menor potencia al rechazar la hipótesis nula. El test de Mantel-Cox (Mantel, 1966) es el más potente en muestras con pacientes censados y no censados y asigna pesos iguales a las observaciones a lo largo de toda la curva de supervivencia. El test de Breslow (Breslow, 1970) por su parte da más peso a las observaciones iniciales que a las finales y por tanto detecta con mayor probabilidad las diferencias existentes al principio de la curva. El test de Tarone-Ware (Tarone y cols., 1977) se recomienda cuando las funciones de supervivencia se cruzan o la proporción de pacientes censados es demasiado elevada. La aplicación simultánea de los tres test citados nos asegura el estudio del principio, zona intermedia y cola derecha de las curvas de supervivencia. Igualmente, se aplicó el test de tendencia cuando se consideró apropiado (Peto y cols., 1997).

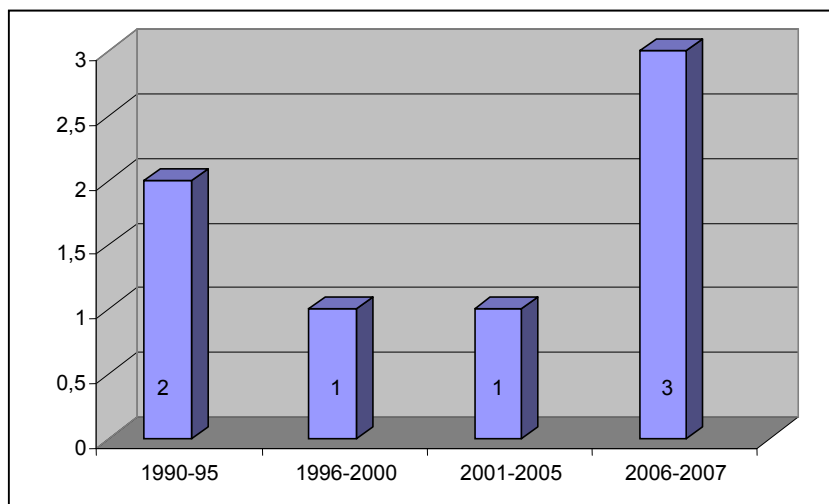
Los datos fueron considerados estadísticamente significativos cuando el valor de  $p$  no excedía de 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## 4. RESULTADOS

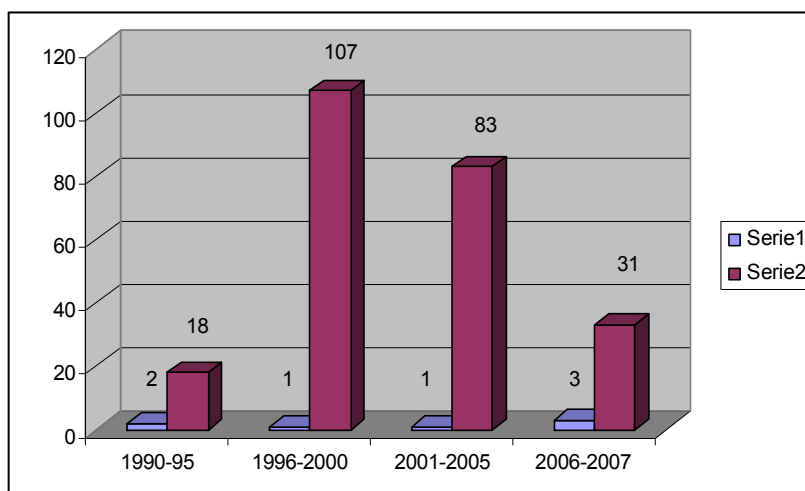
### 4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Entre febrero de 1990 y diciembre de 2007, 340 pacientes fueron sometidos a TP en el Hospital Universitario la Fe de Valencia, de los que siete fueron por LAM. En estos siete pacientes se realizó un trasplante bipulmonar secuencial (TBP), lo que supone el 2,05% del total de TP realizados y el 2,84% de 246 TBP realizados en el citado periodo (Gráficos 1 y 2).

*Gráfico 1. Número de TBP por LAM realizados según quinquenios.*



*Gráfico 2. Número de TBP realizados según quinquenios.*



Serie 1 = TBP por LAM. Serie 2 = TBP por otras patologías pulmonares.

## 4.2. VARIABLES DEL RECEPTOR

### 4.2.1. Variables demográficas

Todos los pacientes trasplantados fueron mujeres. La edad de aparición de los primeros síntomas varió entre los 25 y 45 años con una media de  $34,7 \pm 7,5$  años (rango, 25 – 45), (tabla 5).

Tabla 5. Variables demográficas

Paciente	Sexo	Edad aparición síntomas (años)
# 1	Mujer	33
# 2	Mujer	28
# 3	Mujer	44
# 4	Mujer	30
# 5	Mujer	45
# 6	Mujer	25
# 7	Mujer	34

### 4.2.2. Síntomas y hallazgos clínicos

Ninguna de las siete pacientes trasplantadas tenían antecedentes familiares de LAM. Cuatro pacientes referían historia de tabaquismo con una media de  $5,5 \pm 6,1$  años/paquete (rango, 0 – 15), (tabla 6).

En cuanto a los antecedentes obstétricos, cinco pacientes, 71,4%, referían historia de embarazos previos, con un total de nueve gestaciones, que concluyeron en cinco partos, 55,5%, y cuatro abortos, 44,4%, (tabla 6). En seis pacientes los embarazos se produjeron antes de la aparición de sintomatología dependiente de la LAM. En una paciente, con antecedentes de neumotórax espontáneo, el embarazo determinó la aparición de neumotórax bilateral e

insuficiencia respiratoria que requirió de VM, lo que condicionó la inclusión de la paciente en código cero para TBP.

*Tabla 6. Antecedentes médicos*

Paciente	Antec. LAM	Tabaquismo	Gestaciones	Partos	Abortos
# 1	No	15	1	1	0
# 2	No	0	0	0	0
# 3	No	12	2	2	0
# 4	No	5	1	0	1
# 5	No	0	4	2	2
# 6	No	0	1	0	1
# 7	No	5	0	0	0

El síntoma más predominante fue la disnea, ya que todas las pacientes presentaban dificultad respiratoria a mínimo esfuerzo, hecho, por otra parte, lógico al ser pacientes remitidas para valoración de TP. La tos fue el siguiente síntoma predominante, cuatro pacientes, junto con el neumotórax. La media de neumotórax fue de 2,5 episodios (rango, 2 - 5). Dos pacientes presentaron quilotórax y expectoración hemoptóica y sólo una paciente refería dolor torácico (tabla 7).

La media del peso fue de  $59,1 \pm 7,1$  kg (rango, 49 - 67) y la talla de  $1,58 \pm 0,7$  m (rango, 1,45 - 1,65). El estado nutricional de las pacientes fue aceptable con una media del IMC de  $23,5 \pm 2,5$  (rango, 18,6 - 26,1). Cuatro pacientes mostraron un IMC normal y tres sobrepeso. Ninguna paciente estuvo en rango de malnutrición ni de obesidad (tabla 8).

Tabla 7. Síntomas y hallazgos clínicos

Pac.	Disnea	Neumot.	Trat° Neumot.	Quilot.	Dolor	Hemoptisis	Tos
# 1	Reposo	0	-	Si	No	Si	Si
# 2	Reposo	5	Abrasión	No	No	No	No
# 3	Reposo	0	-	Si	No	No	Si
# 4	Reposo	2	Abrasión	No	Si	No	No
# 5	Reposo	2	Drenaje	No	No	Si	No
# 6	Reposo	4	Drenaje	No	No	No	Si
# 7	Reposo	0	-	No	No	No	Si

Tabla 8. Datos antropométricos

Paciente	Peso (kg)	Talla (m)	IMC
# 1	66	1,62	25,15
# 2	49	1,45	23,31
# 3	62	1,65	22,77
# 4	67	1,60	26,17
# 5	60	1,60	23,44
# 6	60	1,54	25,30
# 7	50	1,64	18,59

#### 4.2.3. Grupo sanguíneo, Rh y aclaramiento de creatinina

Tres pacientes pertenecían al grupo sanguíneo 0+ y A+, y sólo una al grupo B+. El aclaramiento de creatinina estuvo dentro de la normalidad en

todas las pacientes, quedando establecida la media en  $114 \pm 35$  ml/minuto (rango, 51 – 154), (tabla 9).

Tabla 9. Grupo sanguíneo y Rh. Aclaramiento de creatinina

Paciente	Grupo y Rh	Aclaramiento de creatinina
# 1	B+	102
# 2	O+	110
# 3	A+	51
# 4	A+	152
# 5	A+	125
# 6	O+	154
# 7	O+	104

#### 4.2.4. Estudio microbiológico

En el cultivo de esputo preTP, en una paciente se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, en otra *Stafilococcus coagulasa (-)* y en otra *Proteus mirabilis*, obteniéndose en el resto flora bacteriana saprofita. En ninguna paciente se aislaron en el esputo micobacterias y en dos se objetivó la presencia de hongos, *Candida krusei* en una y *Candida albicans* en otra (tabla 10).

Tabla 10. Estudio microbiológico de esputo

Paciente	Bacterias	Micobacterias	Hongos
# 1	<i>P. aeruginosa</i>	Negativo	Negativo
# 2	FBS	Negativo	<i>Cándida krusei</i>
# 3	<i>S. coagulasa (-)</i>	Negativo	<i>Cándida albicans</i>
# 4	<i>P. mirabilis</i>	Negativo	Negativo
# 5	FBS	Negativo	Negativo
# 6	FBS	Negativo	Negativo
# 7	FBS	Negativo	Negativo



En cuanto al estado serológico, todas las pacientes mostraron positividad frente a CMV, VHS, VEB, y VVZ. Por el contrario, fueron negativas para VHB, VHC, y VIH. Ninguna paciente mostró Ac IgG frente a *Leishmania* y *Treponema pallidum*, mientras que una paciente mostró frente a *Toxoplasma*. Por último, una paciente mostró positividad en el test de Mantoux (tablas 11 y 12).

Tabla 11. Estudio microbiológico. Virus

Pac.	CMV	VHS	VEB	VVZ	VHB	VHC	VIH
# 1	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG
#. 2	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG
# 3	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG
# 4	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG
# 5	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG
# 6	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG
# 7	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG

POS = Positivo, NEG = Negativo

Tabla 12. Estudio microbiológico. Parásitos y Mantoux

Paciente	Sífilis	Toxoplasma	Leishmania	Mantoux
# 1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
# 2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
# 3	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
# 4	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
# 5	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
# 6	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
# 7	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

#### 4.2.5. Estudio mediante técnicas de imagen

El estudio radiológico de tórax fue patológico en todas las pacientes. Cuatro presentaban imágenes quísticas y/o bullas, cuatro un patrón retículo-nodular, en dos se objetivó la presencia de neumotórax, en una hiperinsuflación pulmonar y en otra un derrame pleural. La asociación de dos hallazgos radiológicos se observó en cuatro pacientes, siendo la asociación más frecuente la presencia de quistes/bullas y el neumotórax (tabla 13).

Tabla 13. Rx de tórax

Paciente	Quistes - Bullas	P. Retículo-nodular	Neumotórax	Derrame	Hiper-insuflación
# 1	No	Si	No	Si	No
# 2	Si	No	Si	No	no
# 3	No	Si	No	No	No
# 4	Si	No	No	No	No
# 5	Si	Si	No	No	Si
# 6	Si	No	Si	No	No
# 7	No	Si	No	No	No

En cuanto a la TAC, todas las pacientes mostraban bullas y quistes pulmonares bilaterales, en dos se objetivó la presencia de neumotórax, en una derrame pleural y en otra hiperinsuflación. En esta ocasión, también la asociación más frecuente fue la presencia de quistes/bullas y el neumotórax que se observó en dos pacientes (tabla 14).

Tabla 14. TAC

Paciente	Quistes-Bullas	Patrón reticulo-nodular	Vidrio deslust.	Neumot.	Derrame	Hiper-insuflac.
# 1	Si	Si	No	No	Si	No
# 2	Si	No	No	Si	No	No
# 3	Si	No	No	No	No	Si
# 4	Si	No	No	No	No	No
# 5	Si	No	No	No	No	No
# 6	Si	No	No	Si	No	No
# 7	Si	No	No	No	No	No

En las cuatro últimas pacientes trasplantadas se estudió el índice de masa ósea. En una paciente éste estuvo en rango de normalidad, dos en rango de osteopenia y una de osteoporosis (tabla 15).

Tabla 15. Densitometría

Paciente	Normal	Osteopenia	Osteoporosis
# 1	-	-	-
# 2	-	-	-
# 3	-	-	-
# 4		Si	
# 5			Si
# 6		Si	
# 7	Si		

#### 4.2.6. Valoración funcional respiratoria

Los valores obtenidos en la exploración funcional respiratoria de cada paciente quedan recogidos en las tablas 16 y 17. En la tabla 18 se expone la media, desviación típica y rango de cada uno de los valores estimados en la valoración funcional respiratoria.

*Tabla 16. Valores espirométricos*

Paciente	FVC (%)	FEV1(%)	FEV1/ FVC	FVC post-B2 (%)	FEV1 post-B2 (%)
# 1	2,21 (64)	0,67 (22)	30	-	-
#, 2	1,06 (42)	0,70 (32)	66	1,28 (51)	0,72 (32)
# 3	2,28 (74)	0,90 (34)	40	2,72 (88)	1,31 (49)
# 4	2,70 (88)	1,00 (38)	37	2,69 (88)	1,12 (43)
# 5	2,33 (89)	0,82 (31)	34	2,35 (90)	0,81 (31)
# 6	2,29 (73)	1,10 (41)	48	2,62 (84)	1,49 (56)
# 7	3,10 (92)	0,90 (31)	29	3,17 (94)	1,06 (37)

B2 = Agonistas beta 2

*Tabla 17. Volúmenes pulmonares, difusión de CO y test de 6 minutos marcha*

Paciente	TLC (%)	DLCOsb%	KCOsb%	T6MM (m)
# 1	-	44	-	-
# 2	2,08 (56)	7	20	-
# 3	5,62 (110)	30	32	175
# 4	3,00 (85)	31	40	231
# 5	5,88 (125)	31	31	344
# 6	4,05 (92)	35	51	-
# 7	5,95 (118)	-	-	208

Valores normales: TLC 80 a 120%

Tabla 18. Valores espirométricos. Estadísticos descriptivos

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
FVC	7	1,06	3,10	2,28	,63
FVC%	7	42	92	74,57	17,64
FEV1	7	,67	1,1	,87	,15
FEV1%	7	22	41	32,71	6,05
FEV1/FVC	7	29	66	40,57	12,93
TLC	6	2,08	5,95	4,43	1,64
TLC%	6	56	125	97,66	25,46
DLCOb%	6	7	40	29	11,4
KCOsb%	6	20	51	34,66	12,42

La interpretación de la valoración funcional respiratoria preTP de cada paciente fue como sigue:

- #1.- Alteración ventilatoria mixta obstructiva muy grave y restrictiva moderada. Descenso moderado de la difusión.
- #2.- Alteración ventilatoria mixta obstructiva muy grave y restrictiva grave con test broncodilatador negativo. Descenso grave de la difusión.
- #3.- Alteración ventilatoria mixta obstructiva muy grave y restrictiva ligera. Test broncodilatador positivo. Descenso grave de la difusión.
- #4.- Alteración ventilatoria obstructiva grave. Test broncodilatador negativo. No signos de atrapamiento aéreo. Descenso grave de la difusión que no se corrige con el volumen alveolar.
- #5.- Alteración ventilatoria obstructiva muy grave. Descenso grave de la difusión.
- #6.- Alteración ventilatoria mixta obstructiva grave y restrictiva ligera. Test broncodilatador positivo. Descenso grave de la difusión.

#7.- Alteración ventilatoria obstructiva muy grave. Test broncodilatador negativo.

Los valores obtenidos en la gasometría de cada paciente quedan recogidos en la tabla 19. En la tabla 20 se expone la media, DS y rango de cada uno de los valores gasométrico estimados. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la existencia de una insuficiencia respiratoria global en una paciente y parcial en el resto, con signos de hiperventilación.

*Tabla 19. Valores gasométricos*

Paciente	FiO <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	pH
# 1	0,21	48	48	7,34
# 2	0,21	38	35	7,44
# 3	0,21	45	27	7,44
# 4	0,21	54	33	7,44
# 5	0,21	60	32	7,45
# 6	0,21	47	34	7,42
# 7	0,21	56	29	7,45

*Tabla 20. Valores gasométricos. Estadísticos descriptivos*

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PaO <sub>2</sub> receptor	7	38	60	49,71	7,45
PaCO <sub>2</sub> receptor	7	27	34	31,71	2,69
pH receptor	7	7,34	7,45	7,43	,04

En cuanto a los valores de la gammagrafía de perfusión pulmonar, en tres casos el pulmón derecho fue predominante, y en dos la perfusión izquierda y derecha fueron equivalentes. Sólo en una ocasión el pulmón izquierdo fue predominante. Una paciente no pudo ser estudiada por situación clínica desfavorable, código cero (tabla 21).

*Tabla 21. Perfusión pulmonar*

Paciente	Perfusión derecha (%)	Perfusión izquierda (%)
# 1	52	48
# 2	50	50
# 3	52	48
# 4	50	50
# 5	52	48
# 6	-	-
# 7	46	54

#### **4.2.7. Valoración cardiológica**

Todas las pacientes mostraron un ECG con trazado normal. En cuanto a los valores obtenidos en la ventriculografía isotópica, todas, excepto una, mostraron cifras por debajo de la normalidad de la FEVD. En cuanto a la FEVI, dos pacientes estuvieron por debajo de la norma.

En la ecocardiografía, en dos pacientes se objetivó dilatación ventricular derecha. En ambas pacientes se realizó un cateterismo derecho objetivándose HTP en las dos pacientes ya que la PAPm fue  $\geq$  de 25 mmHg (tabla 22).

Tabla 22. Valoración cardiológica

Paciente	ECG	FEVD (%)	FEVI (%)	Ecocardio	Cateter. Dcho.
# 1	Normal	29	54	Normal	-
# 2	Normal	40	70	Normal	-
# 3	Normal	33	63	Normal	-
# 4	Normal	37	53	Dilatac VD	PAPm = 30
# 5	Normal	36	59	Dilatac VD	PAPm = 32
# 6	Normal	-	-	Normal	-
# 7	Normal	47	60	Normal	-

FE = fracción de eyección. VD = ventrículo derecho. VI = ventrículo izquierdo. PAPm = presión media en arteria pulmonar.

#### 4.2.8. Manifestaciones extrapulmonares de la LAM

En cuanto a las manifestaciones extrapulmonares de la LAM es de resaltar la elevada incidencia de patología abdominal, cinco pacientes. En el estudio de TAC toracoabdominal, tres pacientes presentaron nódulos retroperitoneales, una mostró un AML renal y otra ausencia de riñón izquierdo por antecedente de nefrectomía por AML sangrante. Una paciente mostró nódulos mediastínicos. No se objetivaron manifestaciones, cerebrales, cutáneas, etc., en ninguna de las pacientes estudiadas (tabla 23).

Tabla 23. Manifestaciones extrapulmonares de la LAM

Paciente	AML	Nódulos Retroperitoneales	Nódulos Mediastínicos
# 1	No	No	No
# 2	No	No	No
# 3	No	Si	No
# 4	Si (nefrectomía izda)	No	No
# 5	Si	Si	Si
# 6	No	Si	No
# 7	No	No	Si



#### 4.2.9. Asociación de LAM y TSC

No se objetivó en la exploración clínica ni en el estudio por imagen ninguna manifestación de TSC, ni a nivel cutáneo, SNC, renal, cardiaco u otro órgano, por lo que todas las pacientes fueron encuadradas dentro de la S-LAM (tabla 24).

*Tabla 24. Asociación LAM y TSC*

Paciente	Cutáneos	SNC	Renales	Otros
# 1	No	No	No	No
# 2	No	No	No	No
# 3	No	No	No	No
# 4	No	No	No	No
# 5	No	No	No	No
# 6	No	No	No	No
# 7	No	No	No	No

#### 4.2.10. Diagnóstico morfológico preTP de LAM y hallazgos inmunohistoquímicos

El diagnóstico morfológico de LAM preTP se realizó en cinco pacientes. En dos pacientes el HMB-45 fue positivo. Sólo en una paciente se completó el diagnóstico con determinación de RE, RPg, siendo en este caso débilmente positivos (tabla 25).

Tabla 25. Diagnóstico morfológico preTP de la LAM y hallazgos inmunohistoquímicos

Paciente	D. morfológico	RE	RPg	HMB-45
# 1	LAM	-	-	-
# 2	LAM	-	-	-
# 3	LAM	Positivo	Positivo	Positivo
# 4	LAM	-	-	-
# 5	LAM	-	-	Positivo
# 6	*	-	-	-
# 7	*	-	-	-

\* Diagnóstico de LAM sobre criterios clínico-radiológicos.

#### 4.2.11. Establecimiento del diagnóstico de LAM

La edad media al establecimiento del diagnóstico fue de  $36,6 \pm 6,5$  años (rango, 24 – 46). La diferencia entre la edad de aparición de los síntomas y la edad de establecimiento del diagnóstico fue de  $2,4 \pm 2,6$  años (rango, 0 – 7).

El diagnóstico de LAM se estableció por biopsia pulmonar en cinco pacientes y por TACAR en dos (tabla 26).

Tabla 26. Establecimiento del diagnóstico

Paciente	Edad diagnóstico	Intervalo entre síntomas y diagnóstico (años)	Método diagnóstico
# 1	35	2	Biopsia
# 2	33	5	Biopsia
# 3	44	0	Biopsia
# 4	37	7	Biopsia
# 5	46	1	Biopsia
# 6	27	2	TACAR
# 7	34	0	TACAR

#### 4.2.12. Tratamiento de la LAM preTP

Cinco pacientes habían recibido tratamiento con progesterona durante un periodo que osciló entre 1 y 48 meses y otra con antiestrógenos durante 24 meses. Todas las pacientes fueron tratadas con corticoides en algún momento de su evolución, siendo la duración variable y sin que se mantuvieran más allá de tres meses. Ninguna paciente fue sometida a ovariectomía (tabla 27).

Tabla 27. Tratamiento de la LAM antes del TP

Paciente	Corticoides	Antiestrógenos	Progesterona	Ovariectomía
# 1	Si	Si/24 meses	No	No
# 2	Si	No	No	No
# 3	Si	No	Si/8 meses	No
# 4	Si	No	Si/6 meses	No
# 5	Si	No	Si/48 meses	No
# 6	Si	No	Si/1mes	No
# 7	Si	No	Si/10 meses	No

#### 4.2.13. Cirugía pulmonar preTP

Cinco pacientes tenían antecedentes quirúrgicos torácicos. En tres se había realizado una biopsia pulmonar, dos a cielo abierto y una por videotoroscopia. Dos pacientes habían sido operadas por neumotórax bilateral metacrónicos y sometidas a abrasión pleural. En ninguna paciente se realizó una pleurectomía (tabla 28).

Tabla 28. Cirugía previa al TP

Paciente	Biopsia cielo abierto	Pleurodesis	Pleurectomía
# 1	Si	No	No
# 2	No	Si	No
# 3	Si	No	No
# 4	No	Si	No
# 5	Si	No	No
# 6	No	No	No
# 7	No	No	No

#### 4.3. VARIABLES DEL DONANTE

En cuanto al donante, cinco fueron hombres y dos mujeres. La edad media fue de  $32,2 \pm 9,8$  años (rango, 19 – 50). La media del peso fue de  $70,5 \pm 9,4$  kg (rango 56 - 83) y de la talla de  $1,71 \pm 0,8$  m (rango, 1,60 – 1,85), (tabla 29).

Tabla 29. Variables demográficas del donante

Donante	Sexo	Edad	Peso (kg)	Talla (m)
# 1	Hombre	34	75	1,75
# 2	Hombre	19	70	1,75
# 3	Hombre	40	83	1,74
# 4	Hombre	50	75	1,65
# 5	Mujer	33	56	1,60
# 6	Mujer	29	75	1,65
# 7	Hombre	28	60	1,85

La causa de muerte cerebral fue en tres ocasiones por AVC e igual número por TCE. En una ocasión fue por anoxia cerebral tras parada cardíaca. La PaO<sub>2</sub> en el momento de la oferta de los pulmones fue de 501 ± 74,8 mmHg (rango, 412 – 610). La media de estancia en la UCI fue de 2,1 ± 2,1 días (rango, 1 – 7), (tabla 30).

Tabla 30. Variables del donante

Donante	Grupo y Rh	Causa de muerte	PaO <sub>2</sub>	Días UCI
# 1	B+	AVC	535	1
# 2	O-	TCE	575	1
# 3	A-	TCE	432	7
# 4	A+	AVC	412	1
# 5	A+	TCE	452	2
# 6	O+	Anoxia por PC	610	1
# 7	O+	AVC	494	2

AVC = Accidente vasculo-cerebral. TCE = Traumatismo craneoencefálico. PC = Parada cardíaca.

En cuatro donantes se aisló FBS en el cultivo del aspirado bronquial. En un donante se aisló *Escherichia coli* y *Staphylococcus coagulasa negativo*, en otro *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans* y en otro *Klebsiella pneumoniae*. No se aislaron hongos. En cuanto al estado serológico todos los donantes, excepto uno, fueron positivos para CMV (tabla 31).

Tabla 31. Bacteriología y status CMV

Donante	Bacteriología	Hongos	CMV	Donante
# 1	<i>E. Colli, Staf coag (-)</i>	Negativo	Positivo	Subóptimo
# 2	FBS	Negativo	Negativo	Óptimo
# 3	FBS	Negativo	Positivo	Óptimo
# 4	<i>S. aureus y S viridans</i>	Negativo	Positivo	Subóptimo
# 5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negativo	Positivo	Subóptimo
# 6	FBS	Negativo	Positivo	Óptimo
# 7	FBS	Negativo	Positivo	Óptimo

Considerando conjuntamente los parámetros antes mencionados, y siguiendo la normativa internacional (Orens y cols., 2003), (Organización Nacional de Trasplantes. 2008), cuatro donantes fueron considerados óptimos y tres subóptimos por presencia de gérmenes en el aspirado bronquial.

En cuanto a la solución de perfusión utilizada para la preservación pulmonar, la solución de Euro-Collins modificada fue usada en los primeros cuatro donantes y la de Celsior® en tres. En los últimos cinco donantes se realizó una segunda perfusión retrógrada, en banco, del lecho vascular pulmonar. En todos los casos el aspecto del líquido de la segunda reperfusión fue normal, excepto en dos casos en los que se observó grumos grasos en suspensión en un donante cuya causa de muerte fue traumática y microcoágulos sanguíneos en otro cuya causa de muerte fue por anoxia cerebral tras parada cardíaca (tabla 32).

Tabla 32. Variables de solución de preservación pulmonar

Donante	Solución preservación	Perfusión retrógrada	Características perfus. retrógrada
# 1	Euro-Collins	No	-
# 2	Euro-Collins	No	-
# 3	Euro-Collins	Si	Normal
# 4	Euro-Collins	Si	Normal
# 5	Celsior®	Si	Suspensión grasa
# 6	Celsior®	Si	Minicoágulos
# 7	Celsior®	Si	Normal

#### 4.4. VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

La media de edad en el TP fue de  $37,85 \pm 7,8$  años (rango, 27 - 50). La media de la diferencia de tiempo entre el inicio de los síntomas y la realización del TP fue de  $3,7 \pm 2,7$  años (rango, 0 – 8). Igualmente, la diferencia de tiempo entre el diagnóstico y el TP fue de  $1,3 \pm 1,4$  años (rango, 0-4), (tabla 33).

Tabla 33. Edad TP. Diferencia inicio síntomas y TP. Diferencia diagnóstico y TP

Paciente	Edad y TP	Intervalo entre inicio síntomas y TP (años)	Intervalo entre diagnóstico y TP (años)
# 1	36	3	1
# 2	34	6	1
# 3	46	2	2
# 4	38	8	1
# 5	50	5	4
# 6	27	2	0
# 7	36	0	0

El tiempo en lista de espera fue de  $117,3 \pm 82$  días (rango, 15 – 216). En todos los casos se realizó un TBP. Todos los TP fueron electivos, excepto una paciente que fue incluida en código cero por neumotórax bilateral hipertensivo e insuficiencia respiratoria que precisó de VM, tras un embarazo que concluyó en aborto espontáneo a los 3 meses de gestación (tabla 34).

*Tabla 34. Variables del procedimiento quirúrgico*

Paciente	Lista espera (días)	Tipo de TP	Código de TP
# 1	77	Bipulmonar	Electivo
# 2	179	Bipulmonar	Electivo
# 3	216	Bipulmonar	Electivo
# 4	30	Bipulmonar	Electivo
# 5	104	Bipulmonar	Electivo
# 6	15	Bipulmonar	Código cero
# 7	200	Bipulmonar	Electivo

La media del tiempo de isquemia del primer pulmón fue de  $232 \pm 82$  minutos (rango, 160 – 400) y para el segundo pulmón de  $339 \pm 99$  minutos (rango, 200 – 480). En cuanto a problemas intraoperatorios, cuatro pacientes precisaron de CEC, dos por inestabilidad hemodinámica desde el inicio de la intervención y dos al iniciar el implante del segundo pulmón por HTP y edema en el pulmón recién implantado (tabla 35).



Tabla 35. Variables del procedimiento quirúrgico

Paciente	Isquemia 1° pulmón (min)	Isquemia 2° pulmón (min)	CEC	Motivo CEC
# 1	180	480	Si	2° pulmón
# 2	210	380	Si	2° pulmón
# 3	160	200	No	-
# 4	270	345	No	-
# 5	225	285	Si	Inicio
# 6	400	455	Si	Inicio
# 7	180	280	No	-

CEC = Circulación extracorporea.

Según los protocolos quirúrgicos, cinco pacientes presentaron adherencias pleurales, cuatro bilaterales, de la que tres fueron severas. En cuanto a estas últimas, en dos pacientes la causa se debió al antecedente de abrasión pleural de ambas cavidades por neumotórax recidivante y en otra por biopsia pulmonar previa. Dos pacientes presentaron adherencias pleurales moderadas por episodio de neumotórax que se solucionó exclusivamente con drenaje endotorácico. En otras dos, los pulmones estaban libres de adherencias (tabla 36).

Tabla 36. Adherencias pulmonares

Paciente	Adherencias	Localización	Causa
# 1	Intensas	Unilaterales	Biopsia
# 2	Intensas	Bilaterales	Abrasión bilateral
# 3	No	-	-
# 4	Intensas	Bilaterales	Abrasión bilateral
# 5	Moderadas	Bilaterales	Neumotórax
# 6	Moderadas	Bilaterales	Neumotórax
# 7	No	-	-

Tres pacientes padecieron hemorragia intraoperatoria, dos severa y una moderada, coincidiendo con las tres pacientes que presentaron adherencias pleurales severas. En tres pacientes se objetivó la presencia de líquido pleural quiloso cuando se realizó el TP (tabla 37).

*Tabla 37. Hemorragia y Quilotórax intraoperatorio*

Paciente	Hemorragia intraoperatoria	Quilotórax intraoperatorio
# 1	Severa	No
# 2	Moderada	No
# 3	No	Si
# 4	Severa	No
# 5	No	No
# 6	No	Si
# 7	No	Si

#### **4.5. INMUNOSUPRESIÓN DE INICIO Y PROFILAXIS**

El régimen de inmunosupresión de inicio se cumplimentó con tres agentes inmunosupresores en todos los casos. Todas las pacientes fueron tratadas con corticoides. En cuanto a los anticalcineurínicos, seis pacientes llevaron ciclosporina A y una tacrólimus. En cuanto a los inhibidores de la síntesis de proteínas de novo, igualmente, seis pacientes fueron tratadas con azatioprina y una con micofenolato mofetil. En ninguna paciente se prescribió otro tipo de inmunosupresor, incluido inhibidores del mTOR como la rapamicina (tabla 38).

Tabla 38. Inmunosupresión de inicio

Paciente	Corticoide	CsA	FK506	Aza	MMF	mTOR
# 1	Si	Si	No	Si	No	No
# 2	Si	Si	No	Si	No	No
# 3	Si	Si	No	Si	No	No
# 4	Si	Si	No	Si	No	No
# 5	Si	Si	No	Si	No	No
# 6	Si	Si	No	No	Si	No
# 7	Si	No	Si	Si	No	No

CsA = ciclosporina A. FK506 = tacrólimus. Aza = azatioprina. MMF = micofenolato mofetil. mTOR = sirolimus o everolimus

En todas las pacientes se prescribió profilaxis antibacteriana con betalactámico más quinolona, además nuestro protocolo contempla la administración de un antibiótico inhalado (colistina) y mupirocina nasal. La profilaxis antivírica se realizó con ganciclovir/valganciclovir. La antifúngica con fluconazol, anfotericina B inhalada y óvulos vaginales de mycostatin, éste último en las cuatro primeras pacientes. La terapia antiparasitaria se realizó con Trimetoprim/Sulfametoxazol (tabla 39).

Tabla 39. Profilaxis postTP

Paciente	Bacterias	Virus	Hongos	Parásitos
# 1	Betalactámico Quinolonas Colistina inh Mupirocina nasal	Ganciclovir/ Valganciclovir	Fluconazol AnfoB inh Nistatina	TMP/SMX
# 2	Betalactámico Quinolonas Colistina inh Mupirocina nasal	Ganciclovir/ Valganciclovir	Fluconazol AnfoB inh Nistatina	TMP/SMX
# 3	Betalactámico Quinolonas Colistina inh Mupirocina nasal	Ganciclovir/ Valganciclovir	Fluconazol AnfoB inh Nistatina	TMP/SMX
# 4	Betalactámico Quinolonas Colistina inh Mupirocina nasal	Ganciclovir/ Valganciclovir	Fluconazol AnfoB inh Nistatina	TMP/SMX
# 5	Betalactámico Quinolonas Colistina inh Mupirocina nasal	Ganciclovir/ Valganciclovir	Fluconazol AnfoB Lip inh Nistatina	TMP/SMX
# 6	Betalactámico Quinolonas Colistina inh Mupirocina nasal	Ganciclovir/ Valganciclovir	Fluconazol AnfoB Lip inh Nistatina	TMP/SMX
# 7	Betalactámico Quinolonas Colistina inh Mupirocina nasal	Ganciclovir/ Valganciclovir	Fluconazol AnfoB Lip inh Nistatina	TMP/SMX

Anfo B inh = Anfotericina B inhalada. Anfo B Lip inh = Anfotericina B liposomal inhalada.  
 TMP/SMX = Trimetoprim/Sulfametoxazol

#### 4.6. VARIABLES HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS DEL PULMÓN NATIVO

Se han estudiado siete casos que correspondían a piezas de neumonectomía bilateral y linfadenectomía hiliar, procedentes de pacientes sometidas a TBP. El tamaño medio de las piezas de neumonectomía fue de 19,5 x 15,3 x 8,6 cm (rango, 15-23 x 9-20 x 5-10 cm). En conjunto, entre todos los casos se aislaron un total de 33 ganglios linfáticos de localización hiliar.

Se realizó una media de 21 bloques de parafina por pieza de neumonectomía (rango, 17 - 29), la representatividad de cada uno de los lóbulos se expone en la tabla 40.

La media del número de ganglios analizados por cada caso fue de  $5,5 \pm 3,7$  ganglios (rango, 1 – 10). El 90% de los ganglios analizados estaban afectados por LAM, con una media de  $5 \pm 3,7$  ganglios (rango 1 – 9), (tabla 41).

*Tabla 40. Número de secciones por lóbulo pulmonar*

Lóbulo pulmonar	Nº de secciones	Porcentaje
Lóbulo superior derecho	23	16,7%
Lóbulo medio	16	11,6%
Lóbulo inferior derecho	16	11,6%
Lóbulo superior izquierdo	23	16,7%
Lóbulo inferior izquierdo	25	18,2%
No especificado	34	24,8%
Total	137	100%

Tabla 41. Recuento de ganglios

Paciente	Nº ganglios	Nº afectados	Porcentaje
# 1	2	2	100%
# 2	-	-	-
# 3	9	9	100%
# 4	4	2	50%
# 5	7	7	100%
# 6	1	1	100%
# 7	10	9	90%

Desde el punto de vista morfológico, macroscópicamente, todos los pulmones examinados mostraron un patrón quístico difuso que semejaba un enfisema pulmonar severo (Figs. 3 y 4). Microscópicamente, en tres pacientes el componente quístico estaba comprendido entre el 25 y 50% de la superficie pulmonar estudiada, y en los cuatro restantes por encima del 50%. Igual resultado se comprobó con respecto al componente proliferativo. Recapitulando ambos parámetros, seis de los casos estudiados se clasificaron como grado 3 de acuerdo al *score* de Matsui, y sólo en uno la valoración fue de grado 2. En todos los casos la valoración del componente quístico y proliferativo fue superior al 25% (tabla 42), (Figs. 5 y 6).

Igualmente, en nuestro estudio hemos diferenciado entre los dos tipos celulares descritos por Bonetti y cols., uno de células de mediano tamaño con morfología fusiforme y de localización preferentemente central, y otro tipo de mayor tamaño y morfología epiteliode, de localización más periférica en los nódulos proliferativos (Bonetti y cols., 1991) (Fig. 7).

En todos los vasos arteriales estudiados el índice calculado para valorar la HTP fue  $\geq$  del 20%, por lo que todas las pacientes reunían, morfológicamente, criterios de HP (tabla 43), (Fig. 8).

En cuanto a los valores de hemosiderosis, en cuatro casos fue moderada, en dos leve y en uno severa, en concordancia clara con los resultados obtenidos en la tinción de Perls (tabla 42), (Figs. 9 y 10).

El estudio inmunohistoquímico, con respecto a los marcadores de músculo liso, mostró que todos nuestros casos expresaron  $\alpha$ -AMS de forma intensa (3+) (figs. 11 y 12), y en relación a la DM dos casos fueron negativos y cinco positivos, de forma moderada (2+), (Fig. 13).

Además, la expresión de marcadores de diferenciación muscular estriada fue negativa en todos los casos (Fig. 14). Igualmente, se consideró negativa la expresión frente a mioglobina. Por el contrario, todos los casos mostraron positividad citoplasmática frente a MyoD1, siendo moderada (2+) en cinco de ellos y leve (1+) en dos (Fig. 15).

Frente a marcadores de expresión melánica, todos los casos tuvieron positividad para HMB-45 oscilando entre un 6 y un 77,5% (Figs. 16 y 17).

Con respecto a los receptores hormonales, todos los casos, excepto uno, expresaron RE en distinta proporción, oscilando entre un 28 y un 70% el porcentaje de células LAM teñidas (Figs. 18 y 19). En el caso de RPg, cuatro casos fueron positivos y 3 negativos, variando el porcentaje de células marcadas entre el 15 y el 50% (Figs. 20 y 21). En algunos de los campos se observó cierta tendencia de predominio de la tinción, tanto frente a estrógenos como progesterona, en zonas periféricas de los nódulos de células LAM. Los resultados obtenidos y el índice Histocore y Progescor, se muestran en la tabla 44.

El PCNA fue positivo en todos los casos, observándose proporciones entre un 64,8 y 87,1% de células marcadas (Fig. 22).

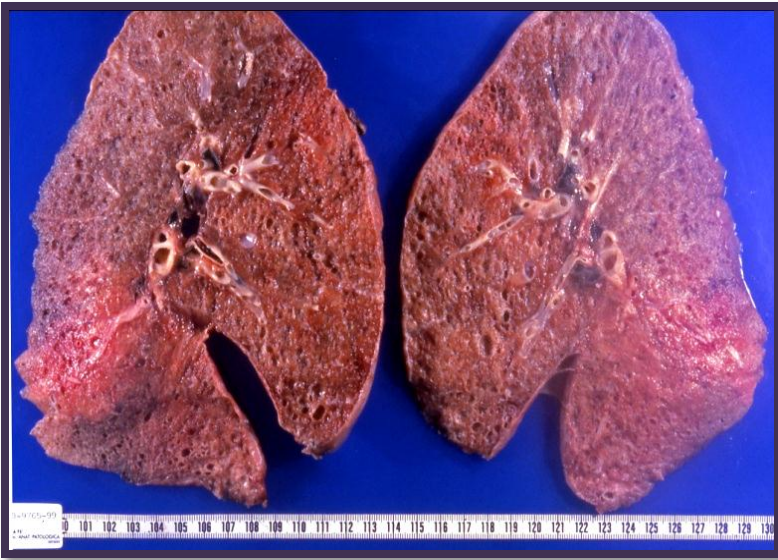
El índice de proliferación celular valorado mediante Ki-67 osciló entre un 1 y 2,5% (Fig. 23).

La expresión del marcador de inhibición de apoptosis Bcl-2 fue positiva en todos los casos; de forma focal en un caso, moderada (2+) en cinco e intensa (3+) en uno (Fig. 24). Creemos de interés señalar que la expresión focal de BCL-2 se objetivó en la misma paciente que presentó expresión negativa de RE.

Todos nuestros casos expresaron VT, acorde con la naturaleza mesenquimal de la lesión (Fig. 25). La expresión de D2-40, marcador de endotelio linfático, también fue positiva en todos los casos (Fig. 26).

En la tabla 45, se resumen todos los hallazgos inmunohistoquímicos obtenidos.

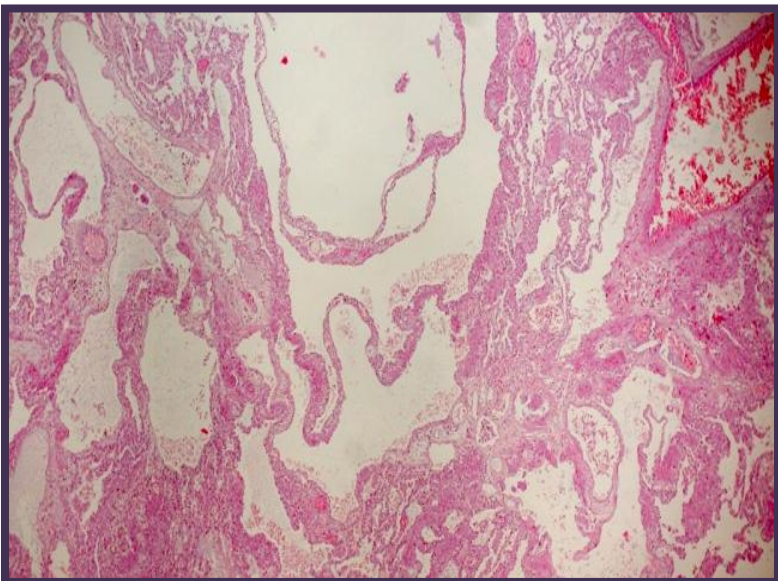




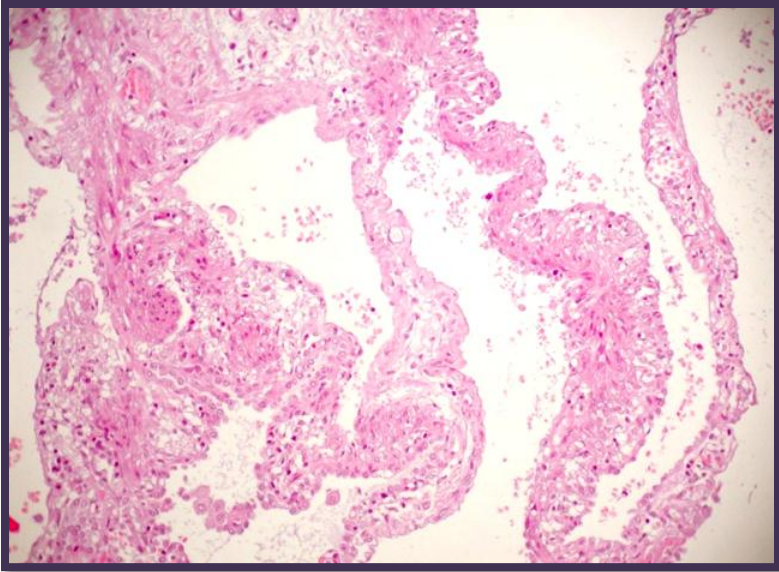
*Fig. 3. Imagen macroscópica pulmonar completa de paciente receptor, tras realizar secciones longitudinales completas previa fijación formólica por vía endobronquial, mostrando un patrón microquístico difuso de todo el parénquima.*



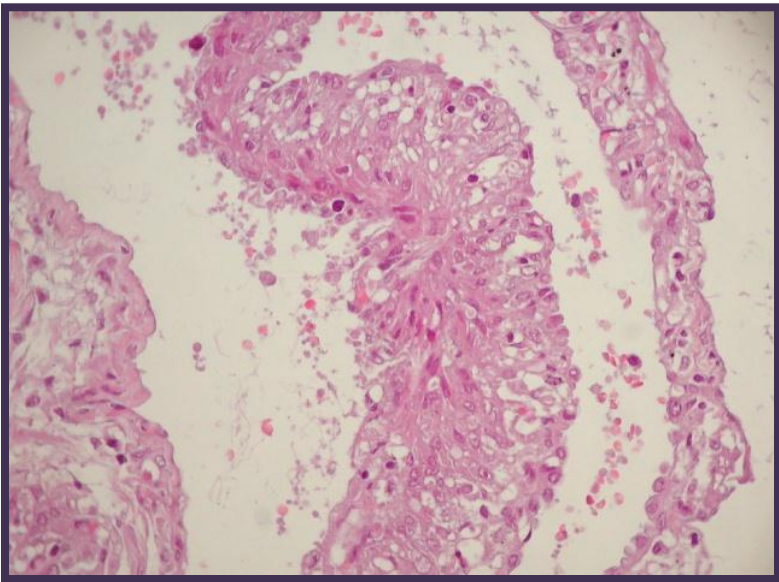
*Fig. 4. Imagen macroscópica detalle de la anterior donde se constata la presencia de estructuras quísticas, de pequeño y mediano diámetro, dispuestas de forma difusa desde las áreas hiliares hasta la superficie pleural.*



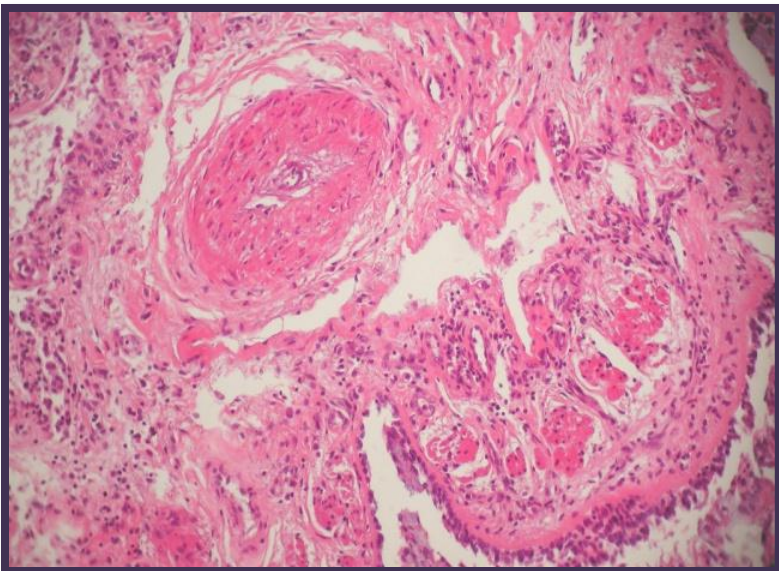
*Fig. 5. Imagen microscópica a pequeño aumento de parénquima pulmonar afecto de LAM, apreciándose numerosos áreas lesionales quísticas, de diferente tamaño, y en cuyas paredes se aprecian zonas micronodulares de carácter proliferativo celular. (H&E, 100x)*



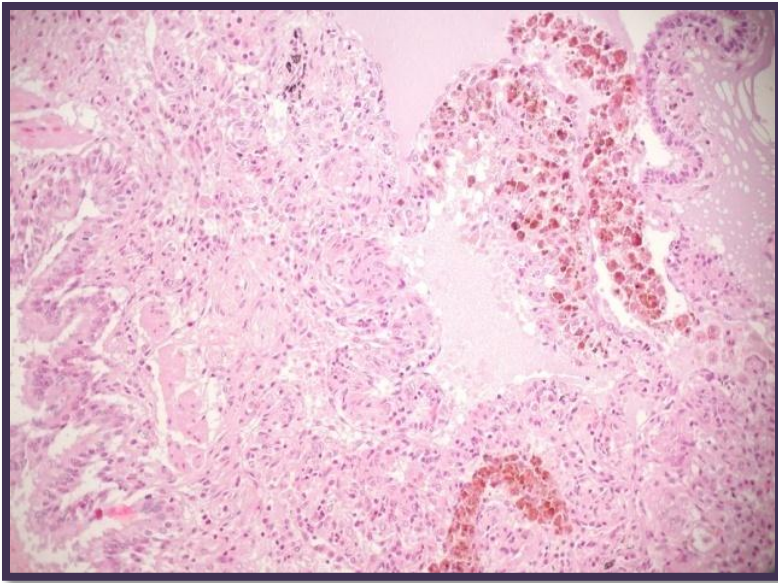
*Fig 6. Detalle de la constitución histológica de las paredes quísticas, apreciándose el componente proliferativo celular LAM existente en estas paredes (H&E, 200x)*



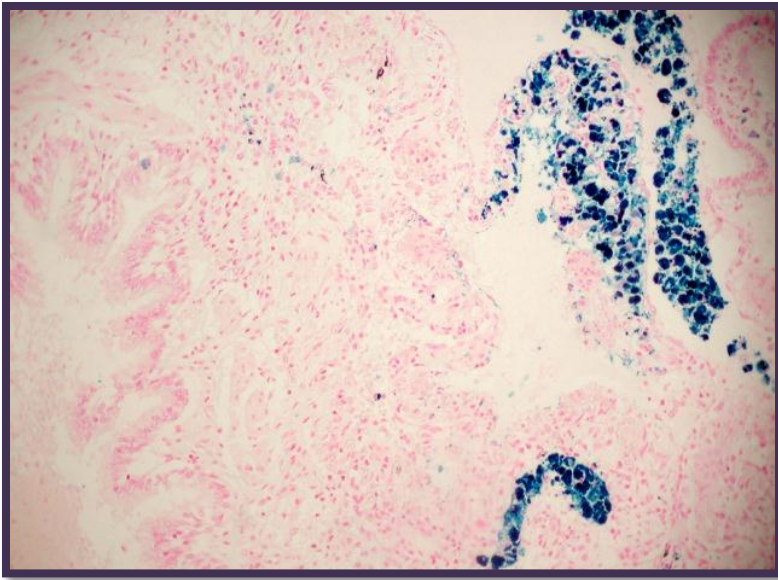
*Fig. 7. Detalle de tres espacios aéreos microquísticos situado de forma contigua y separados por tabiques de variable espesor con presencia de elementos proliferativos LAM sin llegar a conformar crecimientos nodulares (H&E, 400x)*



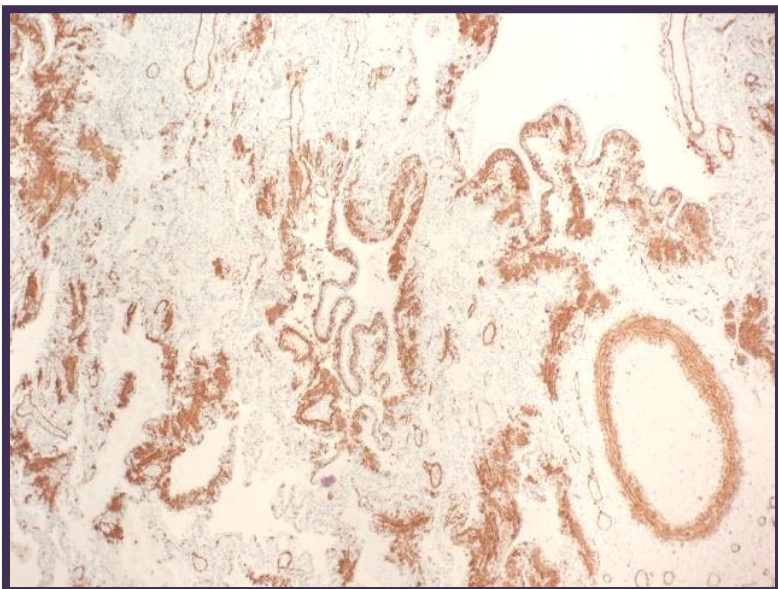
*Fig. 8. Imagen de vaso arterial de mediano calibre, situado en vecindad a una estructura bronquial, con claros rasgos morfológicos de hipertensión pulmonar. Apreciase el engrosamiento concéntrico de la pared vascular con marcada reducción del calibre luminal: el espesor parietal vascular es cuatro-cinco veces el diámetro luminal (H&E, 200x)*



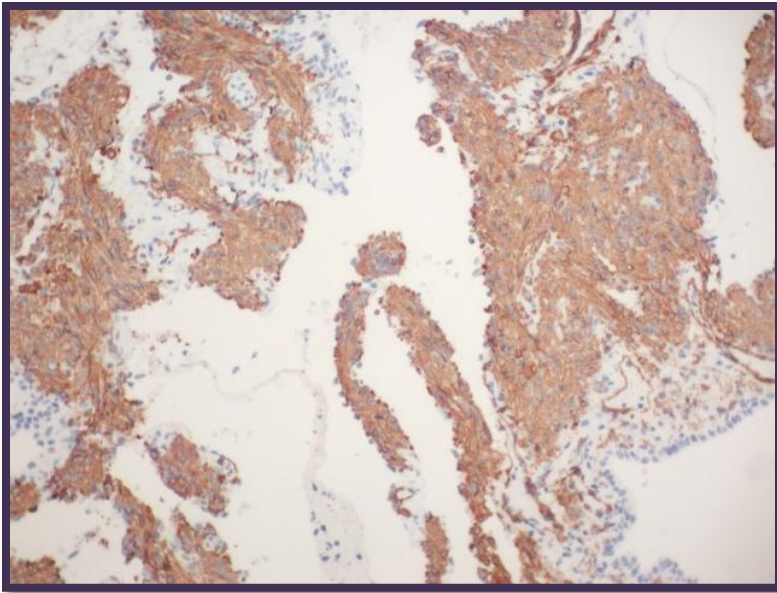
*Fig. 9 Imagen microscópica a pequeño aumento en la que se aprecia pérdida parcial de la arquitectura pulmonar, con presencia de estructuras quísticas de tamaño variable, en cuya pared se observan áreas de proliferación celular, así como zonas de microhemorragia intersticial, con presencia de macrófagos intraalveolares pigmentados (H&E 200x)*



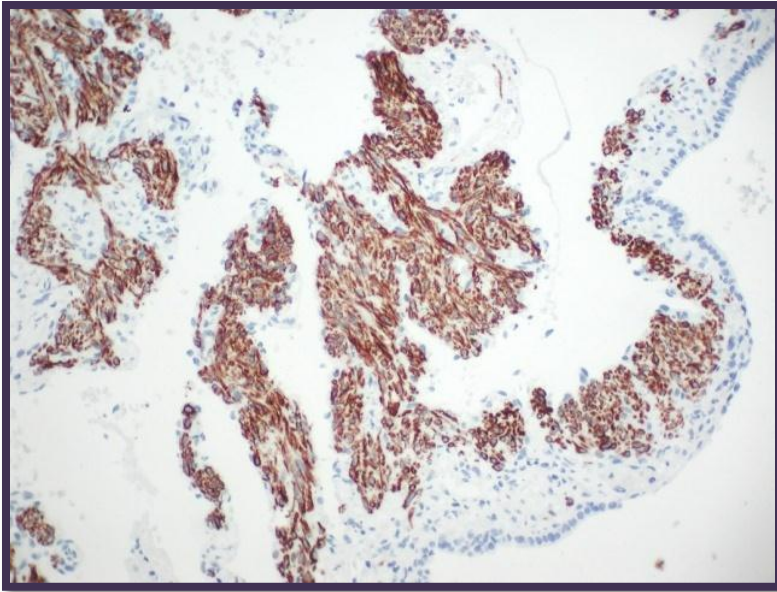
*Fig. 10. Sección histológica seriada al de la Fig. 7 en el que se ha llevado a cabo una tinción de Perls, comprobándose de forma resaltada la presencia de pigmento ferroso, con una coloración azul intensa, en el interior de luces alveolares (Perls, 200x)*



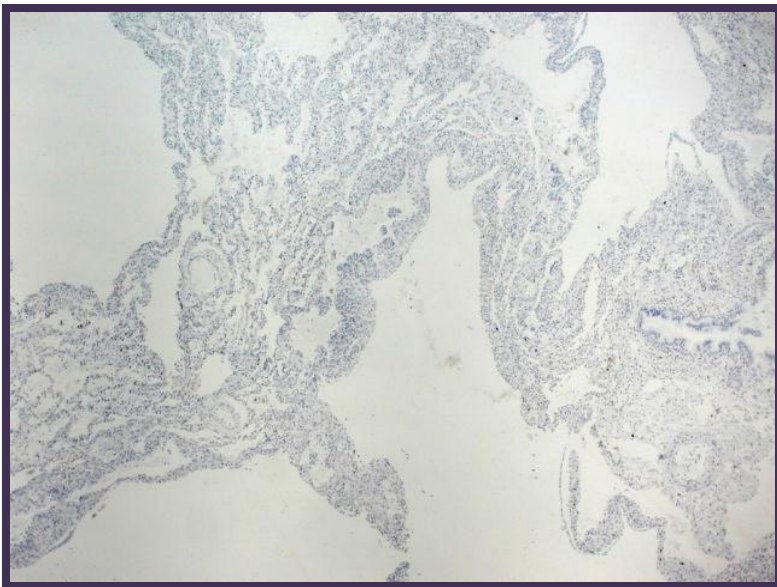
*Fig. 11. Imagen macro-microscópica de una sección pulmonar de un paciente con LAM con inmunotinción frente a la actina músculo específica ( $\alpha$ -AMS). Apreciese la inmunotinción existente en una vaso localizado en la porción derecha de la imagen (control interno de positividad) de intensidad similar a la que se observa en las paredes de las cavidades quísticas, dotadas de células LAM. ( $\alpha$ -AMS, 100x).*



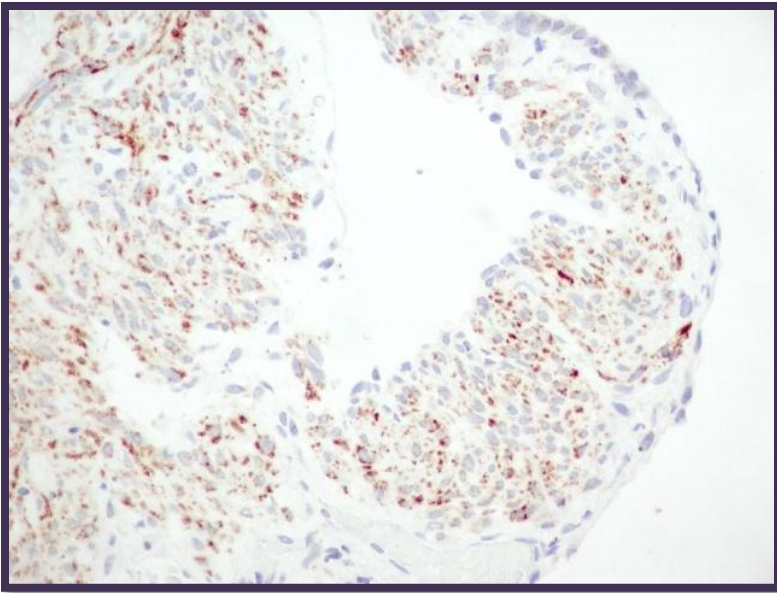
*Fig 12. Imagen detalle de la Fig. 9 en la que se observa la inmunoreactividad citoplasmática de las células LAM frente a la actina ( $\alpha$ -AMS, 200x)*



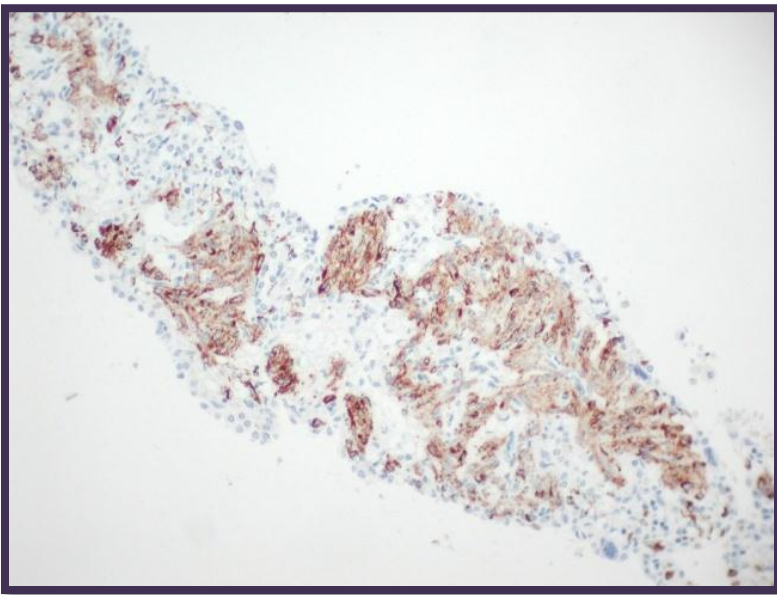
*Fig 13. Detalle de la intensa reactividad inmunohistoquímica citoplasmática de las células LAM frente al filamento intermedio desmina (DM, 200x)*



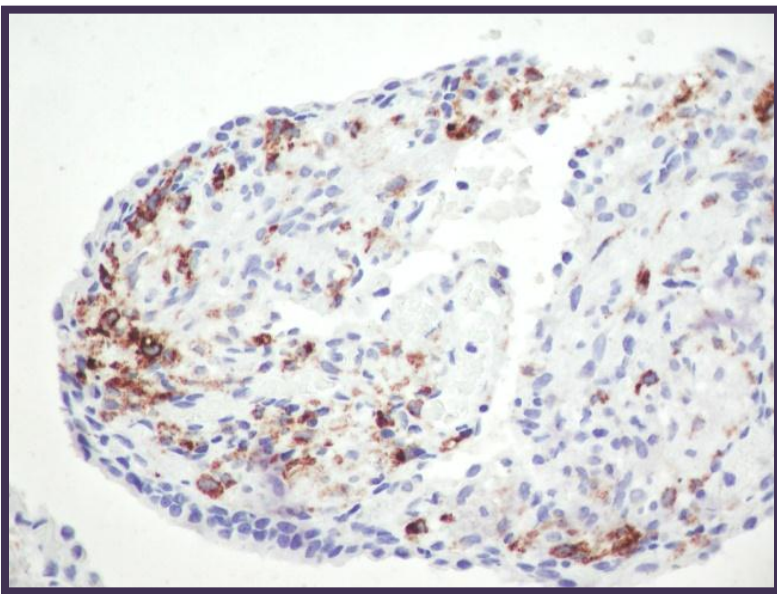
*Fig. 14. Sección histológica de áreas lesionales quísticas de LAM mostrando ausencia de expresión frente a la miogenina (Miog. 100x)*



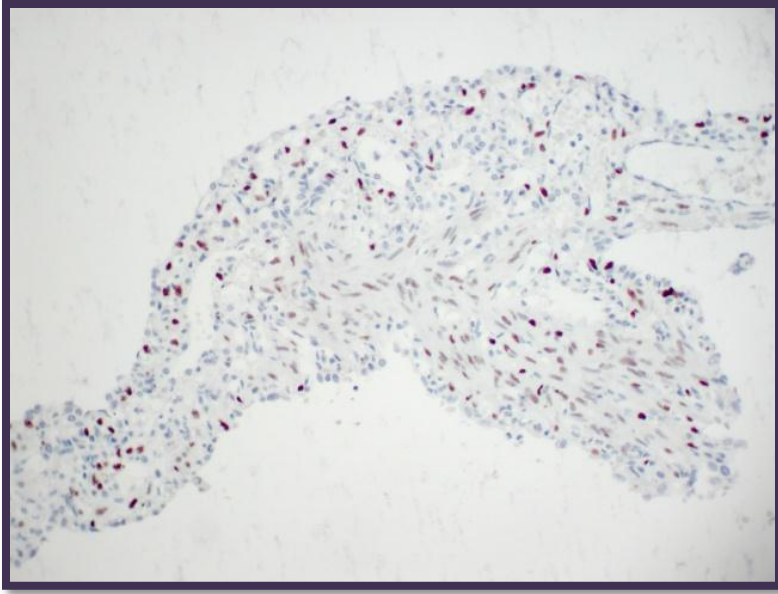
*Fig. 15. Nidos de células LAM mostrando positividad de distribución irregular y parcheada frente a MyoD1 (MyoD1, 400x)*



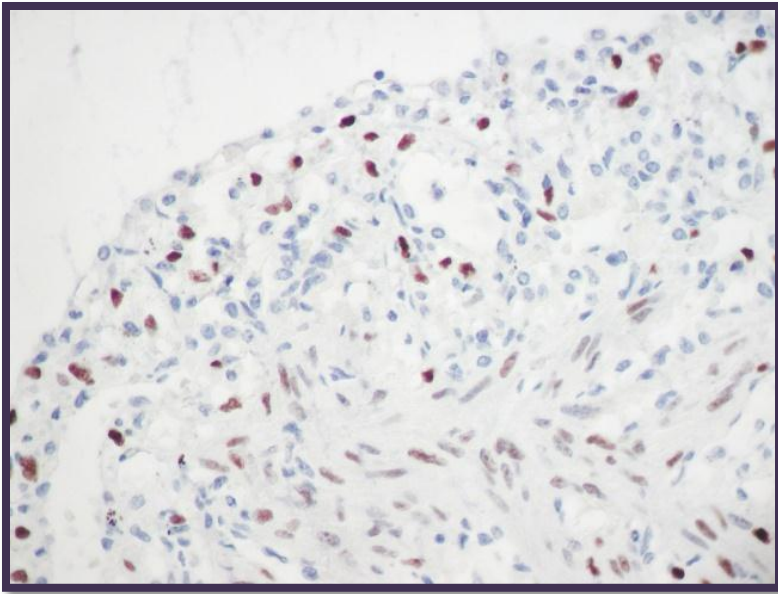
*Fig. 16. Reactividad inmunohistoquímica, inmunotinción citoplasmática, de las células LAM frente al marcador premelanosómico HMB-45 (HMB45, 100x)*



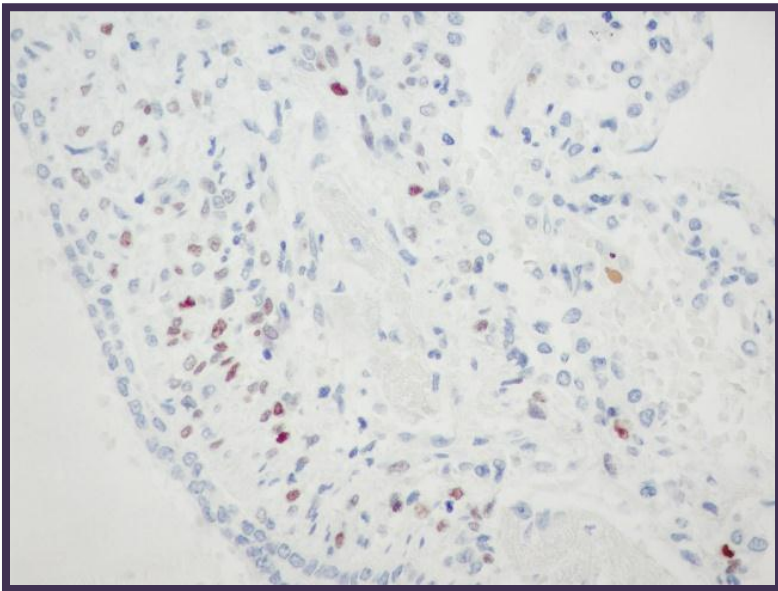
*Fig. 17. Nódulo proliferativo LAM mostrando un discreto predominio de la reactividad frente a HMB45 a nivel de elementos proliferativos de disposición periférica y de hábito epiteloide (HMB45, 200x)*



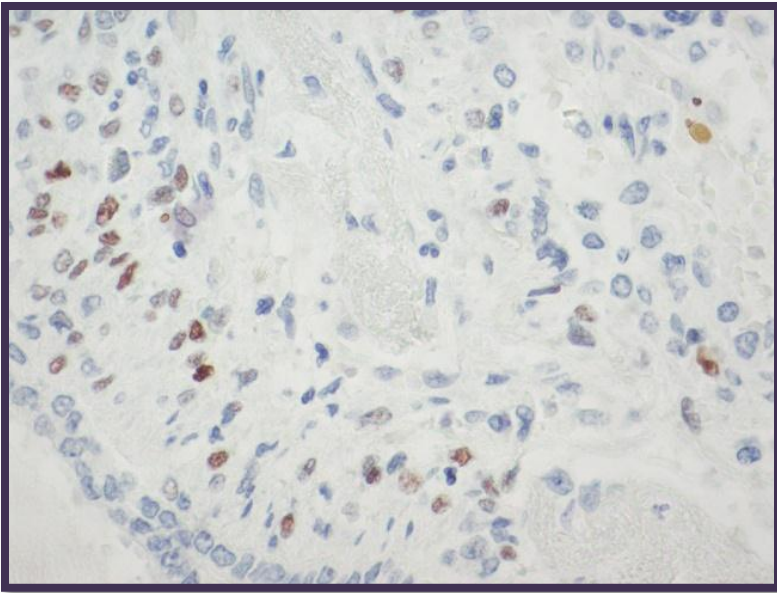
*Fig. 18. Inmunotinción frente al receptor estrogénico localizado en la pared de un área lesional quística (RE, 100x)*



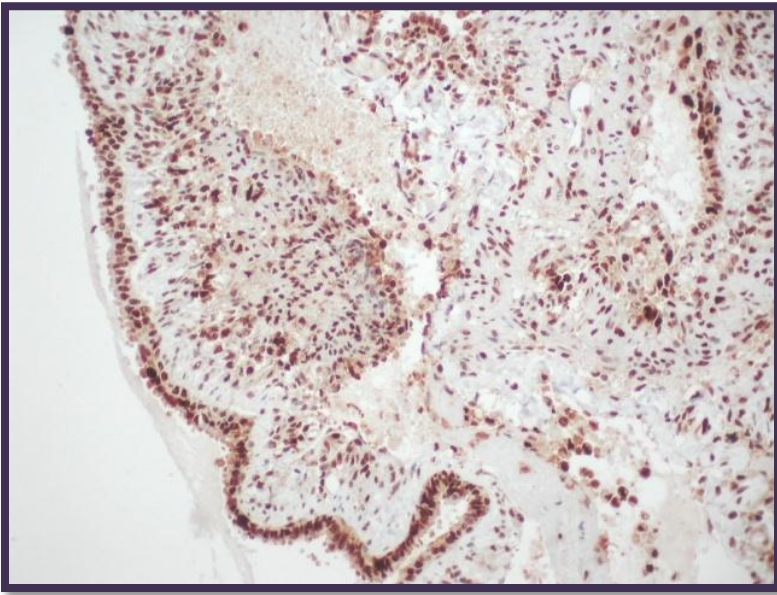
*Fig. 19. Detalle de la figura anterior, comprobándose cómo la reactividad nuclear frente al receptor estrogénico se establece con mayor intensidad en las zonas de localización periférica (RE, 200x)*



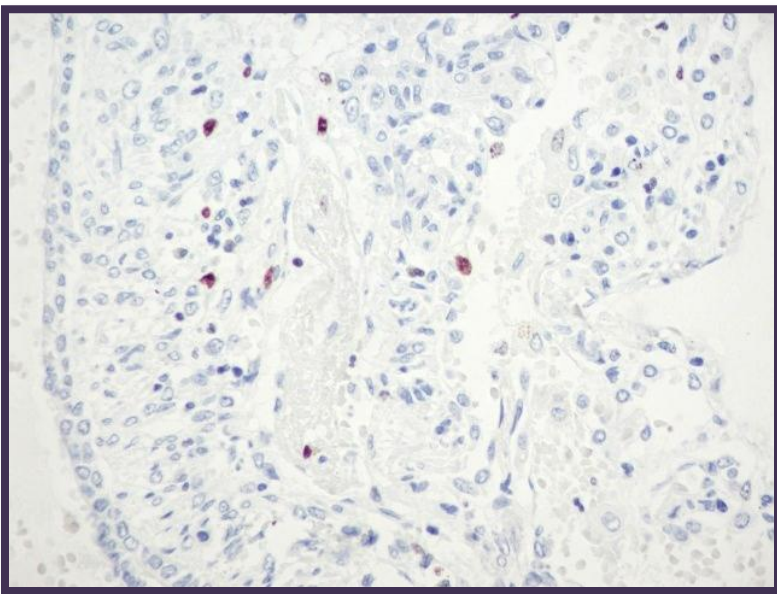
*Fig. 20. Moderada reactividad nuclear (+/++) del receptor de progesterona en nódulos proliferativos de LAM (RPg, 200x)*



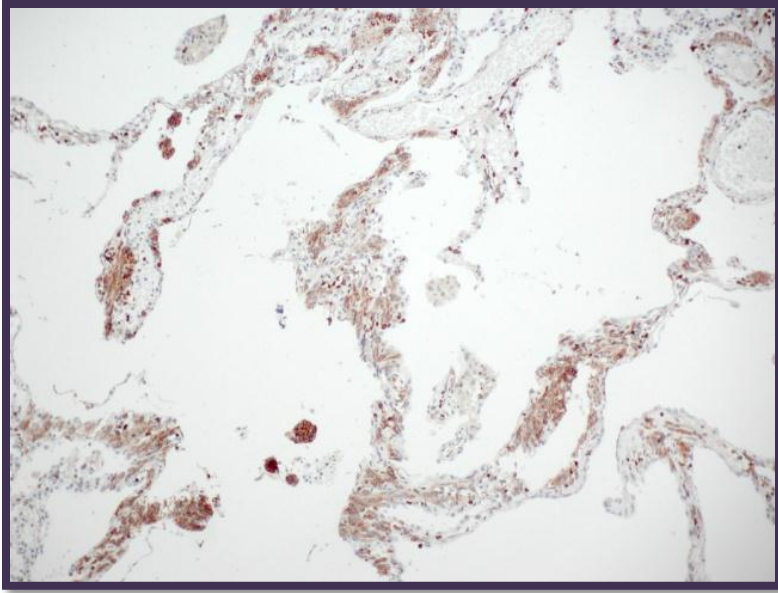
*Fig. 21. Detalle de la figura anterior, comprobándose asimismo el predominio de la inmunotinción frente al receptor de progesterona en las células de localización periférica de los nódulos proliferativos LAM (RPg, 400x)*



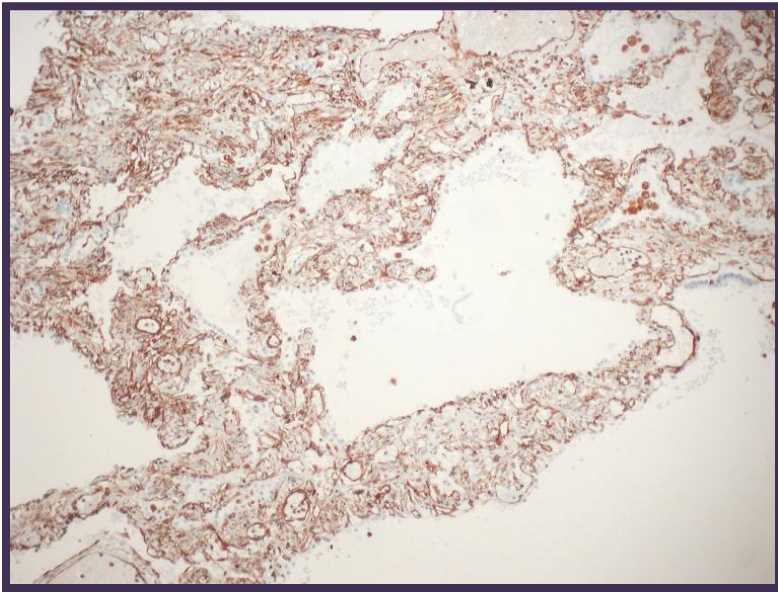
*Fig 22. Reactividad nuclear frente a la PCNA de predominio en las zonas centrales de los nódulos LAM (PCNA, 200x)*



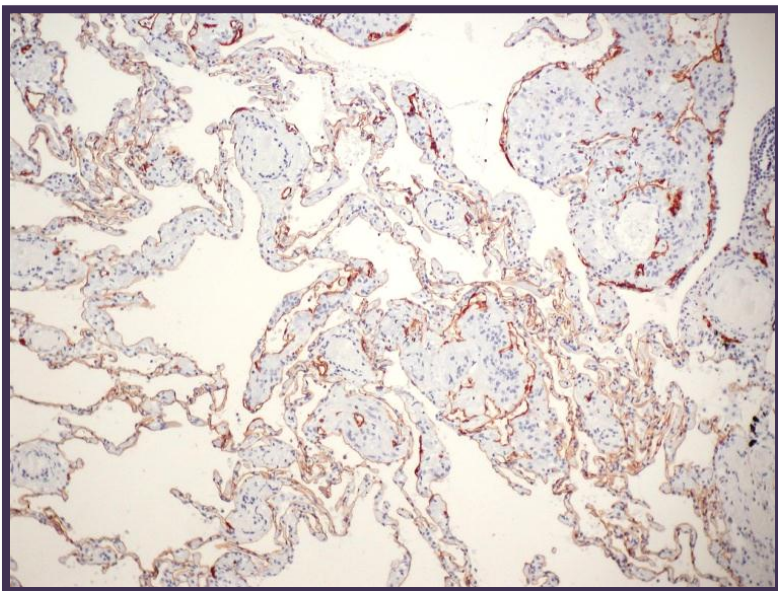
*Fig. 23. Reactividad nuclear del marcador de proliferación Ki67 en los nódulos proliferativos LAM (Ki67, 400x)*



*Fig. 24. Visión panorámica de la expresión citoplasmática de la proteína Bcl-2 a nivel de las células LAM (Bcl-2, 100x)*



*Fig. 25. Reactividad citoplasmática de las células LAM frente al filamento intermedio vimentina (VT, 200x)*



*Fig. 26. Inmunomarcaje endotelial del árbol vascular linfático con el anticuerpo D2-40, delimitando el trayecto de los nódulos proliferativos de la LAM (D2-40, 100x)*



Tabla 42. Grado de Matsui, hemosiderosis y tinción de Perls

Paciente	Proliferación	Componente quístico	Grado de Matsui	Hemosiderosis	PERLS
# 1	>50%	26-50%	3	Leve	Leve
# 2	26-50%	>50%	3	Severa	Severo
# 3	26-50%	26-50%	2	Leve	Leve
# 4	>50%	>50%	3	Moderada	Moderado
# 5	>50%	26-50%	3	Moderada	Moderado
# 6	26-50%	>50%	3	Moderada	Moderado
# 7	>50%	>50%	3	Moderada	Moderado

Tabla 43. Valoración de HTP

Paciente	Diámetro arterial	Grosor de la pared	Indice*
# 1	DA1 3	GP1 1,2	80
	DA2 4	GP2 1	50
	DA3 3	GP3 1	66
# 2	DA1 2	GP1 1	100
	DA2 4	GP2 2	100
	DA3 4	GP3 2	100
# 3	DA1 1	GP1 0,1	20
	DA2 2	GP2 0,3	30
	DA3 3	GP3 1	66
# 4	DA1 5	GP1 2	80
	DA2 4	GP2 1	50
	DA3 4	GP3 1	50
# 5	DA1 3	GP1 1	66
	DA2 3	GP2 2	133
	DA3 3	GP3 1,5	100
# 6	DA1 1	GP1 0,5	100
	DA2 1	GP2 0,5	100
	DA3 2	GP3 1	100
# 7	DA1 2	GP1 1	100
	DA2 2	GP2 1	100
	DA3 2	GP3 1	100

\*Indice = Grosor de la pared x 2 / diámetro x 100

Tabla 44. Resultados inmunohistoquímicos: RE y RPg

Paciente	Intensidad RE	% RE	Histoscore	Intensidad RPg	% RPg	Progescore
# 1	Negativa	---	---	Negativa	---	---
# 2	Moderada (++)	34%	102	Intensa (+++)	50%	200
# 3	Moderada (+)	60%	120	Negativa	---	---
# 4	Leve (+)	28%	56	Leve (+)	16%	32
# 5	Moderada (++)	30%	90	Negativa	---	---
# 6	Intensa (+++)	40%	160	Moderada (++)	30%	90
# 7	Intensa (+++)	70%	280	Intensa (+++)	15%	60

Tabla 45. Resultados inmunohistoquímicos

Pac.	α-AMS	Desmina	Miogenina	MYOD1	Mioglobina	HMB-45	PCNA	Ki-67	BCL-2	Vimentina	D2-40
# 1	3+	Neg	Neg	1+	Neg	6%	79%	1%	Focal	2+	Si
# 2	3+	2+	Neg	1+	Neg	55%	82%	1%	2+	3+	Si
# 3	3+	2+	Neg	2+	Neg	7,2%	64,8%	1,7%	2+	3+	Si
# 4	3+	Neg	Neg	2+	Neg	52,5%	72,5%	2,5%	2+	3+	Si
# 5	3+	2+	Neg	2+	Neg	5,4%	87%	1,4%	2+	2+	Si
# 6	3+	2+	Neg	2+	Neg	77,5%	87,1%	1,6%	2+	3+	Si
# 7	3+	2+	Neg	2+	Neg	59,2%	84,1%	1,7%	3+	2+	Si

## 4.7. VARIABLES DE SEGUIMIENTO

### 4.7.1 Seguimiento perioperatorio inmediato

En este apartado se recoge la evolución desde la realización del TP hasta que el paciente es dado de alta hospitalaria.

Con el fin de determinar la aparición de DPIP se comprobó el cociente  $PaO_2/FiO_2$  y el estudio Rx de tórax durante las primeras 72 horas postTP. En cuanto al primero, el intercambio gaseoso fue bueno en todas las pacientes, excepto en una que permaneció en un rango inferior a 300 durante el citado periodo (tabla 46).

Tabla 46. Cociente  $PaO_2/FiO_2$

Pacientes	PEEP (cm H <sub>2</sub> O)	$PaO_2/FiO_2$ 6h	$PaO_2/FiO_2$ 24h	$PaO_2/FiO_2$ 48h	$PaO_2/FiO_2$ 72h
# 1	0	144	250	214*	-
# 2	0	282	290*		
# 3	0	382	268	252*	-
# 4	5	413	560*	-	-
# 5	5	262	315	420	480*
# 6	5	271	153	191	270
# 7	5	128	326*	-	-

\* Cociente  $PaO_2/FiO_2$  previa a la extubación.

En el estudio radiológico, cuatro pacientes presentaron infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía practicada a las 24 horas postTP, que en dos casos fue mínimo. Dos pacientes mantuvieron infiltrados pulmonares bilaterales durante las primeras 72 horas postTP (tabla 47).

Tabla 47. Rx PostTP y DPIP

Pacientes	Rx tórax 24h	Rx tórax 48h	Rx tórax 72h	DPIP
# 1	Mínimo IPB	Normal	Normal	No
# 2	Normal	Normal	-	No
# 3	Normal	Normal	Normal	No
# 4	Normal	Normal	-	No
# 5	IPB	IPB	IPB	Si (grado 1)
# 6	IPB	IPB	IPB	Si (grado 3)
# 7	Mínimo IPB	Normal	-	No

IPB = Infiltrados pulmonares bilaterales.

A modo de recapitulación, y siguiendo los criterios anteriores al consenso sobre DPIP (Christie y cols., 2005),  $PaO_2/FiO_2 > 200$ , ninguna paciente desarrolló DPIP. A partir de las consideraciones de dicho consenso, dos pacientes desarrollaron DPIP, uno en grado 1 por cuanto que mantuvo un cociente  $PaO_2/FiO_2$  con PEEP de 5 mmHg  $> 300$  pero con infiltrados pulmonares bilaterales, y otro en grado 3 por cociente  $PaO_2/FiO_2$  con PEEP de 5 mmHg  $< 300$  e infiltrados bilaterales durante las primeras 72 horas postTP (tabla 47).

La media del tiempo de intubación fue de  $42,4 \pm 25,2$  horas (rango 14 – 80). Tres pacientes precisaron de reintubación, en un caso por cuadro de agitación y en dos por DPIP. Estas dos últimas pacientes precisaron de traqueotomía para mantener VM (tabla 48).

Tabla 48. Horas de intubación, reintubación y traqueotomía

Pacientes	Horas intubación	Reintubacion	Traqueotomía	Causa
# 1	48	No	No	-
# 2	14	No	No	-
# 3	34	Si	No	Agitación
# 4	24	No	No	-
# 5	72	Si	Si	Si
# 6	80	Si	Si	Si
# 7	25	No	No	-

En la tabla 49 se exponen las necesidades de transfusión de hemoderivados durante el perioperatorio. La media de unidades de hematíes durante las primeras 48 horas fue de  $5,1 \pm 2,4$  unidades (rango, 3 – 10) y de plasma fue de  $3 \pm 1,6$  (rango, 1 – 6).

Tabla 49. Transfusión de hemoderivados

Paciente	Hematíes (unidades)	Plasma (unidades)
# 1	6	4
# 2	6	3
# 3	3	6
# 4	10	3
# 5	4	2
# 6	3	2
# 7	4	1

Las complicaciones perioperatorias más frecuentes fueron pleurales. Tres pacientes presentaron derrame pleural seroso, en una ocasión bilateral,

en dos pacientes se objetivó un quilotórax, neumotórax en uno y hemotórax en otro. Todos los casos se solucionaron mediante drenaje endotorácico, excepto un quilotórax que precisó de intervención quirúrgica. Se observaron dos casos de dehiscencia de la toracotomía que precisaron de reparación quirúrgica y en una paciente se objetivó una parálisis frénica derecha (tabla 50).

*Tabla 50. Complicaciones asociadas a la cirugía*

Pac.	Frénico	Recurr	Hemo- tórax	Neumo- tórax	Derrame seroso	Quilo- tórax	Herida
# 1	No	No	Si	No	Derecho	No	No
# 2	No	No	No	No	Bilateral	No	No
# 3	No	No	No	Si	Derecho	No	Dehisc.
# 4	No	No	No	No	No	No	No
# 5	No	No	No	No	No	No	No
# 6	No	No	No	No	No	Si	Dehisc.
# 7	No	No	No	No	No	Si	No

Como ya se ha comentado, tres pacientes precisaron de reintervención quirúrgica. Una paciente por un quilotórax derecho que preciso de pleurectomía parietal y dos dehiscencias de toracotomía que precisaron de reparación de la pared torácica. Ninguna paciente precisó de reintervención por hemotórax (tabla 51).

En cuanto a las complicaciones médicas, los procesos infecciosos y los episodios de rechazo agudo, fueron las más frecuentes. En cuanto a las infecciones, todas las pacientes padecieron al menos una infección bacteriana con una media de  $2,7 \pm 1,1$  infecciones por paciente (rango 1 – 4). Cinco pacientes sufrieron infección por hongos y sólo una por virus (tabla 52).



Todas las pacientes, excepto una, padecieron al menos un episodio de rechazo agudo. La media de rechazos agudos fue de  $1,4 \pm 1,1$  rechazos agudos (rango 0 – 3) (tabla 52).

*Tabla 51. Otras complicaciones quirúrgicas*

Paciente	Sutura bronquial	Reintervención	Causa
# 1	Normal	No	-
# 2	Normal	No	-
# 3	Estenosis BPI	Si	Dehiscencia herida
# 4	Normal	No	-
# 5	Fístula BPD	No	-
# 6	Normal	Si	Dehiscencia herida
# 7	Normal	Si	Quilotórax

*Tabla 52. Complicaciones médicas. Procesos infecciosos y Rechazo agudo*

Paciente	Infecciones bacterianas	Infecciones víricas	Infecciones fúngicas	Episodios de rechazo agudo
# 1	0	0	0	0
# 2	0	1	0	1
# 3	1	0	0	3
# 4	1	0	0	1
# 5	2	0	0	3
# 6	2	0	0	1
# 7	0	0	0	1

Otras complicaciones médicas quedan recogidas en la tabla 53.

Tabla 53. Otras complicaciones médicas

Paciente	Complicaciones
# 1	Agitación psicomotriz
# 2	-
# 3	Agitación psicomotriz. Polineuropatía del paciente crítico
# 4	Crisis tónico-clónica
# 5	Anemia. Leucopenia. Febrícula
# 6	Intolerancia gástrica a inmunosupresores.
# 7	Pancitopenia.

#### 4.7.2. Seguimiento postTP a largo plazo

Las complicaciones en cualquier paciente sometido a TP pueden ser innumerables, por lo que hacer una recapitulación de las mismas en nuestra experiencia sería muy complejo. Por este motivo, en las siguientes tablas, 54 – 60, se describe las complicaciones sufridas por cada paciente, según año de evolución, así como una tabla cronológica final (tabla 61).

Tabla 54. Paciente 1

Evolución	Nº ingresos	Causa principal
1º año	0	
2º año	3	1.- Infección por CMV 2.- Rechazo agudo Hiperglucemia Hiperuricemia Colelitiasis 3.- Rechazo crónico (BOS estadio 3) Infección por <i>Pseudomonas</i> Infección fúngica invasora por <i>Aspergillus</i> Insuficiencia respiratoria EXITUS

Tabla 55. Paciente 2

Evolución	Nº ingresos	Causa principal
1º - 5º año	? *	
6º año	1	1.- Fibroadenoma de mama izquierda (Tumorectomía)
7º año	5	1.- Rechazo crónico (BOS estadio 2) 2.- Emergencia hipertensiva Infección por CMV Rechazo crónico agudizado 3.- Infección respiratoria por <i>Pseudomonas</i> Infección por VHS-1 Rechazo crónico agudizado Anemia crónica 4.- Infección respiratoria bacteriana Rechazo crónico agudizado 5.- Rechazo crónico agudizado Insuficiencia respiratoria Miopatía esteroidea EXITUS

(\*) Esta paciente, con domicilio en otra comunidad, fue seguida en su hospital de referencia hasta el sexto año postTP que acudió a nuestro hospital para ser intervenida de una tumoración mamaria, por lo que desconocemos su evolución durante dicho periodo.

Tabla 56. Paciente 3

Evolución	Nº ingresos	Causa principal
1º año	3	1.- Rechazo agudo Estenosis de BPD (dilatación bronquial) 2.- Estenosis bronquial (dilatación) 3.- Estenosis bronquial (dilatación) Rechazo agudo
2º año	3	1.- Infección respiratoria bacteriana Infección/Colonización fúngica Estenosis bronquial (dilatación) 2.- Estenosis bronquial (dilatación) 3.- Estenosis bronquial (endoprótesis bronquial)
3º año	1	1.- Neumonía por <i>Nocardia</i> Intoxicación por tacrólimus Leucopenia Anemia
4º año	7	1.- Desplazamiento prótesis bronquial 2.- Infección fúngica invasora por <i>Aspergillus</i> Rechazo crónico (BOS estadio 2) 3.- Cambio tto. antifúngico Ajuste inmunosupresión 4.- Diarrea aguda Infección vírica por VHS 5.- Rechazo crónico agudizado Dolor óseo 6.- Neumonía por <i>Nocardia</i> Rechazo crónico agudizado 7.- Infección por CMV Rechazo crónico agudizado Bicitopenia yatrogénica
5º año	1	1.- Estenosis bronquial (dilatación) Rechazo crónico agudizado Infección respiratoria por <i>Pseudomonas</i>

		Infección fúngica por <i>Aspergillus</i> y <i>Cándida</i>
6º año	4	1.- Neumonía por <i>E. Pneumoniae</i> 2.- Catarata ojo dcho. (facoemulsificación y LIO) 3.- Catarata ojo izdo. (facoemulsificación y LIO) 4.- Rechazo crónico agudizado Osteoporosis
7º año	2	1.- Rechazo crónico agudizado 2.- Rechazo crónico agudizado
8º año	0	
9º año	0	
10º año	0	VIVA

Tabla 57. Paciente 4

Evolución	Nº ingresos	Causa principal
1º año	0	
2º año	3	1.- Rechazo agudo 2.- Hiperemesis Rechazo crónico (BOS estadio 2) 3.- Reparación dehiscencia esternal
3º año	1	1.- Rechazo crónico agudizado Miopatía esteroidea Estudio Re-trasplante EXITUS

Tabla 58. Paciente 5

Evolución	Nº ingresos	Causa principal
1º año	3	1.- Rechazo agudo 2.- Estenosis BPD (dilatación bronquial) Traqueobronquitis por <i>Aspergillus</i> Insuficiencia renal aguda Anemia 3.- Infección respiratoria por <i>Acinetobáctér</i> Lesión en sacro a estudio Adenopatías retroperitoneales
2º año	1	1.- Trombosis venosa profunda ilíaca-femoral Fractura ala sacra
3º año	0	VIVA

Tabla 59. Paciente 6

Evolución	Nº ingresos	Causa principal
1º año	4	1.- Sospecha rechazo agudo (no confirmado) 2.- Rechazo agudo Colonización por <i>Aspergillus</i> Neumatosis intestinal Náuseas y vómitos Trombosis venosa profunda Anemia y Leucopenia Hepatopatía no filiada 3.- Infección respiratoria polimicrobiana Leucopenia Estenosis BPI (dilatación bronquial) Síndrome depresivo Atrofia muscular Rechazo crónico (BOS estadio 0-p)

		4.- Rechazo crónico agudizado Infección por <i>Pseudomonas</i> Traqueobronquitis por <i>Aspergillus</i> Infección por CMV
2º año	4	1.- Rechazo crónico agudizado Toxicidad por voriconazol 2.- Rechazo crónico agudizado Infección respiratoria bacteriana Estenosis bronquial izquierda (dilatación) Infección por CMV DM asociada al trasplante 3.- Infección por <i>Pseudomonas</i> Anemia Insuficiencia renal aguda DM asociada al trasplante 4.- Anemia
3º año	1	1.- Rechazo crónico agudizado Anemia VIVA

Tabla 60. Paciente 7

Evolución	Nº ingresos	Causa principal
1 año	0	
2 año	1	Osteonecrosis femoral bilateral
3 año	0	VIVA



Tabla 61. Resumen de eventos postTP

Tiempo	Rechazo agudo	Rechazo crónico	Rechazo crónico agudizado	Infec. bacteriana	Infec. vírica	Infec. fúngica
1º año n=7	14	1	1	8	2	2
2º año n=6	2	2	2	4	2	2
3º año n=2	0	0	2	1	0	0
4º año n=2	0	1	3	1	2	1
5º año n=2	0	0	1	1	0	1
6º año n=2	0	0	1	1	0	0
7º año n=2	0	1	6	2	2	0
8º año n=1	0	0	0	0	0	0
9º año n=1	0	0	0	0	0	0

#### 4.7.3. Evolución funcional respiratoria postTP

La evolución funcional respiratoria de cada paciente queda recogida en las tablas 62 – 68. A modo de resumen se comparan todos los valores entre si con la media global de la serie (gráfico 3)

*Tabla 62. Paciente 1. Evolución funcional respiratoria*

PERIODO	FVC	FVC%	FEV1	FEV1%	FEF2575	FEF2575%
PreTx	2,21	64	0,67	22		
3 meses	2,14	56	2,04	67	--	--
6 meses	2,73	72	2,60	86	1,70	54
12 meses	2,99	87	1,85	62	0,84	22
18 meses	2,31	69	0,98	34	0,36	10
2º año	EXITUS					

*Tabla 63. Paciente 2. Evolución funcional respiratoria*

PERIODO	FVC	FVC%	FEV1	FEV1%	FEF2575	FEF2575%
PreTx	1,06	42	0,70	32		
3 meses	1,77	70	1,71	78	--	--
6 meses	1,93	76	1,81	83	--	--
12 meses	2,14	86	2,08	95	4,29	128
18 meses	2,32	92	2,28	104	4,65	139
2 años	2,37	94	2,34	107	5,19	155
3 años	2,35	93	2,32	106	5,46	163
4 años	2,35	93	2,30	105	4,22	126
5 años	2,47	98	2,43	111	4,39	131
6º año	2,02	80	1,97	90	3,56	106
7º año	1,68	66	1,26	58	1,03	30
8º año	EXITUS					

Tabla 64. Paciente 3. Evolución funcional respiratoria

PERIODO	FVC	FVC%	FEV1	FEV1%	FEF2575	FEF2575%
PreTx	2,28	74	0,90	34		
3 meses	1,70	52	1,31	47	1,01	29
6 meses	1,44	44	1,06	38	0,86	25
12 meses	2,71	85	1,93	71	1,59	47
18 meses	3,01	95	1,62	59	1,20	35
2º año	3,17	102	2,43	91	2,33	69
3º año	3,14	102	1,78	67	1,01	31
4º año	2,56	84	1,28	49	0,55	17
5º año	3,23	107	2,04	79	1,14	35
6º año	3,28	109	2,08	81	1,18	37
7º año	3,21	107	2,15	84	1,12	35
8º año	3,27	109	2,07	81	0,98	31
9º año	3,20	107	2,02	79	1,11	35
10º año	EN CURSO					

Tabla 65. Paciente 4. Evolución funcional respiratoria

PERIODO	FVC	FVC%	FEV1	FEV1%	FEF2575	FEF2575%
PreTx	2,70	88	1,00	38		
3 meses	2,16	70	2,07	78	2,73	81
6 meses	2,90	94	2,16	82	1,49	44
12 meses	2,37	76	1,68	63	0,90	27
18 meses	2,50	81	1,65	62	0,69	21
2º año	2,47	79	1,49	56	0,45	13
3º año	EXITUS					

Tabla 66. Paciente 5. Evolución funcional respiratoria

PERIODO	FVC	FVC%	FEV1	FEV1%	FEF2575	FEF2575%
PreTx	2,33	89	0,82	31		
3 meses	1,41	54	1,4	54	2,11	69
6 meses	1,88	71	1,54	60	1,26	41
12 meses	1,75	68	1,41	54	1,27	42
18 meses	2,09	80	1,47	56	0,58	19
2º año	2,11	81	1,48	56	0,87	29
3º año	EN CURSO					

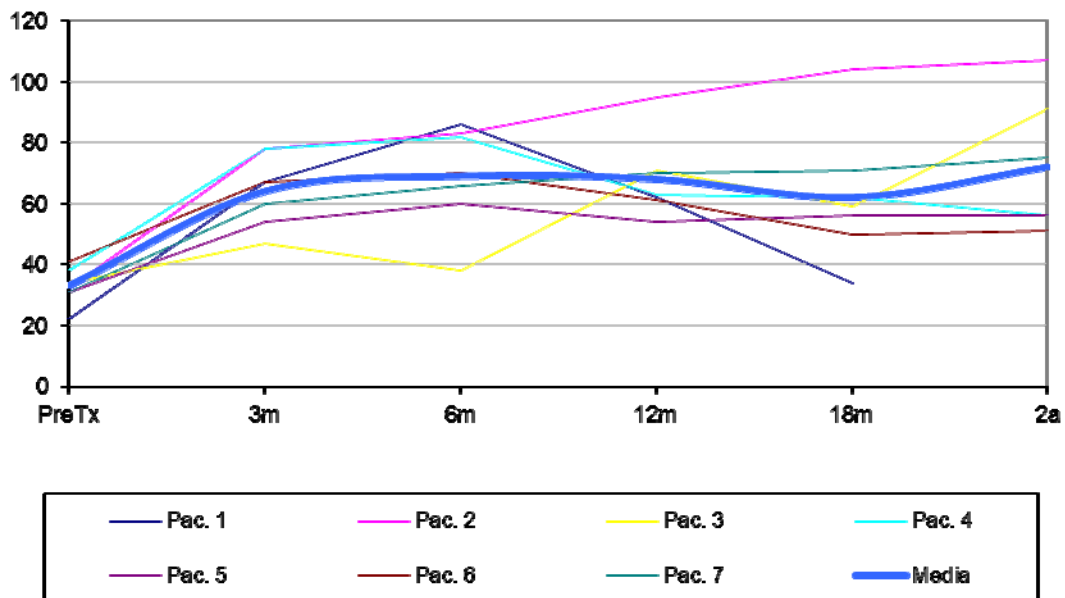
Tabla 67. Paciente 6. Evolución funcional respiratoria

PERIODO	FVC	FVC%	FEV1	FEV1%	FEF2575	FEF2575%
PreTx	2,29	73	1,10	41		
3 meses	2,01	64	1,83	67	2,64	67
6 meses	2,16	69	1,90	70	2,06	52
12 meses	2,12	68	1,66	61	1,24	31
18 meses	1,82	58	1,36	50	0,89	23
2º año	1,89	60	1,38	51	0,77	20
3º año	EN CURSO					

Tabla 68. Paciente 7. Evolución funcional respiratoria

PERIODO	FVC	FVC%	FEV1	FEV1%	FEF2575	FEF2575%
PreTx	3,10	92	0,90	31		
3 meses	1,88	56	1,75	60	2,74	76
6 meses	2,06	61	1,91	66	2,91	81
12 meses	2,31	69	2,03	70	2,70	75
18 meses	2,44	73	2,05	71	2,67	74
2º año	2,50	74	2,16	75	3,00	84
3º año	EN CURSO					

Gráfico 3. Función pulmonar (expresado en FEV1%)



## Cambios en la evolución funcional respiratoria postTP

En las tablas 69 - 75 quedan recogidos los cambios en la función respiratoria con respecto a los valores preTP, según cada paciente.

*Tabla 69. Paciente 1*

Periodo	$\Delta$ FVC	$\Delta$ FVC%	$\Delta$ FEV1	$\Delta$ FEV1%
3 meses	- 0.07	- 8	1.37	45
6 meses	0.52	8	1.93	64
12 meses	0.78	23	1.18	40
18 meses	0.1	5	0.31	12

*Tabla 70. Paciente 2*

Periodo	$\Delta$ FVC	$\Delta$ FVC%	$\Delta$ FEV1	$\Delta$ FEV1%
3 meses	0.71	28	1.01	46
6 meses	0.87	34	1.11	51
12 meses	1.08	44	1.38	63
18 meses	1.26	50	1.58	72
2º año	1.31	52	1.64	75
3º año	1.29	51	1.62	74
4º año	1.29	51	1.6	73
5º año	1.41	56	1.73	79
6º año	0.96	38	1.27	58
7º año	0.62	24	0.56	26

Tabla 71. Paciente 3

Periodo	$\Delta$ FVC	$\Delta$ FVC%	$\Delta$ FEV1	$\Delta$ FEV1%
3 meses	-1	-36	0.31	9
6 meses	-1.26	-44	0.06	0
12 meses	0.01	-3	0.93	33
18 meses	0.31	7	0.62	21
2º año	0.47	14	1.43	53
3º año	0.44	14	0.78	29
4º año	-0.14	-4	0.28	11
5º año	0.53	19	1.04	41
6º año	0.58	21	1.08	43
7º año	0.51	19	1.15	46
8º año	0.57	21	1.07	43
9º año	0.5	19	1.02	41

Tabla 72. Paciente 4

Periodo	$\Delta$ FVC	$\Delta$ FVC%	$\Delta$ FEV1	$\Delta$ FEV1%
3 meses	-0.54	-18	1.07	40
6 meses	0.2	6	1.16	44
12 meses	-0.33	-12	0.68	25
18 meses	-0.2	-7	0.65	24
2º año	-0.23	-9	0.49	18

Tabla 73. Paciente 5

Periodo	$\Delta$ FVC	$\Delta$ FVC%	$\Delta$ FEV1	$\Delta$ FEV1%
3 meses	-0.92	-35	0.58	23
6 meses	-0.45	-18	0.72	29
12 meses	-0.58	-21	0.59	23
18 meses	-0.24	-9	0.65	25
2° año	-0.22	-8	0.66	25

Tabla 74. Paciente 6

Periodo	$\Delta$ FVC	$\Delta$ FVC%	$\Delta$ FEV1	$\Delta$ FEV1%
3 meses	-0.28	-9	0.73	26
6 meses	-0.13	-4	0.8	29
12 meses	-0.17	-5	0.56	20
18 meses	-0.47	-15	0.26	9
2° año	-0.4	-13	0.28	10

Tabla 75. Paciente 7

Periodo	$\Delta$ FVC	$\Delta$ FVC%	$\Delta$ FEV1	$\Delta$ FEV1%
3 meses	-1.22	-36	0.85	29
6 meses	-1.04	-31	1.01	35
12 meses	-0.79	-23	1.13	39
18 meses	-0.66	-19	1.15	40
2° año	-0.6	-18	1.26	44



#### 4.7.4. Estado de los pacientes y supervivencia

Ninguna de las pacientes falleció intraoperatoriamente. Igualmente, no se observó mortalidad perioperatoria (30 días) ni precoz (90 días), permaneciendo vivas todas las pacientes a los 12 meses postTP. Al cierre del estudio cuatro pacientes estaban vivas y tres habían fallecido. La causa de fallecimiento en las tres ocasiones fue por BOS. En dos pacientes en las que se pudo realizar la necropsia, no hubo recidiva de la LAM (tablas 76 y 77).

*Tabla 76. Estado de la paciente. Mortalidad*

Paciente	Mortalidad Intraoperatoria	Mortalidad 30 días	Mortalidad 90 días	Mortalidad 12 meses
# 1	No	No	No	No
# 2	No	No	No	No
# 3	No	No	No	No
# 4	No	No	No	No
# 5	No	No	No	No
# 6	No	No	No	No
# 7	No	No	No	No

*Tabla 77. Estado de la paciente*

Paciente	Estado	Causa de muerte	Necropsia	Supervivencia (meses)
# 1	Exitus	BOS	No	19
# 2	Exitus	BOS	Si	85
# 3	Viva	-	-	114
# 4	Exitus	BOS	Si	38
# 5	Viva	-	-	35
# 6	Viva	-	-	30
# 7	Viva	-	-	28

Todas las pacientes sobrevivieron el primer año postTP y la probabilidad de supervivencia fue del 85,7% a 3 años y del 57,1% a los cinco años (Fig. 28).

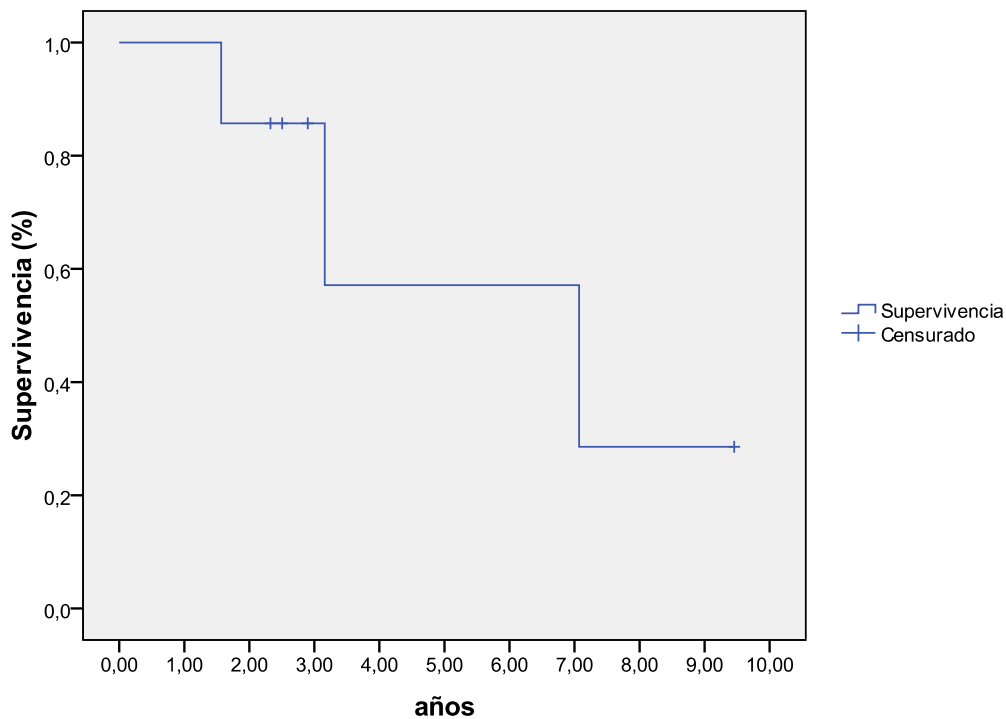


Figura 28. Supervivencia de las pacientes trasplantadas por LAM

Con el fin de comparar la supervivencia de las pacientes trasplantadas por LAM, se eligieron de los 340 pacientes trasplantados por la UTP del HU La Fe 246 pacientes sometidos a TBP, estableciéndose dos grupos, 239 pacientes trasplantados por otras patologías pulmonares y siete trasplantadas por LAM. La supervivencia en el primer grupo fue de 65,7%, 53,9% y 47,1% a uno, tres y cinco años, respectivamente, siendo menor que las paciente trasplantadas por LAM, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (Fig. 29).

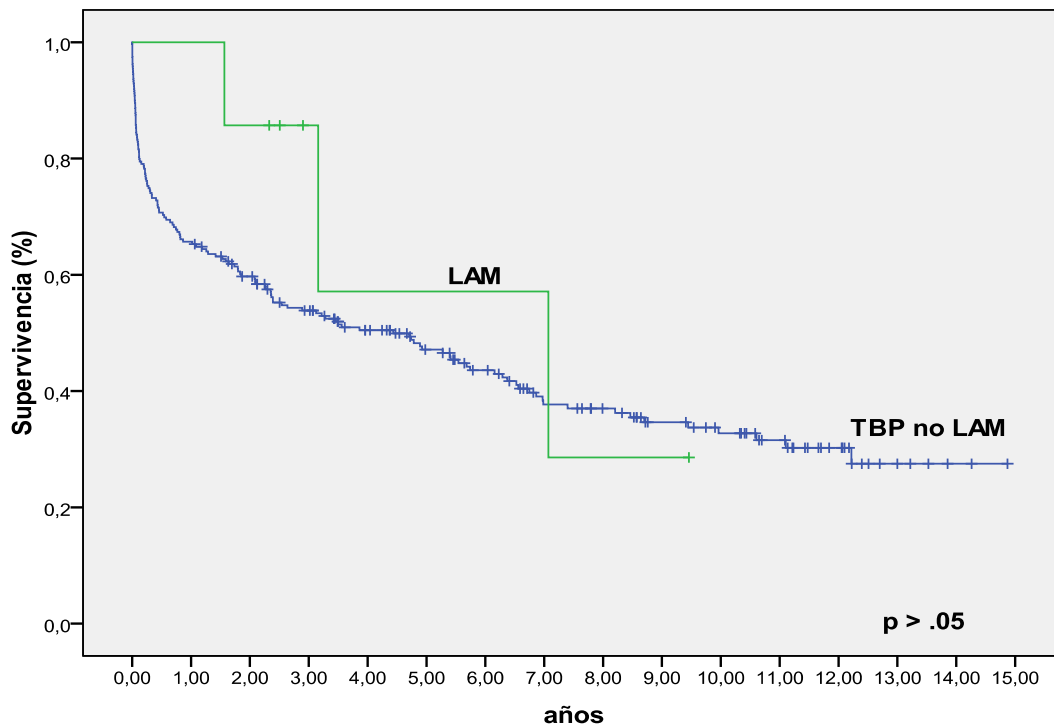


Figura 29. Supervivencia de pacientes trasplantados por LAM y por otras patologías.

Posteriormente, se establecieron tres grupos. Aparte de las siete pacientes trasplantadas por LAM, 99 fueron por patología séptica (fibrosis quística y bronquiectasias) y 140 por patología no séptica (EPOC, fibrosis pulmonar e HTP). La supervivencia en la patología séptica fue de 81,8%, 70,1% y 61,6% a uno, tres y cinco años, respectivamente. En cuanto a la patología no séptica fue del 54,3%, 42,4% y 36,9%, respectivamente. El test de tendencia fue significativo,  $p = 0.001$ . No existió diferencia significativa entre la supervivencia de los pacientes trasplantados por LAM y los trasplantados por patología séptica. Sin embargo, esta fue significativamente peor en los pacientes trasplantados por patología no séptica (Fig. 30).

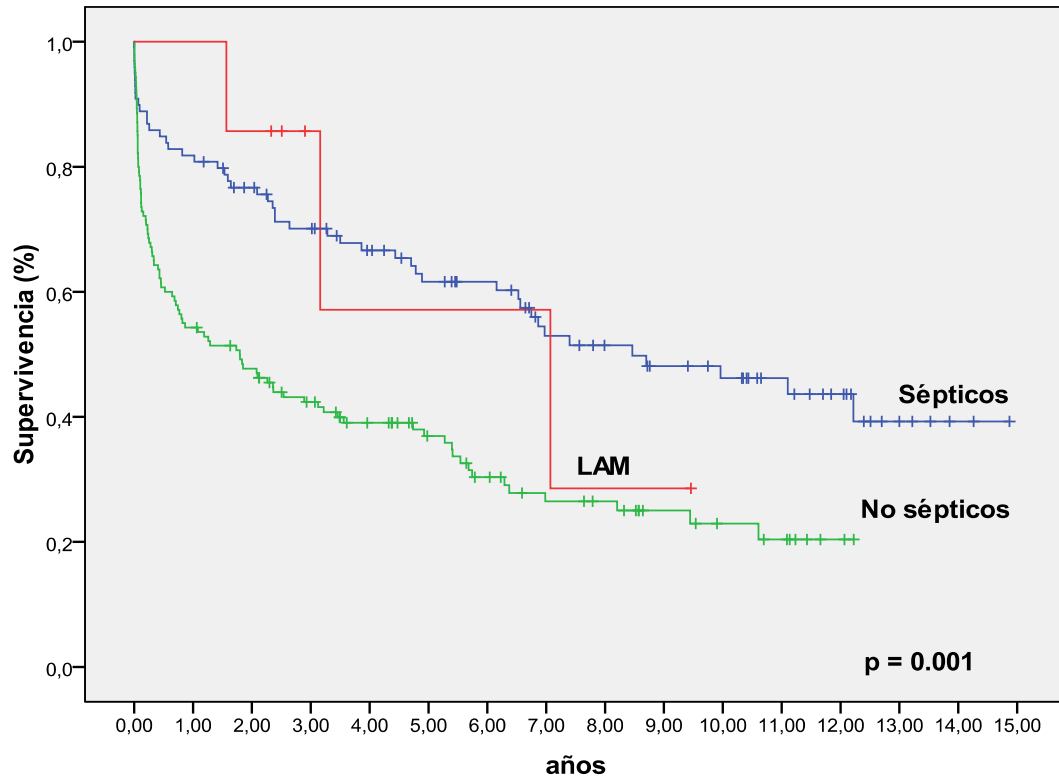


Figura 30. Supervivencia de pacientes trasplantados por LAM y por otras patologías (sépticos y no sépticos).

## 5. DISCUSIÓN

La puesta en práctica de las distintas opciones terapéuticas frente a la LAM no consigue evitar el deterioro progresivo en estas pacientes, fundamentalmente a nivel pulmonar, que es en definitiva el órgano diana cuyo déficit funcional condiciona su supervivencia. Es por ello que en las últimas dos décadas se ha considerado el TP como el único tratamiento que permite aumentar no sólo la expectativa de vida de los pacientes con LAM (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Kpodonu y cols., 2005) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009), sino también la calidad de la misma, sobre todo en comparación con pacientes con LAM en fase avanzada y no sometidos a TP (Maurer y cols., 2007).

Sin embargo, y debido a la rareza de la LAM, existe una limitada experiencia en cuanto a la utilidad de esta estrategia terapéutica. Las series más amplias publicadas recientemente, como la francesa (Reynaud-Gaubert y cols., 2008), la americana (Kpodonu y cols., 2005) o la europea (Benden y cols., 2009), sólo recogen 44, 76 y 61 pacientes trasplantados por LAM, respectivamente. En el registro de la ISHLT la tasa de TP por LAM es del 1,1% (Christie y cols., 2010). En nuestra experiencia, la LAM representó el 2% de 340 TP realizados entre 1990 y 2008, tasa similar a la aportada por la experiencia francesa (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) y la ONT (Organización Nacional de Trasplantes. Comunicación personal, 2009), si bien hemos de señalar que nuestra serie sólo incluye pacientes trasplantadas por S-LAM, a diferencia de las anteriores que también incluyen pacientes con TSC-LAM.

La enfermedad suele manifestarse, como sucede en nuestra experiencia, en mujeres en edad fértil, con una media de aparición en torno a los 35 años (Taylor y cols., 1990) (Kitaichi y cols., 1995) (Chu y cols., 1999) (Oh y cols., 1999) (Urban y cols., 1999) (Johnson y cols., 2000) (Ryu y cols., 2006).

No es infrecuente encontrar antecedentes de tabaquismo en las pacientes con LAM. En el registro del NHLBI el 40% tenía antecedentes de

tabaquismo (Ryu y cols., 2006) y en el registro español la incidencia fue del 41% con una media de 15 años/paquete (Antón y cols., 2009). En nuestra serie la incidencia fue mayor, 57%, aunque el número de años/paquete fue menor, 5,5.

En cuanto a los antecedentes obstétricos, el 71,4% de nuestras pacientes tenían antecedentes de gestaciones, tasa similar a la publicada por otros autores (Ryu y cols., 2006) (Urban y cols., 1999) (Johnson y cols., 2000), y superior a la publicada por Wahedna y cols., con una incidencia de 52% (Wahedna y cols., 1994). Como sucede en otras series consultadas, coincidimos en que la mayoría de las gestaciones se produjeron antes de la aparición de los síntomas dependientes de la LAM. Sin embargo, entre un 8% y un 20% la aparición de los primeros síntomas de LAM coincide en el tiempo con un embarazo. En nuestra experiencia, una de las siete pacientes, 14%, sufrió un neumotorax bilateral e insuficiencia respiratoria, que requirió de VM con motivo de una gestación.

En nuestras observaciones, la tasa de embarazos con parto a término fue del 55,5%, sensiblemente menor a la recogida en la bibliografía con un rango comprendido entre el 66,9 % (Ryu y cols., 2006) y el 94,5% (Johnson y cols., 2000) y, consecuentemente, la tasa de abortos en nuestras pacientes fue mayor a la referida por estos autores.

Los síntomas clínicos más frecuentes de nuestras pacientes no difieren en gran medida a la experiencia de otros autores. La dificultad respiratoria, la ocurrencia de uno o varios episodios de neumotórax, la presencia de quilotórax y la tos fueron las manifestaciones clínicas más frecuente, siendo menor la incidencia de dolor torácico y la expectoración hemoptóica (Taveira-DaSilva y cols., 2006) (Johnson, 2006) (McCormack, 2006) (Ryu y cols., 2006) (Antón y cols., 2009).

La disnea es el síntoma más frecuente, siendo de esfuerzo en los estadios iniciales de la enfermedad (Taveira-DaSilva y cols., 2006) (Johnson,

2006) (McCormack, 2006) (Ryu y cols., 2006) (Antón y cols., 2009). En nuestra experiencia, y dado que se trata de pacientes remitidas para valoración de TP, todas las pacientes referían disnea de reposo como sucede en otras series conformadas por pacientes trasplantadas por LAM (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Kpodonu y cols., 2005) (Maurer y cols., 2007) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

La aparición de un neumotórax es el suceso que suele orientar al diagnóstico de LAM en una gran proporción de pacientes, siendo su incidencia muy variable según las series consultadas, entre el 39 y 82%, (Taylor y cols., 1990) (Kitaichi y cols., 1995) (Oh y cols., 1999) (Chu y cols., 1999) (Wahedna y cols., 1994) (Urban y cols., 1999) (Almoosa y cols., 2006), siendo característico de la LAM la recidiva del neumotórax, con una incidencia que varía entre el 61 y 81% (Taylor y cols., 1990) (Urban y cols., 1999) (Almoosa y cols., 2006). En nuestra serie, cuatro pacientes, 57%, tenían antecedentes de neumotórax y se objetivó al menos un segundo episodio en estas cuatro pacientes, siendo la media del número de episodios por paciente de 3,2, tasa algo superior a la apuntada por otros autores, que varió entre 1,65 (Antón y cols., 2009) y 2,1 (Almoosa y cols., 2006).

La tos fue el tercer síntoma con una incidencia también del 57%, algo superior a la apuntada por otros autores (Benden y cols., 2009) (Antón y cols., 2009).

Igualmente, el 28% de nuestras pacientes presentó quilotórax y hemoptisis, tasa en rango con lo apuntado por otros autores (Ryu y cols., 2006) (Taylor y cols., 1990) (Kitaichi y cols., 1995) (Oh y cols., 1999) (Chu y cols., 1999) (Almoosa y cols., 2006) (Benden y cols., 2009).

Determinadas enfermedades respiratorias, caso de la FQ o la EPOC, pueden cursar con alteraciones en el estado nutricional. Debido, probablemente, a que en la evolución clínica de la LAM no se ve alterado, es muy escasa la bibliografía dedicada al estado nutricional. Taveira-Dasilva y

cols. hacen alusión al tema al estudiar el metabolismo óseo en la LAM, y refieren una media de IMC superior a la nuestra, 26,9 *versus* 23,5 kg/m<sup>2</sup>. Igualmente, y a diferencia de nuestra observación, incluye en su experiencia pacientes con malnutrición y obesidad mórbida al comunicar rangos de IMC comprendido entre 17 y 53 kg/m<sup>2</sup> (Taveira-DaSilva y cols., 2005).

Como hemos comentado con anterioridad, la alta incidencia de AML, sobre todo en la TSC-LAM, no parece tener impacto sobre la función renal (Ryu y cols., 2006). En nuestra serie, todas las pacientes mostraron un índice de aclaramiento de creatinina dentro de la normalidad.

En relación a las pruebas de imagen, existe una gran variabilidad en los hallazgos radiológicos preTP aunque predominan la presencia de quistes o bullas e hiperinsuflación pulmonar (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Benden y cols., 2009). En nuestra experiencia, coincidimos en que la presencia de quistes o bullas fue el hallazgo más frecuente, 57,1%. Sin embargo, y a diferencia de los autores anteriormente citados, el patrón retículo-nodular compartió la misma incidencia, 57,1%, que la presencia de quistes o bullas, siendo menor la incidencia de neumotórax y derrame pleural.

En cuanto a los hallazgos observados en la TAC preTP, coincidimos con otros autores (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Benden y cols., 2009) por cuanto que la presencia de quistes fue el hallazgo más frecuente, 100%. Otros hallazgos como la presencia de neumotórax, 28,5%, o de hiperinsuflación, derrame o patrón retículo-nodular, con una incidencia de 14,2%, estuvieron en rango con los resultados comunicados por los autores antes citados. Contrariamente a lo expresado por Benden y cols. (Benden y cols., 2009), no hemos objetivado sin embargo, imágenes en vidrio deslustrado o presencia de nódulos.

La presencia de AML, sobre todo de localización renal, es la afectación extrapulmonar más frecuente en los pacientes incluidos en programas de TP (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009). Sin embargo, nuestras



observaciones coinciden con Boehler y cols. (Boehler y cols., 1996), ya que la afectación ganglionar, sobre todo a nivel retroperitoneal fue más frecuente que la presencia de AML, siendo en nuestra serie del 57,1 y 28,5%, respectivamente.

La terapia hormonal antiestrogénica a que suelen estar sometidas estas pacientes, junto a la insuficiencia respiratoria en las fases avanzadas de la enfermedad, puede tener un efecto adverso en la densidad mineral ósea (BMD). Es escasa, sin embargo, la información al respecto referida en la literatura. En el registro de la NHLBI (Ryu y cols., 2006), el 20,9% de las pacientes con S-LAM padecían osteoporosis. Taveira-Dasilva y cols. refieren un 23% de osteoporosis y un 47% de osteopenia en una serie de 211 pacientes con LAM (Taveira-DaSilva y cols., 2005). En nuestra serie, en cuatro pacientes a las que se realizó una densitometría el 75% mostraron una pérdida de BMD, dos en rango de osteopenia y una en rango de osteoporosis.

La mayoría de nuestras pacientes fueron remitidas para valoración de TP en una fase avanzada de la enfermedad, es decir, con una obstrucción pulmonar muy grave, expresada por un FEV1 <35%. La media del FEV1 en porcentaje fue del 32,7%, que correspondía a 0,87 L en valor absoluto. Este dato es ligeramente superior al de otras series (Boehler y cols., 1996) (Benden y cols., 2009) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Pechet y cols., 2004), e inferior al publicado por Maurer y cols. (Maurer y cols., 2007).

Por lo que respecta a la FVC la variabilidad entre las distintas series es amplia oscilando los porcentajes entre el 39% (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) y el 85% (Maurer y cols., 2007). En nuestro caso la media fue casi del 75%. Este amplio rango de datos puede ser debido a los distintos grados de hiperinsuflación manifestados por este tipo de pacientes. Sin embargo, la relación FEV1/FVC de nuestra serie fue del 40,6%, muy similar a la referida por otros autores (Boehler y cols., 1996) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Maurer y cols., 2007).

La coexistencia de un patrón respiratorio obstructivo con otro de carácter restrictivo se demostró en cuatro de nuestras siete pacientes. Es un hecho demostrado que si bien la obstrucción es la alteración más frecuente en la espirometría (Ryu y cols., 2006) (Taveira-DaSilva y cols., 2004) (Antón y cols., 2009), puede asociarse una restricción, particularmente en los casos más avanzados, como ocurre en nuestros pacientes. Así, Reynaud-Gaubert y cols. describieron la coexistencia de los dos patrones en un tercio de su serie, si bien nuestra incidencia es ligeramente mayor (Reynaud-Gaubert y cols., 2008).

En dos de nuestras pacientes, 28,5%, el test broncodilatador fue positivo. Aunque este dato no se menciona habitualmente en los pacientes sometidos a TP, si se menciona en otras series más amplias de pacientes en las que el test broncodilatador es positivo en un porcentaje similar (Taveira-DaSilva y cols., 2001) (Ryu y cols., 2006).

La TLC suele estar conservada e incluso aumentada en la LAM. Nuestras pacientes tuvieron una media cercana al 98%, muy similar a la referida por Benden y cols. que fue del 105% (Benden y cols., 2009).

Una constante en la exploración funcional de la LAM es la disminución de la DLCO y de la KCO. Todas nuestras pacientes obtuvieron valores bajos en este apartado calificándose como grave en la mayoría y sólo en una como moderado. Este hecho está ampliamente refrendado en la literatura donde se describe una alteración de la difusión en el 100% de los pacientes sometidos a un TP (Boehler y cols., 1996) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008). La media de los valores obtenidos para DLCO y KCO fueron del 29 y 35% respectivamente, muy similares a las obtenidas en otras series (Boehler y cols., 1996) (Benden y cols., 2009) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Pechet y cols., 2004) (Maurer y cols., 2007).

Sólo se obtuvieron datos del T6MM en cuatro pacientes, las dos primeras de la serie se operaron antes de que la prueba se incluyera en el estudio preTP y en otro caso, la mala situación respiratoria no permitió su

realización. Con los datos disponibles, los metros recorridos fueron  $239 \pm 73$  m, cifras similares a las comunicadas por otros grupos (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

Al igual que en otras series de TP en la LAM (Boehler y cols., 1996) (Benden y cols., 2009) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Pechet y cols., 2004), la presencia de insuficiencia respiratoria demostrada por una  $PaO_2 \leq 60$  mmHg es constante en este tipo de enfermos. En nuestra experiencia, todas las pacientes tuvieron hipoxemia arterial grave con una media de  $PaO_2$  de 49,7 mmHg. Este hecho está ampliamente contrastado en la literatura, donde se comunican cifras similares de media, si bien, algunos de los pacientes incluidos tienen cifras superiores a los 60 mmHg, hecho que no ocurre en nuestra experiencia. Por ello, en todos los casos se añadió al tratamiento oxígeno suplementario en gafas nasales, con un flujo que osciló entre 2 y 3 lpm, que se mantuvo hasta la realización del TP.

En cuanto a la cifra de  $PaCO_2$  todas las pacientes, salvo una, mostraron cifras ligeramente inferiores a la normalidad con una media de 31,7 mmHg y también menor con respecto al de otros grupos (Boehler y cols., 1996) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Pechet y cols., 2004). Sólo en una serie consultada se aprecian cifras similares a la nuestra (Maurer y cols., 2007). Esta diferencia puede explicarse por la alta incidencia de insuficiencia respiratoria que provoca una hiperventilación de los sujetos al retirar el oxígeno suplementario con el fin de realizar la gasometría arterial. Como se ha comentado, una de las pacientes tenía una cifra superior a la normal, 48 mmHg, en probable relación con el fracaso respiratorio y con el sobrepeso que mostraba la enferma.

El valor del pH de nuestras pacientes está en los límites altos de la normalidad, como no podía ser de otra manera, debido a la tendencia de la mayoría a presentar valores bajos de  $PaCO_2$ . Además, este dato es similar al de otras series consultadas (Boehler y cols., 1996) (Benden y cols., 2009) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Pechet y cols., 2004).

A diferencia de la experiencia francesa (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) que recoge un 7% de pacientes que precisaron de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), en nuestra serie, ninguna paciente fue sometida a VMNI en el período de permanencia en lista de espera. Sólo una paciente fue trasplantada en código cero por insuficiencia respiratoria y neumotórax bilateral asociado, y que requirió de VM junto a drenaje endotorácico bilateral, en el contexto de una LAM que empeoró con un embarazo que concluyó en aborto espontáneo.

En la LAM existe una respuesta anómala al ejercicio causada por fatiga muscular, intercambio gaseoso anómalo y función cardiovascular anormal (Taveira-DaSilva y cols., 2003). Sin embargo, es muy escasa la literatura dedicada a la valoración funcional cardiovascular en la LAM. Hemos podido observar que el 85,7% de las pacientes incluidas en nuestra serie presenta una FEVD por debajo de la normalidad, y un 28,5% en cuanto a la FEVI, si bien no hemos encontrado comentario alguno en la literatura consultada en cuanto a la utilidad de la gammagrafía cardiaca en la LAM.

Igualmente sucede con respecto al impacto de la HTP en la LAM. Sólo Taveira y cols. refieren una incidencia de 8,4% en una serie de 95 pacientes, que incluye todos los estadios evolutivos de la enfermedad (Taveira-DaSilva y cols., 2007). Sucede igual con respecto a pacientes sometidas a TP. Reynaud-Gaubert y cols. comunican que, aproximadamente, a la mitad de las pacientes se les realizó un cateterismo cardiaco derecho, objetivándose HTP en el 45% de los pacientes (Reynaud-Gaubert y cols., 2008). En nuestra serie, sólo a dos pacientes, 28,5%, se les practicó un cateterismo cardiaco derecho ante la presencia de una dilatación ventricular derecha en la ecocardiografía. En ambas pacientes se objetivó una HTP ya que la PAPm fue > 25 mmHg.

Las manifestaciones extrapulmonares se manifiestan particularmente a nivel renal, siendo el AML la manifestación más frecuente, con una incidencia del 40% en la S-LAM (Ryu y cols., 2006). En nuestra serie, dos pacientes, 28,5%, padecieron un AML, incidencia coincidente con otras series consultadas de TP en LAM (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert

y cols., 2008) (Benden y cols., 2009). Algunas de estas pacientes pueden presentar una hemorragia retroperitoneal por rotura de un AML, que precisan de nefrectomía (Pechet y cols., 2004) o de embolización arterial (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008). Nuestra serie recoge asimismo una paciente sometida a una nefrectomía por rotura de un AML. Si bien, como se ha comentado anteriormente, nuestra experiencia, a diferencia de otras series consultadas de TP en la LAM, no incluyeron pacientes con diagnóstico de TSC-LAM.

Desde la aparición de los primeros síntomas al establecimiento del diagnóstico puede pasar entre un año y medio (Ryu y cols., 2006) o tres años (Urban y cols., 1999). En nuestra serie, la edad media al establecimiento del diagnóstico fue de 36,6 años y la diferencia entre la edad de aparición de los síntomas y la edad de establecimiento del diagnóstico fue de 2,4 años. El diagnóstico se estableció por biopsia pulmonar en el 71,4% y en el 28,4% por los hallazgos clínico-radiológicos, cifra en rango con lo comunicado en otras series (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

La biopsia obtenida mediante cirugía a cielo abierto es el procedimiento mas frecuente en su obtención y oscila entre 69 y 75% (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009), seguida de biopsia transbronquial (Pechet y cols., 2004) (Benden y cols., 2009) y por videotoracosopia (Pechet y cols., 2004). En nuestra casuística, en cuatro pacientes, 57,1%, la biopsia fue obtenida mediante cirugía, dos de los casos en el contexto de una toracotomía para tratamiento de un neumotórax, y en uno, 14,2%, mediante videocirugía. En ningún caso el diagnóstico se estableció por biopsia transbronquial.

Las terapias anti-estrogénicas, progesterona principalmente, no son eficaces y tampoco hay evidencia de que la ooforectomía logre frenar la enfermedad, por lo que en la actualidad estas terapias están cuestionadas (McCormack, 2008). En nuestra serie, todas las pacientes, excepto una,

(85.7%) llevaron tratamiento antihormonal, siendo la progesterona el fármaco más utilizado, cinco pacientes, 83,3%, y tamoxifeno sólo en una, 16,6%. Estas cifras coinciden, en buena medida, con las series de pacientes con LAM y posteriormente sometidas a TP, (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008). Por el contrario, ninguna de nuestras enfermas, y a diferencia de Boehler y cols. (Boehler y cols., 1996) y Pechet y cols. (Pechet y cols., 2004), fue tratada con agonistas liberadores de gonadotrofinas. Igualmente, ninguna de nuestras pacientes fue sometida a ooforectomía, a diferencia de otras series de pacientes sometidas a TP por LAM (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Benden y cols., 2009).

La utilización de broncodilatadores de acción prolongada en pacientes con test broncodilatador positivo está en torno al 45%, tanto en pacientes no sometidas a TP (Antón y cols., 2009) (Johnson y cols., 2000), como en pacientes trasplantadas (Boehler y cols., 1996). En nuestra experiencia, sólo dos pacientes, 28,5%, presentaron un test broncodilatador positivo, por lo que fueron tratadas con broncodilatadores.

Aunque no hay evidencia de que el uso de corticoides inhalados o por vía sistémica aporte ningún beneficio en la LAM (Taveira-DaSilva y cols., 2006), el 45% de las pacientes que posteriormente fueron trasplantadas fueron tratadas con corticoides (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004). En nuestra serie el uso de corticoides fue sensiblemente mayor, ya que todas las pacientes fueron tratadas con corticoides en algún momento de la evolución clínica.

En las fases avanzadas de la enfermedad es necesario la administración de oxígeno (Ryu y cols., 2006) (Antón y cols., 2009). Lógicamente, las pacientes en estudio preTP precisan de oxígeno suplementario (Reynaud-Gaubert y cols., 2008), hecho que coincide con nuestra experiencia.

En nuestras observaciones, el 71% de las pacientes trasplantadas tenían antecedentes quirúrgicos torácicos, similar a lo publicado por otros

autores (Boehler y cols., 1996) (Collins y cols., 1999) (Urban y cols., 1999) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008). Dos pacientes, 28,1%, habían padecido una pleurerodesis bilateral, tasa similar a la citada por Boehler y cols. (Boehler y cols., 1996) y sensiblemente inferior a la de Reynaud-Gaubert y cols. (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) y a la de Pechet y cols. (Pechet y cols., 2004), que fue del 44,8 y 100%, respectivamente. A diferencia de los autores antes citados, ninguna de nuestras pacientes tenía antecedentes de pleurectomía.

Con respecto al perfil de los donantes, la edad media en nuestra serie, 32 años, fue similar a la experiencia americana (Kpodonu y cols., 2005) y francesa (Reynaud-Gaubert y cols., 2008). Tres donantes (43%) fueron considerados subóptimos por presencia de gérmenes en el BAL, tasa sensiblemente inferior a la comunicada por Pechet y cols. con un 64% de donantes subóptimos (Pechet y cols., 2004).

En cuanto a las características del líquido de la segunda perfusión del lecho vascular pulmonar, la incidencia de embolismo pulmonar no sospechado fue similar en nuestra serie, 40%, a la publicada previamente por Oto y cols. (Oto y cols., 2005).

Como ya hemos comentado anteriormente, en nuestras observaciones, y a diferencia de otras series que incluyen pacientes con TSC-LAM (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009), todas las pacientes trasplantadas fueron diagnosticadas de S-LAM. La media de edad en el momento del TP fue algo menor en nuestra serie, 37,85 años, con respecto a otros grupos en que la edad está en torno a los 41 años (Boehler y cols., 1996) (Benden y cols., 2009) (Kpodonu y cols., 2005) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008). El intervalo entre el inicio de los síntomas y la realización del TP fue sensiblemente menor en nuestra experiencia, 3,7 años, con respecto a la observada por Boehler y cols. que fue de 11 años (Boehler y cols., 1996). Igualmente, la media del intervalo entre el diagnóstico de LAM y la realización del TP fue menor, 1,3 años en nuestro caso, con respecto a la

experiencia francesa (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) o europea (Benden y cols., 2009) que fueron de 5,7 y 6,7 años, respectivamente.

El tiempo en lista de espera fue sensiblemente menor en nuestra experiencia, 117 días, con respecto a la de otros grupos que osciló entre los 448 días de la serie americana (Kpodonu y cols., 2005) o los 570 días de Pechet y cols. (Pechet y cols., 2004). Este hecho, probablemente, esté influenciado por la política de donación desarrollada en nuestro país, liderada por la ONT.

En seis pacientes el TP fue un procedimiento terapéutico electivo, mientras que una paciente fue trasplantada en código cero por insuficiencia respiratoria y neumotórax bilateral asociado, y que requirió de VM junto a drenaje endotorácico bilateral, en el contexto de una LAM que empeoró con un embarazo y que concluyó en aborto espontáneo. En las series consultadas no se hace mención a este hecho, probablemente porque sólo en nuestro país se acepta la situación en código cero, si bien la serie francesa refiere tres pacientes sometidas a TP con VM no invasiva (Reynaud-Gaubert y cols., 2008).

En las series consultadas, el número de TBP en la LAM oscila entre el 17,6% y el 57% (Boehler y cols., 1996) (Kpodonu y cols., 2005) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009), siendo progresiva la tendencia temporal a realizar TBP en la LAM por cuanto se obvian los problemas derivados del pulmón nativo (Christie y cols., 2010) y porque se ha comprobado una mayor supervivencia a largo plazo (Trulock y cols., 2007). En nuestra experiencia se realizó un TBP en todas las pacientes, de aquí que el tiempo medio de isquemia, 339 minutos, sea superior al resto de series, que estuvo comprendido entre 251 y 282 minutos (Benden y cols., 2009) (Kpodonu y cols., 2005) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008).



La necesidad de CEC en nuestra serie, 4 pacientes (57%) fue menor que la referida en la experiencia francesa que fue del 67%, en 9 de 11 TBP, (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) y del 83,3%, en 5 de 6 TBP, en la serie recogida por Boehler y cols. (Boehler y cols., 1996). No obstante, llama la atención la elevada incidencia del uso de CEC en pacientes sometidas a TBP por LAM. Ciertamente, la utilización de CEC durante el TBP está reservada casi exclusivamente a pacientes sometidos a TP por HTP, siendo menor su uso, entre un 12 y 28% en otras patologías pulmonares, como la fibrosis pulmonar o la EPOC (Gammie y cols., 1998) (Szeto y cols., 2002). Sin embargo, en la LAM, al igual que sucede en la FQ, la necesidad de CEC es elevada, probablemente, por HTP asociada. El problema radica en que se trata de una HTP subclínica o bien enmascarada por otros síntomas. Es por ello que algunos autores insisten en que los pacientes con FQ precisan de una valoración cardiológica minuciosa mediante ecocardiografía y, ante la mínima anomalía, practicar un cateterismo cardiaco derecho (Vizza y cols., 2001).

La principal complicación intraoperatoria en estas pacientes es la presencia de adherencias pleurales severas o moderadas, consecuencia de los procedimientos terapéuticos previos realizados sobre la pleura. En nuestra experiencia, el 71,4% de las pacientes presentaban adherencias pleurales en grado moderado-severo. La incidencia de este condicionante intraoperatorio osciló entre el 50% y el 71% en las distintas series consultadas (Boehler y cols., 1996) (Kpodonu y cols., 2005) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

Consecuencia de esta patología pleural previa es la mayor incidencia de hemorragias intra o perioperatorias, sobre todo si es necesario la utilización de CEC (Almoosa y cols., 2006). En nuestra casuística se observaron tres casos de hemorragia moderada-severa, 42,8%, porcentaje concordante con el observado por otros autores, que osciló entre el 12% (Boehler y cols., 1996) y el 46,6% (Reynaud-Gaubert y cols., 2008). Sin embargo, ninguna de nuestras pacientes falleció intraoperatoriamente por esta causa (Boehler y cols., 1996), ni precisó de retorcotomía por hemotórax (Boehler y cols., 1996) (Reynaud-

Gaubert y cols., 2008). La necesidad de reintervención por hemotórax varía entre el 6% de la serie de Boehler y cols. (Boehler y cols., 1996) y el 22 % comunicado en la experiencia francesa (Reynaud-Gaubert y cols., 2008). En nuestra serie, sólo una paciente presentó un hemotórax el 6º día postTP, que se solucionó con la colocación de un drenaje endotorácico.

En la bibliografía consultada no se hace referencia alguna a cuales son las necesidades de utilización de hemoderivados en el TP por LAM (Boehler y cols., 1996) (Kpodonu y cols., 2005) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009). En una serie de 107 pacientes trasplantados por EPOC (Cerón Navarro, 2010), la media de unidades de hematíes fue de 3,8 y 0,6 unidades de plasma. En nuestra serie la administración de hemoderivados fue sensiblemente mayor, 5,1 y 1,6 unidades, respectivamente, debido a que la hemorragia perioperatoria es más frecuente en el TP por LAM.

La presencia de quilotórax postoperatorio no es una situación inusual en las pacientes trasplantadas por LAM. La incidencia varía entre el 7% y el 28%, según las series consultadas (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009). En nuestra serie, dos pacientes presentaron quilotórax postTP, precisando de pleurectomía en un caso y de drenaje endotorácico en otro.

Como se ha comentado anteriormente, no es tampoco infrecuente la reintervención por hemotórax postTP. En nuestra experiencia tres pacientes, el 43%, fueron reintervenidas aunque ninguna por hemotórax. Dos pacientes precisaron de reparación de la herida quirúrgica por dehiscencia y otra, como ya se ha comentado, precisó de pleurectomía derecha por quilotórax.

Otras complicaciones debidas a la cirugía como parálisis frénica, estenosis bronquial, derrame pleural, etc., fueron observadas con una incidencia similar a lo descrito por otros autores (Boehler y cols., 1996)

(Kpodonu y cols., 2005) (Benden y cols., 2009) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008).

El tiempo de VM que precisaron nuestras pacientes, 42 horas, estuvo más próximo al comunicado por Pechet y cols., 1,2 días (Pechet y cols., 2004), que el recogido en la experiencia francesa que fue de 7,5 días (Reynaud-Gaubert y cols., 2008). En nuestra serie, se estableció el diagnóstico de DPIP en dos pacientes, 28,5%, tasa superior a la publicada por otros autores que osciló entre el 2% y el 17.7% (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009). Creemos de interés señalar que los donantes pulmonares de los dos pacientes que posteriormente desarrollaron DPIP fueron clasificados, según la normativa internacional (Orens y cols., 2006), como subóptimo uno, por presencia de *Klebsiella pneumoniae* en el aspirado bronquial y el otro como óptimo. Sin embargo, en un donante se objetivó presencia de grumos grasos en la perfusión retrógrada y en otro minicoágulos hemáticos. Como se ha comentado anteriormente, la presencia de embolismo pulmonar insospechado puede condicionar el desarrollo de DPIP, incluso en donantes considerados óptimos (Oto y cols., 2005) (Padilla y cols., 2007).

La mortalidad perioperatoria oscila entre el 0% y el 10%, según las series consultas (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Kpodonu y cols., 2005) (Benden y cols., 2009). En nuestra experiencia, no se observó mortalidad perioperatoria ni precoz en ninguna de las pacientes trasplantadas, coincidiendo con lo referido en la serie de Pechet y cols. (Pechet y cols., 2004).

La infección bacteriana, sobre todo a nivel respiratorio, es la más prevalente llegando a afectar entre el 50 y el 85% de los pacientes sometidos a un TP (Fishman y cols., 1998). Durante los dos primeros años de seguimiento cuatro de nuestras pacientes (57%) fueron diagnosticadas de al menos una infección bacteriana. La media de infecciones por paciente fue de 3. Estos datos son superponibles al de otras series (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009) y sensiblemente mayores al comunicado por Boehler y

cols. (Boehler y cols., 1996). La mayor incidencia se observa durante el primer año cuando coincide con una mayor profundidad en la inmunosupresión. Posteriormente, existen algunos episodios aislados con un discreto incremento con el tiempo de evolución en posible relación con la instauración de un rechazo crónico.

El CMV constituye la segunda complicación más frecuente con una incidencia que oscila entre el 30 y 86% y con una mortalidad asociada comprendida entre el 2 y 12 %. En nuestra serie cuatro pacientes, 57%, manifestaron signos de infección vírica, principalmente por CMV, a lo largo de su evolución. En otras series, la infección por virus está comprendida entre el 32,3 y el 68% (Boehler y cols., 1996) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009). Es un hecho bien conocido que este tipo de infecciones suele presentarse durante los primeros meses de la evolución, sin embargo, dos de nuestras pacientes manifestaron la infección al 4º y 7º año.

La incidencia de infecciones fúngicas es menor que las bacterianas y las víricas, entre el 15 y 35%, pero condicionan una mortalidad que oscila entre el 40 y el 70%. Tres de las pacientes de nuestra serie, 43%, padecieron una infección fúngica a lo largo de su evolución. Principalmente, el germen implicado fue el *Aspergillus* aunque también se aislaron especies de *Cándidas*. Nuestros datos son superiores a los referidos por otros autores donde la incidencia osciló entre el 11,3 y el 21,4% (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009).

Por contra, no hemos encontrado aislamientos de otros gérmenes como *Pneumocistis* o micobacterias, a diferencia de lo mencionado por otros autores (Boehler y cols., 1996) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008).

Según el registro de la ISHLT, aproximadamente el 50% de los pacientes padecen al menos un episodio de rechazo agudo durante el primer año postTP (Trulock y cols., 2007). Pechet y cols. (Pechet y cols., 2004) han comprobado que el 57% de los pacientes trasplantados padecieron algún

episodio de rechazo agudo durante los tres primeros meses, 1,6 episodios/paciente, y el 71,4% durante el primer año, 2,6 episodios/paciente. En la serie francesa el 40,9% de los pacientes trasplantados por LAM sufrieron algún episodio de rechazo agudo (Reynaud-Gaubert y cols., 2008), incidencia sensiblemente menor a la recogida por Boehler y cols. (Boehler y cols., 1996), 82,3%, con una media de 1,3 episodios por paciente. En nuestra serie, seis pacientes, 85,7%, desarrollaron al menos un episodio de rechazo agudo durante el primer año. Se contabilizaron un total de 14 episodios de RA, con una incidencia de 2,3 episodios por paciente. Diez episodios se diagnosticaron en el perioperatorio y cuatro una vez dado de alta hospitalaria. Se observaron dos episodios de RA en sendos pacientes durante el segundo año postTP.

Desde una perspectiva general, el 25% de los pacientes desarrollan un BOS a los 2,5 años postTP y el 50% a los 5,6 años, condicionando la supervivencia (Christie y cols., 2010). Aproximadamente, un tercio de los pacientes trasplantados por LAM son diagnosticados de BOS (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008), con una media de aparición en torno a los 40 meses (Reynaud-Gaubert y cols., 2008). En nuestra serie, la incidencia de BOS fue mayor, 71,4%, siendo la media del tiempo de aparición 36 meses, próximo al estimado en la serie francesa (Reynaud-Gaubert y cols., 2008).

La morbilidad asociada al tratamiento inmunosupresor es muy amplia y en el TP la hipertensión arterial, la dislipemia, la insuficiencia renal y la diabetes mellitus son las más frecuentes (Christie y cols., 2010). En la bibliografía consultada con respecto al TP en la LAM sólo se hace referencia a las complicaciones renales del catálogo antes mencionado. La incidencia de insuficiencia renal oscila entre el 6,8% (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) y el 20% (Benden y cols., 2009) en pacientes sometidos a TP por LAM. Dos de nuestras pacientes padecieron una insuficiencia renal aguda que remitió con tratamiento médico adecuado. Se han descrito complicaciones en el periodo postTP condicionadas por la presencia de AML, que han requerido de nefrectomía por hemorragia retroperitoneal (Collins y cols., 1999) (Reynaud-

Gaubert y cols., 2008) o embolización arterial (Hsu y cols., 2002). En nuestra serie no han existido complicaciones por hemorragia de un AML renal o de otra localización.

La incidencia de neoplasias varió entre el 4,8 y el 15,9% en las series consultadas. De las 13 neoplasias recogidas, el 46,1% fueron procesos linfoproliferativos (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009). En nuestra serie, ninguna paciente padeció proceso neoplásico maligno alguno, y tan sólo una paciente fue operada en el periodo postTP de un fibroadenoma mamario.

Como hemos comentado anteriormente, las complicaciones secundarias a la terapia inmunosupresora en los pacientes sometidos a trasplante es muy variada y puede afectar a cualquier órgano o sistema. En los estudios consultados sobre el TP en la LAM apenas se mencionan otras complicaciones que las ya citadas (Boehler y cols., 1996) (Pechet y cols., 2004) (Kpodonu y cols., 2005) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009). En nuestra experiencia, las complicaciones músculo-esqueléticas, hematológicas, digestivas, neurológicas, vasculares y oftalmológicas tuvieron un impacto del 85,8%, 71,4%, 57,1%, 42,8%, 28,5% y 14,2%, respectivamente.

Por lo que respecta a la mejoría funcional, nuestras pacientes mostraron una gran heterogeneidad en el momento de la obtención del mejor parámetro de FEV1. A los 6 meses la mayoría obtienen los mejores resultados funcionales si bien, en algún caso este no se consigue hasta pasados 5 años de la intervención. Para Reynaud-Gaubert y cols., el mejor FEV1 se produce a los  $12.6 \pm 11.4$  meses demostrando también el amplio rango de tiempo similar al de nuestra serie (Reynaud-Gaubert y cols., 2008). La media de FEV1 postTP, en nuestra serie, es  $2.17 \pm 0.36$  L que supone el  $82 \pm 16\%$  del valor predicho, muy similar al descrito en la experiencia francesa (Reynaud-Gaubert y cols., 2008).

Son escasos los datos en la literatura sobre la evolución de la FVC postTP (Pechet y cols., 2004). En nuestra experiencia, la FVC, tanto en valor absoluto como en porcentaje, va aumentando con el tiempo de evolución siendo los valores más bajos los más próximos a la fecha de la intervención. Posteriormente, se estabiliza con una media de  $2,63 \pm 0,44$  l ( $88 \pm 14\%$ ) que se mantiene estable hasta fases finales de la evolución donde va disminuyendo en probable relación con la progresión del rechazo crónico. Nuestras cifras son superiores a los Pechet y cols. (Pechet y cols., 2004) con una media de FVC postTP del  $2,1 \pm 0,6$  l ( $61 \pm 12\%$ ), si bien estos autores incluyen en su serie trasplantes unipulmonares y bipulmonares.

La sepsis y el BOS son las causas principales de mortalidad a largo plazo en los pacientes sometidos a TP (Trulock y cols., 2007). En el TP por LAM, también la sepsis y el BOS condicionan la supervivencia a largo plazo (Collins y cols., 1999) (Pechet y cols., 2004) (Kpodonu y cols., 2005). Al cierre de nuestro estudio cuatro pacientes estaban vivas y tres habían fallecido al 2º, 3º y 7º año postTP, siendo la causa el BOS.

La utilidad del TP en enfermedades sistémicas como la sarcoidosis, histiocitosis, esclerodermia, enfermedad injerto contra huésped, etc, han sido motivo de polémica ante la posibilidad de recidiva de la enfermedad que motivó el TP (Pigula y cols., 1997) (Dauriat y cols., 2006). Recurrencia en pacientes sometidos a TP por LAM también han sido publicados (Nine y cols., 1994) (O'Brien y cols., 1995) (Bittmann y cols., 2003) (Kpodonu y cols., 2005) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009). Por ello, es importante investigar la posibilidad de recidiva en el periodo postTP en pacientes con LAM y que el BOS no siempre sea la causa del deterioro respiratorio en este periodo. En nuestra serie, en dos de las tres pacientes fallecidas se realizó la necropsia, no objetivándose signos morfológicos de recidiva de la LAM.

La probabilidad de supervivencia de las pacientes sometidas a TP en nuestra serie fue del 100% al primer año, del 85,7% a los 3 años y del 57,1% a los cinco años, resultados que coinciden, en buena medida, con los

comunicados por otros autores en el último decenio (Pechet y cols., 2004) (Kpodonu y cols., 2005) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008) (Benden y cols., 2009). Igualmente, coincidimos con otros autores por cuanto la supervivencia en el TP por LAM, aunque no significativa, fue mejor a la obtenida en otras patologías pulmonares (Pechet y cols., 2004) (Reynaud-Gaubert y cols., 2008). Además, hemos podido comprobar que la supervivencia de estas pacientes es significativamente mejor que los pacientes trasplantados por fibrosis pulmonar idiopática o por EPOC, siendo equiparable a los resultados obtenidos en la patología séptica.

Desde el punto de vista morfológico, macroscópicamente, todos los pulmones examinados de nuestras pacientes mostraron un patrón quístico difuso que semejaba un enfisema pulmonar severo, como corresponde a la fase avanzada de la enfermedad. (Ferrans y cols., 2000) (Zhang y cols., 2010).

Microscópicamente, en nuestro estudio hemos identificado los dos subtipos celulares predominantes previamente descritos (Bonetti y cols., 1991) (Krymskaya, 2008), uno de células de mediano tamaño con morfología fusiforme y de localización preferentemente central, y otro tipo de mayor tamaño y morfología epitelioide, de localización más periférica en los nódulos proliferativos.

Igualmente, y atendiendo a características arquitecturales, en nuestra experiencia, seis pacientes se clasificaron en el grado 3 y una en el grado 2 del LHS propuesto por Matsui y cols. (Matsui y cols., 2001), hecho, por otro lado, lógico dado que se trata de pacientes sometidas a TP.

La proporción de macrófagos con presencia de hemosiderina intracitoplasmática en los espacios alveolares se cuantificó según criterios establecidos por Matsui y cols. (Matsui y cols., 2001), siendo los resultados acordes con los datos observados previamente y que establecen una relación directamente proporcional entre el componente de hemosiderosis y grado de LAM. En nuestro estudio, de los dos casos considerados como leves (menos



de un 5% de las secciones con hemosiderosis) uno de ellos, correspondía a un grado 2 de LHS, cuyo componente quístico y proliferativo era de un 26-50%. La incidencia de hemosiderosis moderada-severa en nuestra experiencia, 71,4%, fue mayor que la expresada por Matsui y cols. (Matsui y cols., 2001).

En último lugar se valoró también si existían lesiones propias de HTP, atendiendo a criterios morfológicos. Como hemos comentado anteriormente, si bien la LAM está incluida en el catálogo de enfermedades pulmonares quísticas que pueden producir HTP (Simonneau y cols., 2009), es muy escasa la bibliografía dedicada a este tema en la literatura consultada, bien desde una perspectiva clínica (Taveira-DaSilva y cols., 2007) o en la valoración preTP (Reynaud-Gaubert y cols., 2008). Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura consultada referencia alguna en cuanto a estudios morfológicos de HTP, incluidas las recientes revisiones anatomopatológicas sobre LAM (Travis y cols., 1999) (Ferrans y cols., 2000) (Zhang y cols., 2010). En nuestra experiencia, la relación entre el espesor muscular de la media con respecto al diámetro vascular, criterio utilizado para valorar la HTP, fue  $\geq$  del 20%, en todos los vasos arteriales estudiados, cumpliendo los criterios morfológicos de HTP (Katzenstein, 2006). Estos hallazgos pueden justificar la valoración cardiológica preTP de nuestras pacientes, en las que se objetivó una FEVD por debajo de la normalidad en el 85,7%, y, además, la necesidad mayor de utilización de CEC durante el TP en la LAM, como ya hemos comentado con anterioridad.

Creemos importante señalar con respecto al punto anteriormente tratado, que la presencia de HTP detectada, bien clínica o morfológicamente, en otras patologías pulmonares subsidiarias de TP es un criterio *per se* de indicación de TP en la EPOC (Orens y cols., 2006) o, como sucede en la FQ, en la que algunos autores opinan que debe de ser un criterio prioritario de TP, por cuanto que aumenta la mortalidad en lista de espera preTP (Fraser y cols., 1999) (Vizza y cols., 2000). Es por ello, que la coexistencia de HTP y LAM debe ser objeto de futuros estudios que analicen su impacto en la evolución clínica de estas pacientes (Taveira-DaSilva y cols., 2007).

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, todos nuestros casos expresaron inmunorreactividad frente a marcadores de diferenciación muscular lisa, como  $\alpha$ -AMS y la mayoría de ellos frente a DM. Estos resultados se hallan en concordancia con estudios previamente publicados, que demuestran la diferenciación muscular lisa presente en la célula LAM (Matsui y cols., 2000) (Zhe y cols., 2004) (Zhang y cols., 2010).

Respecto a los marcadores de diferenciación muscular estriada realizados (miogenina, MyoD1 y mioglobina), tan sólo se observó positividad frente a MyoD1, siendo ésta citoplasmática. Respecto a estos resultados, en trabajos que analizan la LAM como integrante del grupo de enfermedades denominadas PEComas, se ha estudiado también la inmunorreactividad frente a MyoD1 (Panizo-Santos y cols., 2003). De manera similar, estos autores hallan positividad de tipo citoplasmático en las células de tipo LAM, sin embargo, dado que un resultado positivo debe considerarse tan sólo con una tinción estrictamente nuclear, ya que la proteína MyoD1 es de localización intranuclear en las células musculares, se ha considerado que el resultado de tinción granular citoplasmática obedecería, probablemente, a una reacción cruzada con antígenos de localización citoplasmática. Pese a estos resultados, determinados autores consideran que no puede descartarse completamente que no exista una expresión aberrante citoplasmática de MyoD1, dato que por otro lado sería compatible con el carácter inmaduro, y en parte pluripotencial, de la célula LAM. Esto sería debido a que la familia de genes MyoD1 se expresa más tempranamente durante la miogénesis que las proteínas estructurales como  $\alpha$ -AMS, DM o mioglobina (Folpe, 2002) (Panizo-Santos y cols., 2003). Tal y como apunta Panizo-Santos y cols., la utilización de MyoD1 en combinación con otros marcadores ( $\alpha$ -AMS, DM, VM y HMB-45) serviría de apoyo para diferenciar la LAM de otros procesos (Panizo-Santos y cols., 2003).

Respecto a miogenina, no se ha encontrado positividad nuclear ni citoplasmática acorde con la naturaleza predominantemente muscular lisa de la célula LAM.

Frente a mioglobina, se obtuvo una tinción irregular, difusa y no específica con un fondo turbio, en ausencia de control negativo en el tejido circundante (células endoteliales, neumocitos, epitelio bronquiolar). Ante tal resultado se consideró la tinción como negativa/inespecífica, y no reproducible como método sensible para la identificación de células LAM. Este hallazgo posiblemente sea debido a que el anticuerpo utilizado para determinar la expresión de mioglobina sea policlonal. Por otra parte, la expresión de VM fue positiva en todos los casos, acorde con la naturaleza mesenquimal de la lesión.

Aunque las células LAM son consideradas una forma inmadura de célula muscular lisa tal y como se refleja en los resultados inmunohistoquímicos de los casos estudiados, nuestros siete casos han mostrado también positividad frente a marcadores de diferenciación melánica, HMB-45, en general de manera difusa en los nódulos proliferativos de células LAM. De manera puntual, en algún campo puede observarse cierto predominio en áreas periféricas, de células de hábito epitelioide, no obstante no observamos una clara delimitación desde el punto de vista inmunohistoquímico frente a HMB-45 que delimite nítidamente los dos subgrupos tal y como han descrito otros autores (Matsumoto y cols., 1999) (Matsui y cols., 2000).

La positividad frente a marcadores de diferenciación melánica y frente a diferenciación muscular lisa demuestra, una vez más, la naturaleza dual de la célula LAM con fenotipo de músculo liso y diferenciación melánica. Este hecho ha determinado que la LAM haya sido encuadrada recientemente dentro la familia de los tumores epitelioides perivasculares (Hornick y cols., 2006) (Martignoni y cols., 2008) (Zhang y cols., 2010),

Teniendo en cuenta valores absolutos, todos los casos, excepto uno, mostraron positividad frente a RE, oscilando entre un 28% y un 70% de las células LAM, observándose cierta tendencia a una localización más periférica en los nódulos proliferativos de células LAM. El único caso cuyas células no expresaron RE corresponde con una paciente que había recibido previamente tratamiento antiestrogénico con tamoxifeno. Sin embargo, cinco pacientes que

fueron tratadas con progesterona mostraron expresión de RE y RPg, así como una paciente que no recibió tratamiento alguno. Estos resultados difieren, en buena medida, de los descritos por Matsui y cols. (Matsui y cols., 2000), que afirman que la expresión de receptores hormonales depende de que la paciente haya sido tratada con terapia antiestrogénica, en cuyo caso la expresión es negativa y, contrariamente, es positiva si la paciente no ha sido tratada.

Nuestros resultados frente a la positividad con Ki67 muestran de manera generalizada un índice de proliferación bajo, entre un 1 y 2,5%, en concordancia con el resultado hallado por Colley (Colley y cols., 1989) en cuyo estudio fue menor del 5%. En otro de los pocos trabajos que se han realizado valorando Ki67 (Zhe y cols., 2004), se contabilizó una positividad media de  $9,6 \pm 2,9\%$  en las células PNL2 positivas y de un  $76,8 \pm 15,2$  en el subgrupo PNL2 negativas. Los autores hallan diferencias claras entre el grupo de células con capacidad proliferativa, PNL2 negativas, y el grupo de células de menor actividad, PNL2 positivas.

Una posible explicación de la diferencia entre estos resultados haría referencia a la poca vida media de Ki-67 en el tejido y que en parte pudiera perderse en piezas fijadas en formaldehído durante largo tiempo (Matsumoto y cols., 1999).

Respecto a la tinción con PCNA, hemos encontrado una elevada proporción de células teñidas, entre un 64,8 y 87,1%, resultados similares a los encontrados por Usuki y cols. cuyos valores oscilan entre 25 y 76% (Usuki y cols., 1998).

La existencia de una diferencia importante y llamativa en los resultados de las tinciones frente a Ki67 y PCNA, ambos marcadores de proliferación celular, podrían ser debido a la distinta vida media que ambos poseen, según se ha comentado previamente. En el caso de PCNA puede alcanzar las 20 horas mientras que para Ki67 es de aproximadamente 1 hora (Usuki y cols.,

1998), por ello, una reacción positiva frente a PCNA podría encontrarse en células que han abandonado recientemente el ciclo celular.

Todos los casos estudiados mostraron positividad frente a Bcl-2, siendo en seis de ellos difusa y en uno focal. En los que expresaban positividad frente a Bcl-2 se observó positividad difusa dentro de los nódulos de célula LAM si bien en algún punto fue de manera predominantemente periférica, simulando la tendencia de positividad más acentuada de RE y RPg en células de hábito epitelioides. Estos datos coinciden con los resultados obtenidos por Usuki y cols. quienes afirman que la expresión de Bcl-2 en las células LAM probablemente atiende a regulación hormonal (Usuki y cols., 1998). No obstante, en nuestra experiencia, estos resultados son sutiles y no tan acentuados como al parecer describen otros autores, en los que especifican una clara diferencia desde el punto de vista de inmunohistoquímica entre los dos subtipos celulares (Matsui y cols., 2000) (Usuki y cols., 1998). El carácter antiapoptótico de la Bcl-2 contribuiría al equilibrio entre proliferación y muerte de células LAM (Usuki y cols., 1998).

En nuestro trabajo así como en los demás estudios que evalúan la actividad proliferativa de la célula LAM (Usuki y cols., 1998) (Matsumoto y cols., 1999) (Zhe y cols., 2004) se pone de manifiesto una actividad proliferativa elevada y por otro lado, una escasa frecuencia de apoptosis, en buena relación con la notable presencia de Bcl-2 en la célula LAM. Por último, señalar que la positividad difusa y generalizada frente a D2-40 demuestra el carácter linfático de la LAM.

En conclusión, nuestro estudio corrobora la naturaleza mesenquimal de la célula LAM con inmunofenotipo de diferenciación dual muscular lisa y melánica sugerido y demostrado en trabajos previos. La utilización de MyoD1 completaría el panel de técnicas inmunohistoquímicas que ayudan a categorizar esta entidad dentro del grupo de PEComas. Además confirmamos la existencia de receptores hormonales, estrógenos y progesterona, así como marcadores de actividad proliferativa y del carácter antiapoptótico que presenta

la célula LAM. Sugerimos, además, la estrecha relación entre esta patología y la existencia de HTP, cuestión sin duda a estudiar en trabajos futuros.

## 6. CONCLUSIONES

1. En nuestra experiencia, el TP en pacientes diagnosticadas en fase avanzada de la LAM mejora la supervivencia, por cuanto que todas las pacientes, excepto una, sobrevivieron más de dos años, cumpliendo uno de los requisitos fundamentales en la indicación del TP.

2. Todas nuestras pacientes mostraron una mejoría funcional respiratoria significativa tras el TP. A pesar de la variabilidad cronológica, es aproximadamente a los seis meses postTP cuando se alcanzaron los mejores parámetros funcionales respiratorios.

3. Si bien el TP en la LAM comporta una considerable morbilidad perioperatoria, en nuestra serie no hubo mortalidad perioperatoria (30 días) ni precoz (90 días).

4. La supervivencia obtenida en nuestra serie es similar a la comunicada por otros grupos trasplantadores, alguno de los cuales recogen la experiencia europea o norteamericana.

5. En nuestra experiencia, la supervivencia obtenida en el TP por LAM fue equiparable a la obtenida en el TP por patología séptica (FQ y bronquiectasias) y significativamente mejor que la observada en el TP por patología no séptica (EPOC, fibrosis pulmonar e HTP).

6. Aunque hay casos descritos en la literatura de recidiva de la LAM en pulmones trasplantados, en nuestra serie no hemos encontrado ningún caso de recidiva.

7. El score propuesto por Matsui es una herramienta útil en el conocimiento global de la LAM y, sobre todo, de su grado de evolución morfológica

patocrónica. Sin embargo, no creemos que sea un criterio con aplicabilidad a la hora de establecer la indicación de TP.

8. Hemos comprobado una estrecha relación ente HTP y LAM en fase avanzada. Este hecho obliga a un estudio más detallado en busca de la coexistencia de ambos procesos patológicos. Igualmente, creemos, que la presencia de HTP puede ser un criterio de inclusión para la realización de un TP, aspecto a valorar en posteriores investigaciones.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.

Abbott GF, Rosado de Christenson ML, Frazier AA, Franks TJ, Pugatch RD, Galvin JR. Lymphangiomyomatosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005; 25: 803-828.

Agudé-Bruix S. Ventriculografía isotópica en primer caso. En: J Candell y D Ortega eds. *Cardiología nuclear*. Barcelona: Doyma. 1992; p: 120-134.

Almoosa KF, McCormack FX, Sahn SA. Pleural disease in lymphangiomyomatosis. *Clin Chest Med* 2006; 27: 355-368.

Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, Huggins JT, Young LR, Sullivan EJ, *et al.* Management of pneumothorax in lymphangiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 2006; 129: 1274-1281.

Antón E, Casanova A, Xaubet A, Román A, Villena V, Montero MC, *et al.* Lymphangiomyomatosis: a study of 72 patients from the Spanish registry. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26: 85-91.

Astrinidis A, Cash TP, Hunter DS, Walker CL, Chernoff J, Henske EP. Tuberin, the tuberous sclerosis complex 2 tumor suppressor gene product, regulates Rho activation, cell adhesion and migration. *Oncogene* 2002; 21: 8470-8476.

Astrinidis A, Henske EP. Tuberous sclerosis complex: linking growth and energy signaling pathways with human disease. *Oncogene* 2005; 24: 7475-7481.

Astrinidis A, Khare L, Carsillo T, Smolarek T, Au KS, Northrup H, *et al.* Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene TSC2 in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Med Genet* 2000; 37: 55-57.

Aubry MC, Myers JL, Colby TV, Leslie KO, Tazelaar HD. Endometrial stromal sarcoma metastatic to the lung: a detailed analysis of 16 patients. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 440-449.

Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, Henske EP, Logginidou H, Jalal SM, *et al.* Pulmonary lymphangioliomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 749-752.

Avila NA, Bechtel J, Dwyer AJ, Ferrans VJ, Moss J. Lymphangioliomyomatosis: CT of diurnal variation of lymphangioliomyomas. *Radiology* 2001; 221: 415-421.

Avila NA, Chen CC, Chu SC, Wu M, Jones EC, Neumann RD, *et al.* Pulmonary lymphangioliomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests. *Radiology* 2000; 214: 441-446.

Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss J. Sporadic lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioliomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology* 2007; 242: 277-285.

Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. Lymphangioliomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology* 2000; 216: 147-153.

Ayo DS, Aughenbaugh GL, Yi ES, Hand JL, Ryu JH. Cystic lung disease in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Chest* 2007; 132: 679-684.

Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, *et al.* Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1Suppl): S55-66.

Barbet NC, Scheiner U, Helliwell SB, Stanfield I, Tuite MF, Hall MN. TOR controls translation initiation and early G1 progression in yeast. *Mol Biol Cell* 1996; 7: 25-42.

Basset F, Soler P, Marsac J, Corrin B. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: three new cases studied with electron microscopy. *Cancer* 1976; 38: 2357-2366.

Benden C, Rea F, Behr J, Corris PA, Reynaud-Gaubert M, Stern M, *et al.* Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1-7.

Berger JL. X-ray of the month. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. *J Tenn Med Assoc* 1980; 73: 657-658.

Bernstein SM, Newell JD, Adamczyk D, Mortenson RL, King TE, Lynch DA. How common are renal angiomyolipomas in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2138-2143.

Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581-586.

Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, *et al.* Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 140-151.

Bittmann I, Rolf B, Amann G, Lohrs U. Recurrence of lymphangioliomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum Pathol* 2003; 34: 95-98.

Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1275-1280.

Bonetti F, Chiodera PL, Pea M, Martignoni G, Bosi F, Zamboni G, *et al.* Transbronchial biopsy in lymphangiomyomatosis of the lung. HMB45 for diagnosis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1092-1102.

Bonetti F, Pea M, Martignoni G, Zamboni G, Iuzzolino P. Cellular heterogeneity in lymphangiomyomatosis. *Hum Pathol* 1991; 22: 727-728.

Brentani MM, Carvalho CR, Saldiva PH, Pacheco MM, Oshima CT. Steroid receptors in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Chest* 1984; 85: 96-99.

Breslow N. A generalized Kruskal-Wallis test for comparing k samples subject to unequal censorship. *Biometrika* 1970; 57: 579-594.

Capron F, Ameille J, Leclerc P, Mornet P, Barbagellata M, Reynes M, *et al.* Pulmonary lymphangioliomyomatosis and Bourneville's tuberous sclerosis with pulmonary involvement: the same disease? *Cancer* 1983; 52: 851-855.

Carbonara C, Longa L, Grosso E, Borrone C, Garra MG, Brisigotti M, *et al.* 9q34 loss of heterozygosity in a tuberous sclerosis astrocytoma suggests a growth suppressor-like activity also for the TSC1 gene. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1829-1832.

Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 6085-6090.

Castro AF, Rebhun JF, Clark GJ, Quilliam LA. Rheb binds tuberous sclerosis complex 2 (TSC2) and promotes S6 kinase activation in a rapamycin- and farnesylation-dependent manner. *J Biol Chem* 2003; 278: 32493-32496.

Cerón Navarro J. Comunicación personal. 2010.

Colombat M, Stern M, Groussard O, Droz D, Brauner M, Valeyre D, *et al.* Pulmonary cystic disorder related to light chain deposition disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 777-780.

Colley MH, Geppert E, Franklin WA. Immunohistochemical detection of steroid receptors in a case of pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 803-807.

Collins J, Muller NL, Kazerooni EA, McAdams HP, Leung AN, Love RB. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis: role of imaging in the assessment of complications related to the underlying disease. *Radiology* 1999; 210: 325-332.

Cornog JL, Enterline HT. Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyloferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma. *Cancer* 1966; 19: 1909-1930.

Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Am J Pathol* 1975; 79: 348-382.

Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioliomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 591-594.

Crausman RS, Jennings CA, Mortenson RL, Ackerson LM, Irvin CG, King TE, Jr. Lymphangioliomyomatosis: the pathophysiology of diminished exercise capacity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1368-1376.

Crausman RS, Lynch DA, Mortenson RL, King TE, Irvin CG, Hale VA, *et al.* Quantitative CT predicts the severity of physiologic dysfunction in patients with lymphangioliomyomatosis. *Chest* 1996; 109: 131-137.

Crawford HC, Matrisian LM. Tumor and stromal expression of matrix metalloproteinases and their role in tumor progression. *Invasion Metastasis* 1994; 14: 234-245.

Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355: 1345-1356.

Crooks DM, Pacheco-Rodriguez G, DeCastro RM, McCoy JP, Jr., Wang JA, Kumaki F, *et al.* Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangioliomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 17462-17467.

Cheadle JP, Reeve MP, Sampson JR, Kwiatkowski DJ. Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Hum Genet* 2000; 107: 97-114.

Chen F, Bando T, Fukuse T, Omasa M, Aoyama A, Hamakawa H, *et al.* Recurrent lymphangioliomyomatosis after living-donor lobar lung transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 3151-3153.

Chris Lyons. Comunicación personal a Almoosa *et al.* Pleural disease in lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med* 2006; 27: 355-368.

Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, Litzky L, Blumenthal NP, Kaiser LR, *et al.* Primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 1998; 114: 51-60.

Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1454-1459.

Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1104-1118.

Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, *et al.* Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1999; 115: 1041-1052.

Dabora S, L, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, *et al.* Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 64-80.

Dauriat G, Mal H, Thabut G, Mornex JF, Bertocchi M, Tronc F, *et al.* Lung transplantation for pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006; 81: 746-750.

de la Fuente J, Paramo C, Roman F, Perez R, Masa C, de Letona JM. Lymphangioleiomyomatosis: unsuccessful treatment with luteinizing-hormone-releasing hormone analogues. *Eur J Med* 1993; 2: 377-378.

Doerr C, Miller DL, Ryu JH. Chylotorax. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22: 617-626.

Egan JJ, Remund KF, Corris P. Sirolimus for lymphangioleiomyomatosis lesions. *N Engl J Med* 2008; 358: 1963-1964.

El-Hashemite N, Kwiatkowski DJ. Interferon-gamma-Jak-Stat signaling in pulmonary lymphangioleiomyomatosis and renal angiomyolipoma: a potential therapeutic target. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33: 227-230.

Eliasson AH, Phillips YY, Tenholder MF. Treatment of lymphangioleiomyomatosis. A meta-analysis. *Chest* 1989; 96: 1352-1355.

Estenne M, de Francquen P, Wellens F, Leclerc JL, Vanderhoeft P, Yernault JC, *et al.* Combined heart-and-lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *Lancet* 1984; 1: 275.

Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, *et al.* Bronchiolitis Obliterans Syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 297-310.

Faul JL, Berry GJ, Colby TV, Ruoss SJ, Walter MB, Rosen GD, *et al.* Thoracic lymphangiomas, lymphangiectasis, lymphangiomatosis, and lymphatic dysplasia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1037-1046.

Ferrans VJ, Yu ZX, Nelson WK, Valencia JC, Tatsuguchi A, Avila NA, *et al.* Lymphangioleiomyomatosis (LAM): a review of clinical and morphological features. *J Nippon Med Sch* 2000; 67: 311-329.

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: L690-693.

Finlay GA, York B, Karas RH, Fanburg BL, Zhang H, Kwiatkowski DJ, *et al.* Estrogen-induced smooth muscle cell growth is regulated by tuberin and associated with altered activation of platelet-derived growth factor receptor-beta and EKR-1/2. *J Biol Chem* 2004; 279: 23114-23122.

Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741-1751.

Flieder DB, Travis WD. Clear cell "sugar" tumor of the lung: association with lymphangioleiomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in a patient with tuberous sclerosis. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1242-1247.

Flores-Delgado G, Anderson KD, Warburton D. Nongenomic estrogen action regulates tyrosine phosphatase activity and tuberin stability. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 199: 143-151.

Folpe A. MyoD1 and myogenin expression in human neoplasia: a review and update *Adv Anat Pathol* 2002; 9: 18-203.

Franco C, Ho B, Mulholland D, Hou G, Islam M, Donaldson K, *et al.* Doxycycline alters vascular smooth muscle cell adhesion, migration, and reorganization of fibrillar collagen matrices. *Am J Pathol* 2006; 168: 1967-1709.

Franz DN, Brody A, Meyer C, Leonard J, Chuck G, Dabora S, *et al.* Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 661-668.

Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. *Chest* 1999; 115: 1321-1328.

Gammie JS, Cheul Lee J, Pham SM, Keenan RJ, Weyant RJ, Hattler BG, *et al.* Cardiopulmonary bypass is associated with early allograft dysfunction but not death after double-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 990-997.

Garami A, Zwartkruis FJT, Nobukuni T, Joaquin M, Roccio M, Stocker H, *et al.* Insulin activation of Rheb, a mediator of mTOR/S6K/4E-BP signaling, is inhibited by TSC1 and 2. *Mol Cell* 2003; 11: 1457-1466.



Gavaldá J, Román A. Infección en el trasplante de pulmón. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 639-660.

Gómez M. Phenotypes of the tuberous sclerosis complex with a revision of diagnostic criteria. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615: 1-7.

Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A, Hunter DS, Glassberg MK, Yeung RS, *et al.* Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. A role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *J Biol Chem* 2002; 277: 30958-30967.

Goncharova EA, Goncharov DA, Lim PN, Noonan D, Krymskaya VP. Modulation of cell migration and invasiveness by tumor suppressor TSC2 in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34: 473-480.

Green AJ, Johnson PH, Yatesm JR. The tuberous sclerosis gene on chromosome 9q34 acts as a growth suppressor. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1833-1834.

Guinee D, Singh R, Azumi N, Singh G, Przygodzki RM, Travis W, *et al.* Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia: a distinctive pulmonary manifestation of tuberous sclerosis. *Mod Pathol* 1995; 8: 902-906.

Hagaman JT, Schauer D, McCormack FX, Kinder BW. Screening for lymphangioleiomyomatosis with high-resolution computed tomography in young, nonsmoking women presenting with spontaneous pneumothorax is cost-effective. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1376-1382.

Harrington LS, Findlay GM, Gray A, Tolkacheva, Wigfield S, Rebholz H, *et al.* The TSC1-2 tumor suppressor controls insulin-PI3K signaling via regulation of IRS proteins. *J Cell Biol* 2004; 166: 213-223.

Hayashi T, Fleming MV, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Moss J, Ferrans VJ, *et al.* Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and

their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Hum Pathol* 1997; 28: 1071-1078.

Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 2007; 12: 523-530.

Henske EP. Tuberosclerosis and the kidney: from mesenchyme to epithelium, and beyond. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 854-857.

Henske EP, Neumann HPH, Scheithauer BW, Herbst EW, Short MP, Kwiatkowski DJ. Loss of heterozygosity in the tuberous sclerosis (TSC2) region of chromosome band 16p13 occurs in sporadic as well as TSC-associated renal angiomyolipomas. *Genes Chromosomes and Cancer* 1995; 13: 295-298.

Ho TB, Hull JH, Hughes NC. An 86-year-old female with lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 1065.

Hohman DW, Noghrehkar D, Ratnayake S. Lymphangioleiomyomatosis: a review. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 319-324.

Hoon V, Thung SN, Kaneko M, Unger PD. HMB-45 reactivity in renal angiomyolipoma and lymphangioleiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 732-734.

Hornick JL, Fletcher CD. PEComa: what do we know so far? *Histopathology* 2006; 48: 75-82.

Hsu TH, O'Hara J, Mehta A, Levitin A, Klein EA. Nephron-sparing nephrectomy for giant renal angiomyolipoma associated with lymphangioleiomyomatosis. *Urology* 2002; 59: 138.

Inoki K, Li YW, Zhu T, Wu J, Guan KL. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 684-657.

Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell* 2003; 115: 577-590.

Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell* 2003; 115: 577-590.

Inoue Y, King TE, Barker E, Daniloff E, Newman LS. Basic fibroblast growth factor and its receptors in idiopathic pulmonary fibrosis and lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 765-773.

Izquierdo Martinez M, Avellaneda Fernandez A, eds. *Enfermedades Raras. Un enfoque práctico*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. 2004.

Jeong YJ, Lee KS, Chung MP, Han J, Chung MJ, Kim KI, *et al*. Amyloidosis and lymphoproliferative disease in Sjögren syndrome: thin-section computed tomography findings and histopathologic comparisons. *J Com Assist Tomog* 2004; 28: 776-781.

Ji RC. Lymphatic endothelial cells, lymphangiogenesis, and extracellular matrix. *Lymphat Res Biol* 2006; 4: 83-100.

Johkoh T, Müller NL, Pickford HA, Hartman TE, Ichikado K, Akira M, *et al*. Lymphocytic interstitial pneumonia: Thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1999; 212: 567-572.

Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2006; 27: 1056-1065.

Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, *et al*. European respiratory society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010; 35: 14-26.

Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 628-633.

Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052-1057.

Johnson SR, Tattersfield AE. Lymphangiomyomatosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 85-92.

Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patients with lymphangiomyomatosis. *Thorax* 2004; 59: 800-803.

Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, Maynard J, Idziaszczyk S, Tomkins S, *et al.* Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2 - and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1035-1015.

Juvel SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ, Downey GP. Molecular pathogenesis of lymphangiomyomatosis: lessons learned from orphans. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 398-408.

Kalomenidis I. Octreotide and chylothorax. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 265-267.

Kane PB, Lane BP, Cordice J. Ultrastructure of the proliferating cells in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 618-622.

Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-1141.

Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.

Karbowiczek M, Astrinidis A, Balsara BR, Testa JR, Lium JH, Colby TV, *et al.* Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 976-982.

Katzenstein AL. *Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease*. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders. 2006; 354.

Kawahara Y, Taniguchi T, Kadou T, Fujitami K, Yokoyama M, Fukuzaki H, *et al.* Elevated pulmonary arterial pressure in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Jpn J Med* 1989; 520-2.

Kennelly MJ, Grossman HB, Cho KJ. Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1994; 152: 1988-1991.

Kim NR, Chung MP, Park CK, Lee KS, Han J. Pulmonary lymphangioliomyomatosis and multiple hepatic angiomyolipomas in a man. *Pathol Int* 2003; 53: 231-235.

King-Biggs MB. Acute pulmonary allograft rejection. Mechanisms, diagnosis, and management. *Clin Chest Med* 1997; 18: 301-310.

King RC, Oliver RA, Bins AR, Rodriguez F, Kanithanon RC, Daniel TM, *et al.* Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1681-1685.

Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527-533.

Klein M, Krieger O, Ruckser R, Rosen A, Waldner R, Preis P, *et al.* Treatment of lymphangioliomyomatosis by ovariectomy, interferon alpha 2b and tamoxifen-a case report. *Arch Gynecol Obstet* 1992; 252: 99-102.

Knudson A. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820-823.

Koyama M, Johkoh T, Honda O, Tsubamoto M, Kozuka T, Tomiyama N, *et al.* Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. *AJR* 2003; 180: 827-835.

Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, Caines A, Evans A, Snow NJ, *et al.* The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioliomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1247-1253.

Krymskaya VP. Smooth muscle-like cells in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 119-126.

Krymskaya VP, Shipley JM. Lymphangiomyomatosis: a complex tale of serum response factor-mediated tissue inhibitor of metalloproteinase-3 regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28: 546-550.

Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Souma S, Kashiwagi S, Hebisawa A, *et al.* Lymphangiogenesis-mediated shedding of LAM cell clusters as a mechanism for dissemination in lymphangiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1356-1366.

Kwiatkowski DJ. Tuberous sclerosis: from tuber to mTOR. *Ann Hum Genet* 2003; 67: 87-96.

Lazor R, Lauque D, Deleval P, Lacronique J, Urban T, Cordier JF. Predictors of rapid decline of FEV1 in 50 cases of pulmonary lymphangiomyomatosis followed for >1 year. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A15.

Lee JC, Christie JD, Keshavjee S. Primary graft dysfunction: definition, risk factors, short- and long-term outcomes. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 161-171.

Lee L, Sudentas P, Dabora SL. Combination of a rapamycin analog (CCI-779) and interferon-gamma is more effective than single agents in treating a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45: 933-944.

Lesma E, Grande V, Carelli S, Brancaccio D, Canevini MP, Alfano RM, *et al.* Isolation and growth of smooth muscle-like cells derived from tuberous sclerosis complex-2 human renal angiomyolipoma: epidermal growth factor is the required growth factor. *Am J Pathol* 2005; 167: 1093-1103.

Li Y, Inoki K, Vacratsis P, Guan KL. The p38 and MK2 kinase cascade phosphorylates tuberin, the tuberous sclerosis 2 gene product, and enhances its interaction with 14-3-3. *J Biol Chem* 2003; 278: 13663-13671.

Lu HC, Wang J, Tsang YM, Lin MC, Li YW. Lymphangioliomyomatosis initially presenting with abdominal pain: a case report. *Clin Imaging* 2003; 27: 166-170.

Lutembacher R. Dysembriomes metatypiques des reins. Carcinose sublimiare aigue du poumon avec emphyseme generalise et double pneumothorax. *Ann Med* 1918; 5: 435.

Ma L, Chen Z, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Pandolfi PP. Phosphorylation and functional inactivation of TSC2 by Erk: implications for tuberous sclerosis and cancer pathogenesis. *Cell* 2005; 121: 179-193.

MacEachern PR, Viner S, Gree F, Helmersen D. Lymphangioliomyomatosis (LAM) presenting as severe pulmonary hypertension. *Chest* 2004; 126: 978S-979S.

Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistic arising in its considerations. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163-170.

Martignoni G, Pea M, Reghellin D, Zamboni G, Bonetti F. PEComas: the past, the present and the future. *Virchows Arch* 2008; 452: 119-132.

Martinu T, Chen DF, Palmer SM. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 15: 54-65.

Mascarenhas R, McLaughlin P. Haemorrhage from angiomyolipoma of kidney during pregnancy - A diagnostic dilemma *Irish Med J* 2001; 94: 84-85.

Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, Barnes PM, Bechtle J, Falk R, *et al.* Prognostic significance of pulmonary lymphangioliomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 479-484.

Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 267-275.

Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Valencia J, Travis WD, Moss J, *et al.* Downregulation of estrogen and progesterone receptors in the abnormal

smooth muscle cells in pulmonary lymphangiomyomatosis following therapy. An immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1002-1009.

Matsumoto Y, Horiba K, Usuki J, Chu SC, Ferrans VJ, Moss J. Markers of cell proliferation and expression of melanosomal antigen in lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21: 327-336.

Matthews TJ, Hornall D, Sheppard MN. Comparison of the use of antibodies to alpha smooth muscle actin and desmin in pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Clin Pathol* 1993; 46: 479-480.

Maurer JR, Ryu J, Beck G, Moss J, Lee JC, Finlay G, *et al.* Lung transplantation in the management of patients with lymphangiomyomatosis: baseline data from the NHLBI LAM Registry. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 1293-1299.

Maziak DE, Kesten S, Rappaport DC, Maurer J. Extrathoracic angiomyolipomas in lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 402-405.

McCarty KS, Mossler JA, McLelland R, Sieker HO. Pulmonary lymphangiomyomatosis responsive to progesterone. *N Engl J Med* 1980; 303: 1461-1465.

McCormack FX. Lymphangiomyomatosis. *Med Gen Med* 2006; 8: 15.

McCormack FX. Lymphangiomyomatosis: a clinical update. *Chest* 2008; 133: 507-516.

McCormack FX, Moss J. S-LAM in a man? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 3-5.

McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, *et al.* Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1595-606.

McGriffing DC. Classification of bronchiolitis obliterans syndrome-taxonomic realism or skepticism. *J Heart Lung Transplan* 2002; 21: 941-944.



Miyake M, Tateishi U, Maeda T, Kusumoto M, Satake M, Arai Y, *et al.* Pulmonary lymphangiomyomatosis in a male patient with tuberous sclerosis complex. *Radiat Med* 2005; 23: 525-527.

Moses MA, Harper J, Folkman J. Doxycycline treatment for lymphangiomyomatosis with urinary monitoring for MMPs. *N Engl J Med* 2006; 354: 2621-2622.

Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzenberger RA, Bechtle J, Brooks PG, *et al.* Prevalence and clinical characteristics of lymphangiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 669-671.

Moss J, DeCastro R, Patronas NJ, Taveira-DaSilva A. Meningiomas in lymphangiomyomatosis. *JAMA* 2001; 286: 1879-1881.

Neumann HP, Bruggen V, Berger DP, Herbst E, Blum U, Morgenroth A, *et al.* Tuberous sclerosis complex with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 349-353.

Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, Keenan R, Griffith BP. Lymphangiomyomatosis: recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 714-719.

Noonan DJ, Lou D, Griffith N, Vanaman TC. A calmodulin binding site in the tuberous sclerosis 2 gene product is essential for regulation of transcription events and is altered by mutations linked to tuberous sclerosis and lymphangiomyomatosis. *Arch Biochem Biophys* 2002; 398: 132-140.

O'Brien JD, Lium JH, Parosa JF, Deyoung BR, Wick MR, Trulock EP. Lymphangiomyomatosis recurrence in the allograft after single-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 2033-2036.

Oh YM, Mo EK, Jang SH, Yoo CG, Kim YW, Seo JW, *et al.* Pulmonary lymphangiomyomatosis in Korea. *Thorax* 1999; 54: 618-621.

Orens JB, Boehler A, de Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, *et al.* A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1183-1200.

Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, *et al.* International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745-755.

Organización Nacional de Trasplantes. Protocolo de manejo del donante torácico: estrategias para mejorar el aprovechamiento de órganos. Disponible: [www.ont.es/infesp/Paginas/DocumentosdeConsenso.aspx](http://www.ont.es/infesp/Paginas/DocumentosdeConsenso.aspx).

Organización Nacional de Trasplantes. Comunicación personal. 2009.

Oto T, Rabinov M, Griffiths AP, Whitford H, J LB, Esmore DS, *et al.* Unexpected donor pulmonary embolism affects early outcomes after lung transplantation: a major mechanism of primary graft failure? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1446-1452.

Padilla AM, Padilla J. Estado actual de la preservación pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 86-93.

Padilla J, Calvo V, Jordá C, Escrivá J, Cerón J, Peñalver JC, *et al.* Fibrosis quística y trasplante pulmonar. Mortalidad perioperatoria. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 489-492.

Padilla J, Jordá C, Peñalver JC, Cerón J, Escrivá J, Vera Sempere F. Donor fat embolism and primary graft dysfunction after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: e4-5.

Panizo-Santos A, Sola I, de Alava E, Lozano MD, Idoate MA, Pardo FJ. Angiomyolipoma and PEComa are immunoreactive for MyoD1 in cell cytoplasmic staining pattern. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2003; 11: 156-160.

Patterson GA. Pulmonary consideration in transplantation. Clin Chest Med 1990; 11: 227-233.

Paul E, Thiele E. Efficacy of sirolimus in treating tuberous sclerosis and lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 2008; 358: 190-192.

Pechet TT, Meyers BF, Guthrie TJ, Battafarano RJ, Trulock EP, Cooper JD, *et al.* Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. J Heart Lung Transplant 2004; 23: 301-308.

Pérez Requena J, Palomo González MJ, Baena Cañada J, Córdoba Doña J, Alonso Redondo E, Escolar Pujolar A. Valor pronóstico de la expresión inmunohistoquímica de p53 en el cáncer de mama. Patología 2002; 35: 315-324.

Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, *et al.* Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. Br J Cancer 1977, 35: 1-39.

Pigula FA, Griffith BP, Zenati MA, Dauber JH, Yousem SA, Keenan RJ. Lung transplantation for respiratory failure resulting from systemic disease. Ann Thorac Surg 1997; 64: 1630-1634.

Pochettino A, Augoustides JG, Kowalchuk DA, Watcha SM, Cowie D, Jobses DR. Cardiopulmonary bypass for lung transplantation in cystic fibrosis: pilot evaluation of perioperative outcome. J Cardiothorac Vasc Anaesth 2007; 21: 208-211.

Pollock-BarZiv S, Cohen MM, Downey GP, Johnson SR, Sullivan E, McCormack FX. Air travel in women with lymphangioleiomyomatosis. Thorax 2007; 62: 176-180.

Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian Society of Transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation. Final Report. Am J Transplant 2005; 5: 218-227.

Ramos W, Frainchut J. Nutritional management of thoracic duct fistulas: a comparative study of parenteral versus enteral nutrition *J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10: 519-521.

Reynaud-Gaubert M, Mornex JF, Mal H, Treilhaud M, Dromer C, Quetant S, *et al.* Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the French experience. *Transplantation* 2008; 86: 515-520.

Roach ES, DiMario FJ, Kand RS, Northrup H. Tuberous sclerosis consensus conference: recommendations for diagnosis evaluation. *J Child Neurol* 1999; 14: 402-407.

Román A, Aristizábal D, Pallisa E, Majó J, Iscar M, Monforte V, *et al.* Linfangioleiomiomatosis: estudio de 15 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 98-102.

Rossi GA, Balbi B, Oddera S, Lantero S, Ravazzoni C. Response to treatment with an analog of the luteinizing-hormone-releasing hormone in a patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 174-176.

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; 173: 105-111.

Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JB, Mann L, Connor J. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet* 1989; 26: 28-31.

Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elfferich P, Wouters C, Maat-Kievit A, *et al.* Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 731-741.

Sanchis Aldás J, Casan Clará P, Castillo Gómez J, Gómez Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. Disponible en: [www:separ.es/publicaciones/normativas](http://www.separ.es/publicaciones/normativas).

Sandrini A, Krishnan A, Yates DH. S-LAM in a man: the first case report. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 356.

Saphiro SD. Twenty-First Transatlantic Airway Conference: extracellular matrix in lung disease. Chairman's summary *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 397-400.

Sato T, Seyama K, Fujii H, Maruyama H, Setoguchi Y, Iwakami S, *et al.* Mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Hum Genet* 2002; 47: 20-28.

Schiavina M, Di Scioscio V, Contini P, Cavazza A, Fabiani A, Barberis M, *et al.* Pulmonary lymphangiomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 96-98.

Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. *Cell* 2000; 103: 253-262.

Sehgal SN. Rapamune (Sirolimus, rapamycin): an overview and mechanism of action. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 660-665.

Seyama K, Kumasaka T, Souma S, Sato T, Kurihara M, Mitani K, *et al.* Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangiomyomatosis. *Lymphat Res Biol* 2006; 4: 143-152.

Shah J, Jones J, Miller MA, Patel U, Anson KM. Selective embolization of bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy. *J R Soc Med* 1999; 92: 414-415.

Shah OJ, Wang Z, Hunter T. Inappropriate activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K cassette induces IRS1/2 depletion, insulin resistance, and cell survival deficiencies. *Curr Biol* 2004; 14: 1650-1656.

Shilling RA, Wilkes DS. Immunobiology of chronic lung allograft dysfunction: new insights from the bench and beyond. *Am J Transplant* 2009; 9: 1714-1718.

Sieker HO, McCarty KS. Lymphangiomyomatosis: a respiratory illness with an endocrinologic therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1987; 99: 57-67.

Silva CI, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 334-344.

Silverstein EF, Ellis K, Wolff M, Jaretzki A. Pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am J Roentgenol* 1974; 120: 832-850.

Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, Ley K, Chin WW, Liao JK. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* 2000; 407: 538-541.

Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton C, *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(Suppl 1): S43-54.

Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, Mylet JC, Menon AG, Henske EP. Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 810-815.

Soucek T, Pusch O, Wienecke R, DeClue JE, Hengstschläger M. Role of tuberous sclerosis gene-2 product in cell cycle control. Loss of the tuberous sclerosis gene-2 induces quiescent cells to enter S phase. *J Biol Chem* 1997; 272: 29301-29308.

Steagall WK, Glasgow CG, Hathaway OM, Avila NA, Taveira-DaSilva AM, Rabel A, *et al.* Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangiomyomatosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L800-808.

Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, *et al.* Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplan* 2007; 26: 1229-1242.

Sullivan EJ. Lymphangiomyomatosis: a review. *Chest* 1998; 114: 1689-1703.

Szeto WY, Kreisel D, Karakousis GC, Pochettino A, Sterman DH, Kotloff RM, *et al.* Cardiopulmonary bypass for bilateral sequential lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease without adverse effect on lung function or clinical outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 241-249.

Tarone R, Ware J. One distribution-free test for equality of survival distributions. *Biometrika* 1977; 64: 156-160.

Taveira-DaSilva AM, Burstein D, Hathaway OM, Fontana JR, Gochuico BR, Avila NA, *et al.* Pneumothorax after air travel in lymphangiomyomatosis, idiopathic pulmonary fibrosis, and sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 665-670.

Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, Shizukuda Y, Birdsall CW, Moss J. Pulmonary artery pressure in lymphangiomyomatosis: an echocardiographic study. *Chest* 2007; 132: 1573-1578.

Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, Matsui K, Ferrans VJ, *et al.* Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1072-1076.

Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Moss J. Lymphangiomyomatosis. *Cancer Control* 2006; 13: 276-285.

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: 1867-1874.

Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Bone mineral density in lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 61-67.

Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Kristof AS, Avila NA, Rabel A, *et al.* Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1427-1431.

Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254-1260.

Tazelaar HD, Kerr D, Yousem SA, Saldana MJ, Langston C, Colby TV. Diffuse pulmonary lymphangiomas. *Hum Pathol* 1993; 24: 1313-1322.

Tee AR, Manning BD, Roux PP, Cantley LC, Blenis J. Tuberous sclerosis complex gene products, Tuberin and Hamartin, control mTOR signaling by acting as a GTPase-activating protein complex toward Rheb. *Curr Biol* 2003; 13: 1259-1268.

The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993; 75: 1305-1315.

The LAM Foundation. Disponible en: [www.thelamfoundation.org](http://www.thelamfoundation.org).

Tomasian A, Greenberg MS, Rumerman H. Tamoxifen for lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 745-746.

Travis W, Usuki J, Horiba K, Ferrans VJ. Histopathologic studies on lymphangiomyomatosis. In: J. Moss eds. *LAM and Other Diseases Characterized by Smooth Muscle Proliferation*. New York: Marcel Dekker, Inc. 1999; p: 171-217.

Trulock EP. Lung transplantation: special considerations and outcome in LAM. In: J. Moss eds. *LAM and Other Diseases Characterised by Smooth Muscle Proliferation*. New York: Marcel Dekker, Inc. 1999; p: 65-78.

Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, *et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 782-795.



Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D, *et al.* Pulmonary lymphangiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 321-337.

Usuki J, Horiba K, Chu SC, Moss J, Ferrans VJ. Immunohistochemical analysis of proteins of the Bcl-2 family in pulmonary lymphangiomyomatosis: association of Bcl-2 expression with hormone receptor status. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 895-902.

Valencia JC, Matsui K, Bondy C, Zhou J, Rasmussen A, Cullen K, *et al.* Distribution and mRNA expression of insulin-like growth factor system in pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Investig Med* 2001; 49: 421-433.

Valentine VG, Raffin TA. The management of chylothorax. *Chest* 1992; 102: 586-591.

Van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, *et al.* Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997; 277: 805-808.

Vizza CD, Sciomer S, Della Rocca G, Di Roma C, Iacoboni C, Venuta F, *et al.* Usefulness of 2D echo Doppler in the preoperative assessment of cystic fibrosis patients who are candidates for lung transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1628-1629.

Vizza CD, Yusen RD, Lynch JP, Fedele F, Patterson AG, Trulock EP. Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 162: 189-125.

Von Stössel E. Cirrhose der Lunge. *Beitr Klin Tuberk* 1937; 10: 432-442.

Wagener OE, Roncoroni AJ, Barcat JA. Severe pulmonary hypertension with diffuse smooth muscle proliferation of the lungs: pulmonary tuberous sclerosis? *Chest* 1989; 95: 234-237.

Wahedna I, Cooper S, Williams J, Paterson IC, Britton JR, Tattersfield AE. Relation of pulmonary lymphangio-leiomyomatosis to use of the oral contraceptive pill and fertility in the UK: a national case control study. *Thorax* 1994; 49: 910-914.

Watz H, Engels K, Loeschke S, Amthor M, Kirsten D, Magnussen H. Lymphangioleiomyomatosis--presence of receptor tyrosine kinases and the angiogenesis factor VEGF-A as potential therapeutic targets. *Thorax* 2007; 62: 559.

Wienecke R, König A, DeClue JE. Identification of tuberine, the tuberous sclerosis-2 product. *J Biol Chem* 1995; 270: 16409-16414.

Wong YY, Yeung TK, Chu WC. Atypical presentation of lymphangioleiomyomatosis as acute abdomen: CT diagnosis. *AJR* 2003; 181: 284-285.

World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. 854 1995. Disponible en: [www.who.int/childgrowth/publications/physical\\_status/en/index.html](http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/index.html).

Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: Relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002; 225: 78-82.

Yip SK, Tan PH, Cheng WS, Li MK, Foo KT. Surgical management of angiomyolipoma nephron-sparing surgery for symptomatic tumour. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 32-35.

York B, Lou D, Panettieri RA, Jr., Krymskaya VP, Vanaman TC, Noonan DJ. Cross-talk between tuberin, calmodulin, and estrogen signaling pathways. *FASEB J* 2005; 19: 1202-1204.

Young LR, Almoosa KF, Pollock-Barziv S, Coutinho M, McCormack FX, Sahn SA. Patient perspectives on management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2006; 129: 1267-1273.

Young LR, Franz DN, Nagarkatte P, Fletcher CD, Wikenheiser-Brokamp KA, Galsky MD, *et al.* Utility of FDG-PET in sporadic and tuberous sclerosis associated lymphangiomyomatosis. *Chest* 2009; 136: 926-933.

Yu J, Astrinidis A, Henske EP. Chromosome 16 loss of heterozygosity in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1537-1540.

Yu J, Astrinidis A, Howard S, Henske EP. Estradiol and tamoxifen stimulate LAM-associated angiomyolipoma cell growth and activate both genomic and nongenomic signaling pathways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: L694-700.

Zamora MR. Cytomegalovirus and lung transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 1219-1226.

Zhang X, Travis WD. Pulmonary lymphangiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1823-1828.

Zhe X, Schuger L. Combined smooth muscle and melanocytic differentiation in lymphangiomyomatosis. *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 1537-1542.

Zhe X, Yang Y, Jakkaraju S, Schuger L. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 downregulation in lymphangiomyomatosis: potential consequence of abnormal serum response factor expression. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28: 504-511.