

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

# Reunión Anatomoclínica

## Presentación del caso

Religiosa de 38 años, que cuando ingresó por primera vez a nuestro Hospital en julio de 1980 por neumotórax izquierdo, se trató con drenaje pleural. La radiografía de tórax de control mostró lesiones retículo nodulares difusas sugerentes de proceso intersticial. El estudio funcional, sin embargo, fue de tipo obstructivo: CV 57<sup>o</sup>/o; VEF<sub>1</sub> 30<sup>o</sup>/o; FEF 25-75 14<sup>o</sup>/o.

El resto de los exámenes de laboratorio: hemograma, VHS, perfil bioquímico y estudio inmunológico estuvieron dentro de límites normales, salvo el clearance de creatinina, que fue 46 ml./min.

La paciente fue sometida a biopsia pulmonar por toracotomía, cuyos hallazgos —al igual que la disociación entre radiografía con patrón intersticial y estudio funcional obstructivo— inicialmente no supimos interpretar.

Fue tratada con broncodilatadores: teofilina y salbutamol. Hubo discreta mejoría funcional (CV↑ a 63<sup>o</sup>/o; VEF<sub>1</sub> a 48<sup>o</sup>/o). No mejoró con corticoides.

En marzo de 1981 fue hospitalizada por hematuria, dolor lumbar y masa palpable en flanco derecho, comprobándose con pielografía y ecografía riñones poliquisticos. Nuevamente presentó neumotórax izquierdo.

En junio de 1981 se demostró una anemia ferropriva secundaria a metrorragia disfuncional: Hto. 29<sup>o</sup>/o; Hb. 8.8 gr.<sup>o</sup>/o. En esa fecha la revisión de la biopsia permitió formular el diagnóstico de linfangiomatosis pulmonar, por lo que en septiembre de 1981 se inició tratamiento con medroxiprogesterona 500 mgr im. mensual, que se suspendió al cabo de cuatro meses, al no constatar mejoría funcional y por asociarse a metrorragia y anemización.

Durante esta época, la paciente presentó disnea de esfuerzos lentamente progre-

siva, dos nuevos episodios de neumotórax y en dos oportunidades desgarró hemoptoico.

Con el propósito de detener la progresión de su enfermedad pulmonar, en julio de 1982 se sometió a ooforectomía (panhisterectomía). La A.P. mostró: leiomiomas uterinos múltiples intramurales, trompas y ovarios dentro de límites histológicos normales.

Durante el post-operatorio, presentó un nuevo neumotórax derecho, que se repitió en septiembre del mismo año, ocasión en que se efectuó sellamiento pleural con tetraciclina.

En noviembre de 1982 presentó ileo por bridas. Toleró bien la intervención quirúrgica con anestesia local, aunque en el post-operatorio presentó sepsis de origen urinario (*E. coli*) tratada con gentamicina. Su clearance en esa oportunidad fue de 22 ml./min.

En diciembre de 1982 presentó neumotórax izquierdo, que requirió sellamiento pleural con yodo talco por toracotomía. Macroscópicamente se comprobaron múltiples pequeñas bulas en el pulmón.

Dada la presencia de lesiones cutáneas compatibles con adenomas sebáceos, neurofibromas ungueales, placas chagrinadas en la región ilíaca y porque la lesión histológica pulmonar que presentaba la paciente también se describe en el compromiso pulmonar de la esclerosis tuberosa, se practicó biopsia de estas lesiones. Histológicamente fueron compatibles con las observadas en la esclerosis tuberosa; sin embargo, la evaluación neurológica no mostró alteraciones, y una radiografía de cráneo, EEG y radiografía de manos fueron normales.

En enero de 1983 fue dada de alta, después de cuatro meses de hospitalización, con tratamiento broncodilatador, analgésicos y oxigenoterapia a permanencia. Los gases en sangre arterial (con 1/2



litro O<sub>2</sub>) demostraron PaO<sub>2</sub> 56 mmHg; PaCO<sub>2</sub> 35 mmHg.

Desde entonces fue rehospitalizada en múltiples ocasiones:

—marzo 1983, por acentuación de hipoxemia e hipercarbia en relación a infección respiratoria;

—abril 1983, por dolor abdominal y hematuria secundaria a hemorragia intraquística renal;

—mayo 1983, por dolor abdominal intenso asociado a shock hipovolémico, crecimiento renal semiológico, anemización y deterioro de la función renal (creat. 3,2 mg./o/o). La ecografía muestra riñones con quistes de diferente tamaño en su interior y quistes hepáticos. Se planteó el diagnóstico diferencial entre riñones poliquísticos y angiomiolipomas renales asociados a la esclerosis tuberosa.

Desde esa fecha el dolor abdominal tipo cólico, recidivante e intenso, obligó a usar opiáceos (se atribuyó a hemorragias intraquísticas) y se convirtió en la molestia principal de la paciente. Dada de alta el 14 de junio, reingresó el 16 por extenso hematoma perirrenal y retroperitoneal izquierdo, que se extendió hasta la excavación pelviana.

Entre julio y octubre permaneció en condiciones relativamente estables, con oxigenoterapia permanente en su domicilio. En noviembre y diciembre fue rehospitalizada por reaparición del dolor y anemización. En noviembre se constató, además, infección urinaria, que respondió a ATB. Nuevamente requirió opiáceos por la intensidad del dolor. La espirometría a la fecha mostró progresivo deterioro: CV 45 o/o; VEF<sub>1</sub> 16 o/o (460 ml.).

En febrero de 1984, habiendo presentado crisis de disnea, angustia y expectoración hemoptoica, ingresó febril y con mayor insuficiencia respiratoria. La radiografía de tórax sólo mostró imagen compatible con fibrosis pulmonar. Durante esta hospitalización se intensificaron los episo-

dios de dolor epigástrico tipo puntada, irradiado a ambos hipocondrios. Se descartó úlcera péptica con radiografía EED, atribuyéndose el dolor a los quistes intrahepáticos. Nuevamente requirió demerol SOS.

En marzo de 1984 reingresó en dos oportunidades por cuadros febriles (39,90) y disnea, cuya causa no fue precisada (hemocultivos (-)). Respondió a tratamiento ATB con ampicilina, pero la fiebre reapareció al suspenderla. Por ello se dejó ATB en dosis baja por tiempo prolongado, considerando la eventualidad de infección intraquística, hepática o renal. Continuaba presentando dolor epigástrico de semejantes características a lo descrito, asociado a angustia e intranquilidad, y que calmaba sólo con sosegón o demerol, lo que planteó la duda si era secundario a sus quistes hepáticos o un síntoma de adicción a drogas.

Entre marzo y julio de 1984 permaneció en su domicilio con tratamiento broncodilatador (teofilina - salbutamol - ipatropión), prednisona 10 mg. y ATB (amoxicilina 750 mg.) a permanencia, usando opiáceos en dosis progresivamente mayores (demerol hasta 3 amp./día) con alivio transitorio y parcial del dolor epigástrico. Por este motivo, y por reaparecer la fiebre (39,80), ingresó por última vez el 4 de junio de 1984 para investigar el foco infeccioso, evaluar la posibilidad de adicción a drogas y buscar un esquema analgésico más efectivo.

El examen físico consignó una paciente enflaquecida, angustiada, con disnea y uso de musculatura auxiliar. Crujidos en ambos campos pulmonares. Abdomen distendido con resistencia muscular voluntaria en epigastrio. Hígado sensible 5 cm. bajo reborde con proyección de + 12 cm. Riñones palpables y sensibles.

Sus exámenes de laboratorio en esta oportunidad mostraron: Hb. 8 gr./o/o; Hto. 25 o/o; Creat. 2,9 mg./o/o; Clearance 13



ml./min.; Sed. urinario: pirocitos +++++; Bacterias +++. Perfil: Ca↓; BUN↑; Colest.↓ Prot.↓; Alb.↓; BR.↓; Fosf. Alc.↑.

La paciente evolucionó afebril, siendo el problema principal el dolor epigástrico asociado a inquietud y angustia, que sólo cedía con opiáceos.

Se intentó retirar de adicción con metadona; hubo buen efecto inicial, lográndose control del dolor, pero se hicieron evidentes los signos de adicción: piloerección, inquietud y midriasis al aproximarse el término del efecto.

Su evolución se complicó con alteraciones cualitativas de conciencia (ideas paranoídeas, delirio y excitación), depresión respiratoria y tendencia al íleo paralítico (¿efectos opiáceos?). Fue tratada con hidratación e.v., ATB y broncodilatado-

res en aerosol, suspendiéndose la teofilina por la posibilidad de antagonismo con opiáceos.

El 13 de julio apareció expectoración hemoptoica, seguida de sudoración intensa, polipnea, taquicardia, uso musculatura auxiliar y relajación de esfínteres. Como causa de esta descompensación brusca, se planteó: hiperactividad simpática secundaria a s. de privación a drogas o embolia pulmonar. Mejoró post demerol e.v.

El día 14 aparecieron convulsiones y quedó en sopor mediano, del que no se recuperó. Posteriormente se agregó hipotensión, bradicardia, persistencia de desgarramiento hemoptoico, mayor hipoxemia e hipercarbia, situación que se mantuvo hasta su deceso.

## Comentario Pre-Necropsia

Dr. Julio Pertuzé R.

Aunque los diagnósticos con que la paciente se presenta a AP se sustentan en exámenes funcionales, radiológicos e histológicos, cabe preguntarle al patólogo:

a) ¿Cuál es la etiología del compromiso pulmonar?

Clínicamente se planteó el diagnóstico diferencial entre linfangiomatosis (LMM) y compromiso pulmonar asociado a esclerosis tuberosa (ET). El estudio histológico no permite diferenciarlas; de hecho, se ha llegado a plantear que la LMM constituye una forma frustrada de ET. La hipótesis de compromiso pulmonar asociado a ET se sustenta en la presencia de lesiones cutáneas compatibles, en la ausencia de quilotórax, que se describe como más característico de la LMM, y en la presencia de riñones poliquísticos, que pueden corresponder a angiomiolipomas. Sin em-

bargo, la ausencia de otros estigmas personales o de antecedentes familiares de patología neurológica en esta paciente, cuya enfermedad se inició en edad fértil, sugieren LMM.

b) La insuficiencia renal con riñones poliquísticos, ¿forma parte de una enfermedad poliquística hepática y renal asociada a una LMM o los quistes renales corresponden a los angiomiolipomas de la ET?

c) ¿Cuál fue la etiología del dolor abdominal que motivó las últimas hospitalizaciones?

Sus características e irradiación permiten distinguirlo de los cólicos nefríticos asociados a sangramiento intraquístico. Se planteó que fueran consecuencia del hígado poliquístico, aun cuando clínicamente no se pesquisó hepatomegalia que explicara el dolor por distensión



---

capsular, o que el dolor fuera manifestación de adicción a drogas, dado el antecedente de uso de opiáceos. No puede descartarse, sin embargo, la presencia de otra patología asociada o alteraciones retroperitoneales secundarias a obstrucción linfática a ese nivel, también descritas en LMM.

- d) No se confirmó en vida el origen de sus cuadros febriles de tipo supurativo. En ausencia de otros focos, cabe postular la infección de sus quistes hepáticos o renales.
- e) En febrero de 1984, y durante el episodio final, la paciente presentó desgarro hemoptoico asociado a deterioro de la función respiratoria. Es posible que la autopsia revele la presencia de embolias

pulmonares, aunque la proliferación muscular alrededor de arteriolas y vénulas pulmonares, propia de la enfermedad basal, se asocia a hemorragias pulmonares y hemoptisis.

- f) Esta paciente fue tratada con dosis altas de progesterona y ooforectomía, con el propósito de detener la progresión de una LMM, tratamientos con los que hay poca experiencia y que, en este caso, no estuvieron exentos de complicaciones. Será interesante saber si la comparación de la primera biopsia con el material histológico actual permite establecer si este objetivo se logró o si la progresión fue la esperable para cuatro años de evolución espontánea de esta enfermedad.



## Anatomía Patológica:

Dr. Ignacio Duarte G.

Los hallazgos de la autopsia son los siguientes:

### 1. Esclerosis tuberosa.

- a) Linfangiomiomatosis pulmonar.  
—Hemorragias pulmonares antiguas y recientes extensas.  
—Palidez de vísceras y mucosas.  
—Sellamiento pleural antiguo.
- b) Angiomiolipomas renales bilaterales, en partes necróticas.
- c) Riñón poliquístico de tipo adulto con signos de hemorragia antigua.  
—Inflamación purulenta intraquistica.
- d) Hígado poliquístico.
- e) Hamartoma adiposo miocárdico, ventrículo izquierdo.
- f) Hamartoma músculo-linfangiomatoso, ganglio linfático para-aórtico.
- g) Hamartomas fibrosos cutáneos abdominales y paraungueal.

### 2. Atrofia suprarrenal leve.

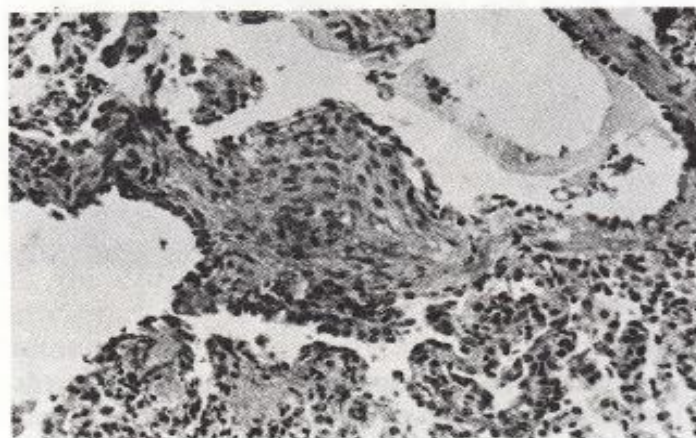
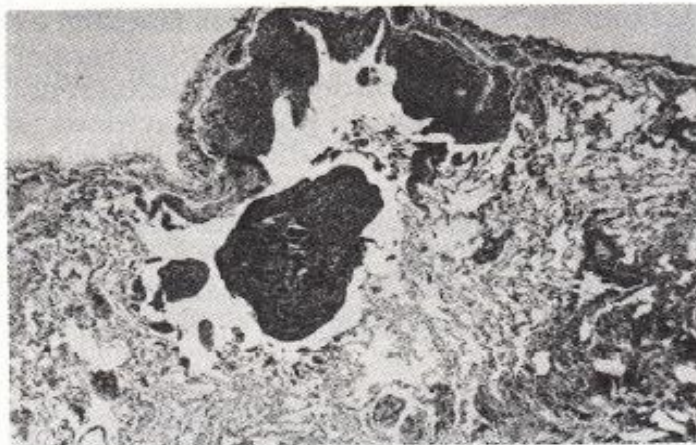
### 3. Panhisterectomía antigua por leiomiomas uterinos múltiples.

#### Linfangiomiomatosis pulmonar

Pulmones de tamaño conservado y consistencia irregular. Pesos: izquierdo 820 g., derecho 1.147 g. Al corte, la arquitectura muy distorsionada, constituida por cavidades circulares (2-10 mm. de diámetro) de paredes delgadas. Aproximadamente 2/3 partes de los pulmones con inundación hemorrágica de cavidades.

Al corte histológico, espacios aéreos distales muy amplios de pared, en general, engrosada. En el lumen se observa una hemorragia reciente, extensa. En la paredes bronquiolares y alveolares y en el intersti-

cio perivenoso, se observan ases irregulares de células fusadas normotípicas de tipo muscular liso. (Figs. 1, 2).



En algunas zonas estas células son voluminosas, de citoplasma vacío, de aspecto "epiteloideo", semejante a los descritos en los leiomioblastomas; sin embargo, las células no forman masas tumorales. El tejido subpleural y de cisura presenta abundantes células histiocitarias, algunas multinucleadas, que engloban material cristalino amorfo refringente. No se reconocen claramente vasos linfáticos dilatados.



### Angiomiolipomas renales y riñón poliquístico

Ambos riñones aumentados de tamaño y consistencia con adherencias fibrosas externas. Cápsula no se puede desprender. Al corte, no se reconoce parénquima renal. Este está reemplazado por formaciones esferoideas (1-7 cm. de diámetro), algunas con una cavidad que contiene material hemático coagulado o líquido puriforme. Otras formaciones son sólidas, de color amarillo y consistencia en parte gelatinosa, en parte firme. (Fig. 3).

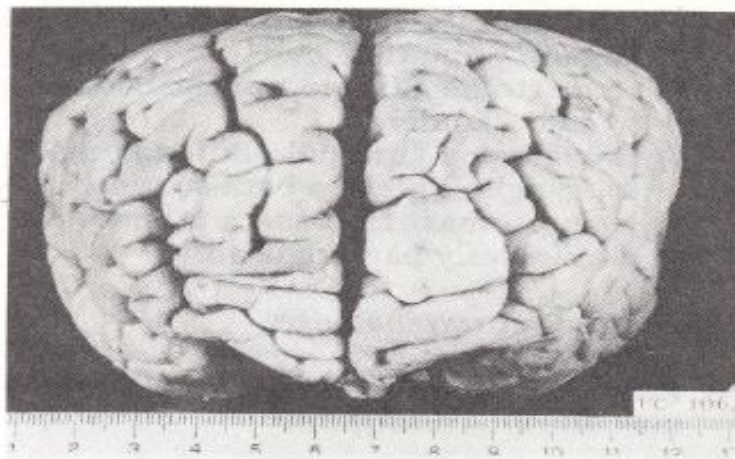


Al corte histológico, formaciones quísticas en corteza y médula, revestidas por epitelio aplanado; algunas sin epitelio, muestran una pared con tejido granuloso en organización avanzada y contienen pus. El intersticio renal y los túbulos remanentes, en general, de arquitectura conservada con discreta atrofia tubular. Sin embargo, en algunas zonas se reconocen áreas mal delimitadas de ases de musculatura lisa que alternan con delgados vasos plexiformes de tipo linfático. Las formaciones esferoideas pálidas corresponden a tejido adiposo con proliferación desordenada de fibras musculares lisas de aspecto

joven, sin heterotipía, que se agrupan concéntricamente formando la pared de pequeños vasos. Estas formaciones músculo-adiposas presentan extensas zonas de necrosis.

### Examen Neuropatológico

Encéfalo con algunas circunvalaciones ensanchadas, de color blanquecino y mayor consistencia. Predominan en el hemisferio izquierdo, principalmente en los lóbulos temporal y frontal. En este último, además, hay dos áreas corticales circulares iguales a las descritas, pero con un centro deprimido. (Fig. 4).



El sistema ventricular no se encuentra dilatado. Las superficies ventriculares de los cuernos frontales, y a nivel del foramen de Monro, bilateralmente existen tuberosidades de hasta 0.2 cm. de diámetro. Ellas, al corte, se extienden al parénquima subyacente, teniendo algunas de ellas un centro calcificado y un tejido blanquecino de mayor consistencia en la periferia.

Nervio óptico de aspecto normal. No se observan hernias parenquimatosas. Vasos de la base de configuración anatómica



normal, libres de ateroma de significación. Médula espinal y cola de caballo de aspecto macroscópico normal.

Al corte histológico, en las lesiones corticales descritas, se advierte desorganización de las cápsulas corticales con disminución de neuronas, orientación alterada de otras y presencia de neuronas gigantes. Además, proliferación astrocitaria con algunos astrocitos grandes ovalados con un núcleo periférico y nucléolo prominente. Sustancia blanca subyacente, revela disminución severa de las fibras de mielina, presencia de neuronas grandes y astrocitos grandes con núcleo periférico y

proliferación de la microglía. En las muestras de pared ventricular se advierte un foco calcificado, rodeado por astrocitos grandes fusados, entremezclados con bandas fibrosas y proliferación microglial.

#### Nódulo linfático para-aórtico

Constituido por fascículos de musculatura lisa que alternan con vasos plexiformes de tipo linfático. En focos hay inflamación linfocitaria. La formación es compatible con transformación leiolinfangiomatosa del ganglio linfático.

#### Comentario Post-Necropsia

Dr. Julio Pertuzé R.

La autopsia mostró las lesiones cerebrales propias de una esclerosis tuberosa (ET), asociadas a lesiones cutáneas, y angiomiolipomas renales. Se encontró, además, un hamartoma adiposo miocárdico y hamartoma músculo-linfangiomatoso en un ganglio linfático; manifestaciones de la misma enfermedad, ya que la ET es una alteración hamartomatosa, que compromete el sistema nervioso central (SNC), piel, riñones, ojos, hueso, corazón y pulmones.

Esta enfermedad se hereda mediante un gene autosómico dominante de penetración variable. Los estudios genéticos demuestran, no obstante, que la mayoría de los casos son esporádicos, lo que concuerda con la ausencia de historia familiar en esta enferma. (1).

Nuestra paciente no presentó retardo mental ni convulsiones que en vida hubieran apoyado el diagnóstico de ET; sin embargo, el cuadro plenamente desarrollado es relativamente infrecuente, habiéndose descrito muchas formas frustras.

Clínicamente la hipótesis de compromiso pulmonar asociado a ET o de linfangiomatosis pulmonar (LMM) pudo plantearse en la primera hospitalización, en base a la disociación entre radiología con imágenes retículo nodulares sugerentes de compromiso intersticial y estudio funcional respiratorio obstructivo. Estos hallazgos son característicos de ambas patologías y también del granuloma eosinófilo, cuya clínica no presentaba la enferma. Las tres enfermedades mencionadas se asocian, además, a neumotórax espontáneo. Más difícil resulta establecer el diagnóstico diferencial entre LMM y compromiso pulmonar asociado a ET. No hay acuerdo entre los patólogos si la histología permite diferenciarlas.

Los tumores hamartomatosos de la ET están compuestos por vasos sanguíneos, tejido adiposo y células musculares lisas en la mayoría de los órganos afectados, salvo en el pulmón, donde están formados sólo por tejido muscular liso, lo que



---

los hace similares a la proliferación de músculo liso observada en la linfangiomatosis. (2).

Esta última es una enfermedad también infrecuente; a la fecha hay alrededor de 60 casos publicados. (3), (4). Se caracteriza por proliferación de músculo liso atípico alrededor de bronquiólos, vasos sanguíneos y linfáticos pulmonares, como también en linfáticos abdominales. La proliferación muscular alrededor de los bronquiólos lleva a atrapamiento aéreo y formación de bulas distales, lo que explica el neumotórax recidivante, la proliferación perivascular lleva a hemorragias pulmonares y hemoptisis y la proliferación linfática a quilotórax. Esta tríada de complicaciones, que, junto a la disnea, constituyen las manifestaciones clínicas de la enfermedad, también pueden presentarse en la esclerosis tuberosa pulmonar. En esta última, sin embargo, la presencia de quilotórax es muy infrecuente, al ser menos preponderante el compromiso linfático.

Esta diferente distribución de la proliferación muscular, con predominio alrededor de los linfáticos intrapulmonares en la LMM y perivascular en la ET permitiría, según algunos autores, diferenciarlas (5). Sin embargo, para la mayoría de los patólogos son histológicamente indistinguibles. En la presente autopsia llama la atención que no se reconozcan claramente vasos linfáticos dilatados.

En base a la similitud histológica, a que el compromiso pulmonar de la ET y la LMM se han descrito sólo en mujeres, y por el hallazgo de angiomiolipomas en algunas pacientes portadoras de LMM, se ha planteado que la LMM constituye una forma frustra de ET, controversia que aún no ha sido resuelta. (6), (7).

Porque la LMM se presenta exclusiva-

mente en mujeres de edad fértil y tiende a mejorar con la menopausia, su patogenia se ha atribuido a una respuesta anormal a estrógenos. En base a ello, se han intentado tratamientos con dosis altas de progesterona y ooforectomía, como se efectuó en esta paciente (8), (9). No se han comunicado casos de ET pulmonar sometidos a esta terapia. Si consideramos la LMM una forma frustra de ET y dado el rol de los estrógenos en la proliferación muscular es posible que los tratamientos efectuados puedan haber sido de utilidad. Los cuatro años de sobrevida no apoyan ni descartan esta hipótesis, ya que la evolución espontánea de la enfermedad pulmonar oscila entre 1 y 10 años desde el inicio de la disnea.

La paciente fue portadora, además, de leiomiomas uterinos múltiples, hallazgo que ha sido descrito en alrededor de un 15 por ciento de pacientes portadoras de LMM y que también apoya la hipótesis de hiperactividad estrogénica en esta enfermedad.

La presencia de una enfermedad poli-quística hepática y renal debe considerarse como otra patología concomitante con la enfermedad pulmonar. No hemos encontrado comunicaciones que describan una asociación entre LMM o ET y enfermedad poli-quística. La colección purulenta intra-quística renal explica los cuadros febriles que la paciente presentó durante los últimos meses de enfermedad. La ausencia de sangramiento o infección intra-quística hepática, sumado a los signos clínicos de adicción a drogas, evidentes durante la última hospitalización, permiten atribuir a este último síndrome el episodio de dolor epigástrico que motivó su hospitalización final.



---

## REFERENCIAS

1. Kleinerman J., Baum GL.: Genetic pulmonary diseases: pulmonary parenchyma. In Textbook of Pulmonary Diseases edited by Baum GL. Little Brown, Boston, 1974. pp. 909-924.
2. Milledge RP., Gerald BE., Carter WJ.: Pulmonary manifestations of tuberous sclerosis. Radiology 98: 734-8, 1966.
3. Corrin B., Liebow A., Friedman P.: Pulmonary lymphangiomyomatosis. Am. J. Pathol. 79:347-82, 1975.
4. Carrington CB., Cugell DW. et al.: Lymphangioliomyomatosis. Am. Rev. Resp. Dis. 116 :977-95, 1977.
5. Stovin PG., Lum LC., Flower CD. et al.: The lungs in lymphangiomyomatosis and in tuberous sclerosis. Thorax 30:397-509, 1975.
6. Valensi QJ.: Pulmonary lymphangiomyoma, a probable forme frust of tuberous sclerosis. Am. Rev. Resp. Dis. 108:1411-15, 1973.
7. Jao J., Gilbert S., Messer R.: Lymphangiomyoma and tuberous sclerosis. Cancer 29:1188-92, 1972.
8. MaCarthy KS. et al.: Pulmonary lymphangiomyomatosis responsive to progesterone. N. Engl. J. Med. 303:1461-5, 1980.
9. Banner AS. et al.: Efficacy of oophorectomy in lymphangioliomyomatosis and benign metastasizing leiomyoma. N. Engl. J. Med. 305:204-9, 1981.



