

Informe de caso

Linfangioleiomiomatosis con esclerosis tuberosa

Complejo: un estudio de caso

Aleksandra Marciniak *, Jolanta Nawrocka-Rutkowska , Agnieszka Brodowska , Andrzej Starczewski 
Iwona Szydłowska 

Departamento de Ginecología, Endocrinología y Oncología Ginecológica, Universidad Médica de Pomerania en Szczecin, 71-252 Szczecin, Polonia; jolanaw@poczta.onet.pl (J.N.-R.); agabrod@wp.pl (AB); andrzejstarcz@tlen.pl (AS); iwonaszyd@wp.pl (IS)

* Correspondencia: o.marciniak@wp.pl; Tel.: +48-91-425-0541

Resumen: La linfangioleiomiomatosis (LAM) se caracteriza por quistes pulmonares que causan deterioro pulmonar, cambios en el sistema linfático y tumores renales. Afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva y es una enfermedad progresiva. La LAM puede presentarse como una enfermedad aislada o coexistir con esclerosis tuberosa (TSC). Se desconoce el origen de las células LAM. Los pacientes con LAM confirmada deben ser tratados con un inhibidor de mTOR, sirolimus o everolimus. Presentamos un caso de LAM con TSC en una paciente cuyos síntomas, incluyendo aquellos en los ganglios linfáticos y el quialoperitoneo, afectan principalmente a la cavidad abdominal.

Palabras clave: linfangioleiomiomatosis; complejo de esclerosis tuberosa; leiomiomatosis metastásica benigna



Cita: Marciniak, A.;

Nawrocka-Rutkowska, J.; Brodowska, A.;
Starzewski, A.; Szydłowska, I.

Linfangioleiomiomatosis con complejo de
esclerosis tuberosa: un estudio de caso. J.
Pers. Med. 2023, 13, 1598. <https://doi.org/10.3390/jpm13111598>

Editor académico: Alessandro
Gozzetti

Recibido: 28 de septiembre de 2023

Revisado: 5 de noviembre de 2023

Aceptado: 10 de noviembre de 2023

Publicado: 12 de noviembre de 2023



Copyright: © 2023 por los autores.

Licenciario MDPI, Basilea, Suiza.

Este artículo es un artículo de acceso abierto,
distribuido bajo los términos y

Condiciones de Creative Commons

Licencia de atribución (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introducción

La linfangioleiomiomatosis (LAM) se caracteriza por quistes pulmonares que causan deterioro pulmonar, cambios en el sistema linfático y tumores en los riñones. Afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva y es una enfermedad progresiva [1,2]. La LAM puede presentarse como una enfermedad aislada o coexistir con esclerosis tuberosa (TSC) [1,3]. La incidencia de la linfangioleiomiomatosis esporádica (S-LAM) es desconocida, pero un estudio encontró que la forma esporádica ocurre en 1 de cada 400.000 mujeres adultas [4]. La forma esporádica de LAM (S-LAM) se debe a una mutación adquirida, principalmente en el gen TSC2 [5,6]. Estos son casos sin otros síntomas de TSC. A diferencia de la S-LAM, que afecta principalmente a mujeres, la linfangioleiomiomatosis del complejo de esclerosis tuberosa (TSC-LAM) afecta tanto a hombres como a mujeres con TSC [4]. La forma hereditaria de LAM (TSC-LAM) afecta a aproximadamente el 40% de los pacientes con esclerosis tuberosa (TSC). La mayoría de las mujeres con TSC desarrollan LAM. La TSC es una enfermedad genética de penetrancia variable asociada con numerosos tumores benignos y, en raras ocasiones, malignos en la piel, los ojos, el cerebro, el corazón, los pulmones, el hígado y los riñones. Las mutaciones en los genes supresores de tumores TSC1 y TSC2 provocan una señalización aberrante a través de la vía mTOR y se encuentran tanto en S-LAM como en TSC-LAM. Estas vías participan en la regulación de funciones celulares como el crecimiento, la motilidad y la supervivencia [7].

La esencia de la LAM es la presencia de quistes en los pulmones, que conducen a una pérdida gradual de la función orgánica. Los quistes consisten en células musculares anormales que ingresan a los pulmones a través de los vasos linfáticos. Se desconoce el origen de las células LAM. Migran a los pulmones, formando paredes quísticas y cambios nodulares. Histológicamente, son células fusiformes con una gran cantidad de citoplasma eosinófilo. Las células LAM también producen grandes cantidades de metaloproteinasas de matriz (MMP). Son responsables de la remodelación tisular y la degradación de la matriz extracelular, participando en la migración, invasión y metástasis tumoral. Las células LAM presentan tinción positiva para los receptores de actina de músculo liso, vimentina, desmina, estrógeno y progesterona, y para el anticuerpo monoclonal negro de melanoma humano (HMB-45). La tinción con HMB-45 es particularmente útil para distinguir la LAM de otras lesiones pulmonares con predominio de músculo liso [1,5,7,8]. Las células LAM también expresan factores de crecimiento linfangiogénicos (vasculares)

factor de crecimiento endotelial (VEGF)-C y VEGF-D), que facilitan la propagación metastásica de las células LAM y la degradación de la matriz extracelular por las metaloproteinasas de matriz (MMP), implicadas en la formación de quistes [2,8].

Durante los períodos de alta concentración hormonal, es decir, el período reproductivo, la función pulmonar disminuye debido a los receptores de estrógeno y progesterona en las células LAM. El estrógeno estimula la proliferación y la migración celular [1,5].

Las células LAM presentan mutaciones inactivadoras en los genes supresores de tumores TSC1 y TSC2. Estas proteínas normalmente limitan el crecimiento celular al suprimir la diana mamífera del complejo 1 de rapamicina.

Los síntomas iniciales comunes de la LAM incluyen disnea, neumotórax y dolor torácico. Las principales manifestaciones clínicas de la LAM son disnea y neumotórax (30 % de los pacientes); derrame pleural (10-30 % de los pacientes), principalmente quilotórax; leucemia mieloide aguda (LMA) renal (30 % de los pacientes con LAM-S y 80 % de los pacientes con LAM-ETC); linfangioleiomioma (16-38 % de los pacientes); y, con menor frecuencia, quiloperitoneo, quiluria y quilopericardio [2,9-11].

El método diagnóstico de elección es la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) pulmonar. La TCAR es muy sensible y específica para detectar LAM y puede revelar hallazgos diagnósticos característicos de numerosos quistes pulmonares de pared delgada. Otros hallazgos radiográficos pueden incluir opacidades reticulonodulares, engrosamiento pleural, hiperinsuflación y opacidades focales en vidrio deslustrado [4].

El setenta por ciento de los pacientes con LAM presentan niveles elevados de VEGF-D, un factor de crecimiento que se une al receptor 3 del VEGF. Las guías actuales recomiendan medir el VEGF-D sérico en todos los pacientes con sospecha de LAM. En casos dudosos, se puede considerar una biopsia pulmonar [5]. Para evaluar la patología de la cavidad abdominal se realiza una TC o una resonancia magnética [2,10].

En 2010, la Sociedad Respiratoria Europea presentó directrices para el diagnóstico de LAM. Con base en la TCAR pulmonar, las características de la TC y/o el examen patológico, las características visuales y/o bioquímicas del derrame y la historia clínica, el diagnóstico de LAM se establece como LAM definitiva, LAM probable o LAM posible [11].

Los pacientes con LAM confirmada deben ser tratados con un inhibidor de mTOR, sirolimus o everolimus [2,11–13].

La LAM se presenta casi exclusivamente en mujeres en edad reproductiva, y la presencia de receptores de estrógeno y progesterona en las células de LAM sugiere que las hormonas influyen en el desarrollo y la progresión de la enfermedad. La progresión de la enfermedad ocurre durante períodos con altas concentraciones de estrógeno, por ejemplo, durante el embarazo o la terapia hormonal, mientras que la aparición de síntomas disminuye después de la menopausia. Algunos estudios sugieren que la terapia antiestrógeno podría ser un tratamiento reconocido para la LAM [1,7,14]. Los informes sobre el tratamiento con gestágenos y moduladores de los receptores de estrógeno son poco claros y requieren mayor investigación.

A pesar de varios informes de casos que describen el uso de ooforectomía, tamoxifeno y agonistas de la GnRH en la LAM, no existen datos fiables sobre la eficacia de ninguna estrategia antiestrógeno para la LAM. Las recomendaciones indican que no se deben utilizar tratamientos hormonales distintos de la progesterona en pacientes con LAM [11]. Tampoco hay evidencia de la eficacia del tratamiento con doxiciclina en la LAM [12].

2. Presentación del caso

En junio de 2020, una paciente de 38 años ingresó en el Departamento de Ginecología, Endocrinología y Oncología Ginecológica de la Universidad Médica de Pomerania en Szczecin debido a dolor abdominal. Tuvo su primer período a los 15 años y su último a los 38. Presentaba sangrado menstrual irregular y abundante. Nunca estuvo embarazada. Durante la hospitalización, se realizó una TC de la cavidad abdominal y se encontró que los ganglios linfáticos paraaórticos estaban agrandados hasta 15 mm y dispuestos en haces. Los ganglios linfáticos ilíacos derechos estaban agrandados a 21 mm y los izquierdos a 22 mm. Los ganglios linfáticos mesentéricos estaban agrandados a 9 mm. Además, en los riñones, uno de los focos tenía un diámetro de 7 mm de densidad grasa, lo que sugiere LMA.

La paciente se sometió previamente a dos laparotomías con extirpación parcial del fondo uterino debido a un sangrado menstrual abundante, en 2009 y 2012. Los resultados histopatológicos obtenidos revelaron adenomiosis. En 2017, debido a un sangrado vaginal persistente, la paciente se sometió a la extirpación del cuerpo uterino sin anexos. En 2016, se sometió a otra laparotomía debido a sospechas de linfoma. En ese momento, la TC de la cavidad abdominal reveló ganglios linfáticos significativamente agrandados. El examen histopatológico diagnosticó mioma metastásico. Este examen no reveló atipia, necrosis ni actividad mitótica. IHQ: CD 34+, CD31+, SMA+, desmina+ y MIB-1+ en células individuales.

La hospitalización en junio de 2020 se debió a una progresión significativa del tamaño de los ganglios linfáticos y a la sospecha de transformación maligna en sarcoma. Por lo tanto, el paciente fue apto para la extracción laparoscópica de ganglios linfáticos ilíacos. Al ingreso, todos los análisis de laboratorio fueron normales. Los resultados histopatológicos confirmaron el diagnóstico de miomatosis benigna. También se determinó el estado de los receptores del tumor. La tinción inmunohistoquímica reveló células positivas para los receptores de estrógeno y progesterona (IHQ: ER++ en el 60 % de las células, PR+++ en el 60 % de las células).

Un mes después de la operación, el paciente ingresó nuevamente en el hospital debido al aumento de la circunferencia abdominal y ascitis masiva. Una ecografía abdominal reveló ascitis y una radiografía de tórax reveló una pequeña cantidad de líquido en las cavidades pleurales. En las pruebas de laboratorio, no se encontraron desviaciones, aparte de la reducción de las concentraciones de proteínas totales y albúmina, y las concentraciones elevadas de los marcadores CA 125 y HE4. Se realizó una punción abdominal y se recogieron 1000 ml de líquido para evaluación citológica. El resultado fue característico del exudado. El líquido obtenido (linfa) se acumuló en la cavidad abdominal tras la extracción del ganglio linfático. Debido a la persistencia de la ascitis, con síntomas clínicos (disnea y dolor), se repitió la punción de ascitis al mes y a las 6 semanas de hospitalización, obteniéndose entre 1500 y 2000 ml de líquido (linfa) en cada ocasión.

El historial médico de la paciente indica epilepsia y se le diagnosticó esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville). La paciente cumplía los criterios diagnósticos de esclerosis tuberosa (ETC), que incluyen manifestaciones cutáneas (máculas hipopigmentadas en la piel del tronco y las extremidades), manifestaciones neurológicas (lesiones nodulares cerebrales características de la ETC, descritas por resonancia magnética y epilepsia) y manifestaciones renales (angiomiolipoma [LMA]). Una clínica de oncología genética le diagnosticó esclerosis tuberosa (ETC) basándose en los síntomas clínicos en 2021.

Debido al diagnóstico de leiomiomatosis benigna metastásica (LMB) con ER (+) y RP (+) y síntomas clínicos graves (progresión de la enfermedad), realizamos un análisis multidisciplinario de este caso con un reumatólogo y un oncólogo. El consejo médico decidió iniciar un tratamiento hormonal con análogos de la GnRH de acción prolongada (aGnRH) y un modulador selectivo del receptor de estrógenos: tamoxifeno. El estado clínico de la paciente mejoró gracias a nuestro tratamiento.

En junio de 2021, el paciente ingresó en el Departamento de Endocrinología por sospecha de tumor neuroendocrino pancreático. Las pruebas de laboratorio descartaron la posibilidad de un tumor neuroendocrino pancreático. Una tomografía computarizada abdominal y pélvica mostró progresión del tamaño de los ganglios linfáticos ilíacos y periaórticos, así como un aumento del líquido abdominal. Tras múltiples punciones para la ascitis abdominal, se decidió drenar la cavidad peritoneal de forma persistente durante una semana para evitar punciones repetidas.

La tomografía computarizada del tórax reveló numerosos quistes diseminados de paredes delgadas en los pulmones, pequeños nódulos de diversas densidades y un nódulo de "vidrio de leche" de 6 mm (Figura 1).

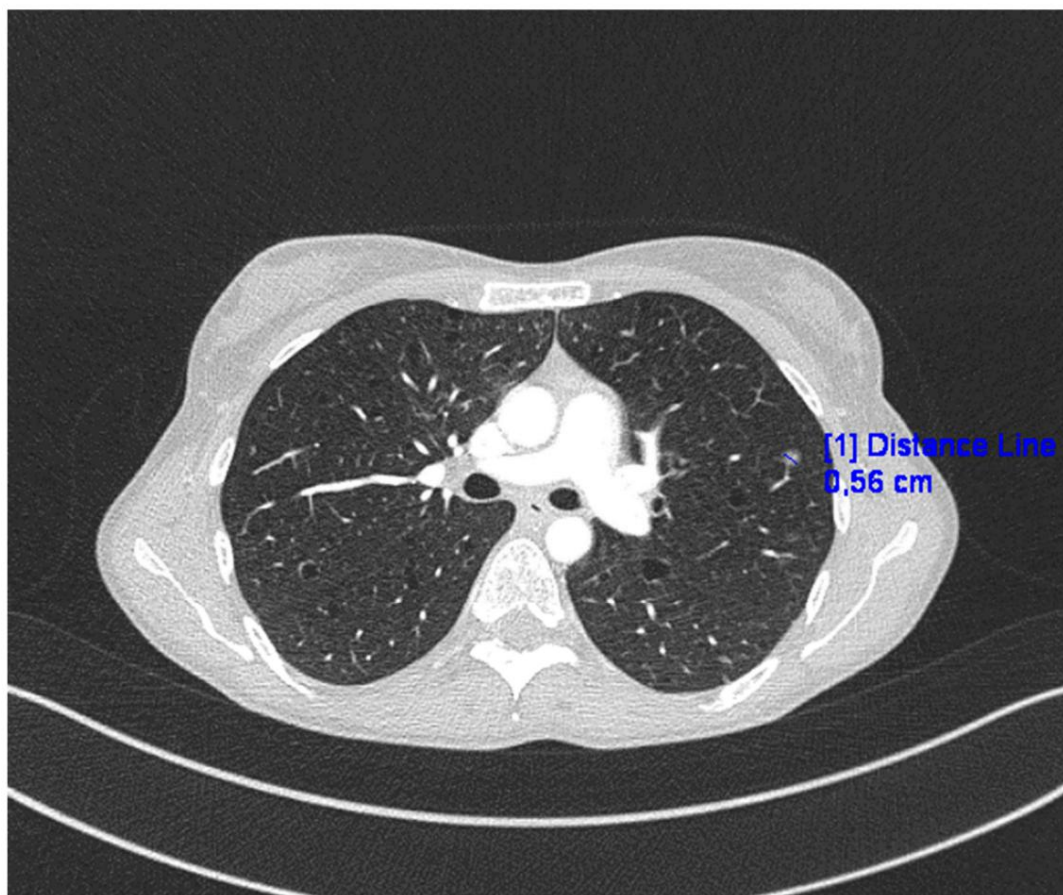


Figura 1. TC de los pulmones en el caso presentado.

El diagnóstico final de LAM fue determinado por el equipo y los cirujanos torácicos basándose en el diagnóstico final de LAM basándose en el análisis del estado clínico y el examen radiológico (incluida la TCAR). Tratamiento Basándose en el análisis del estado clínico y el examen radiológico (incluida la TCAR), se recomendó el tratamiento con inhibidores de mTOR (everolimus o sirolimus) debido a la prevalencia de... Se recomendó el tratamiento con inhibidores de mTOR (everolimus o sirolimus) debido a la predominancia de síntomas abdominales. Inicialmente, esta terapia se combinó con fármacos de acción prolongada. Síntomas abdominales. Al principio, esta terapia se combinó con aGnRH de acción prolongada e inhibidores de la aromatasa. Tras la mejoría clínica de todos los síntomas, la resolución... aGnRH e inhibidores de la aromatasa. Tras la mejoría clínica de todos los síntomas, la resolución de la ascitis y la reducción del tamaño de los ganglios linfáticos en la TC de control, decidimos... ciles y la reducción del tamaño de los ganglios linfáticos en la TC de control, decidimos suspender la terapia con aGnRH para evitar efectos secundarios adversos. El seguimiento reveló Continuar la terapia con aGnRH para evitar efectos secundarios adversos. El seguimiento no reveló recurrencia de los síntomas y el paciente mantuvo un buen bienestar general durante 14 meses. También... Recurrencia de síntomas y buen bienestar general del paciente durante 14 meses. También decidimos suspender el tratamiento con inhibidores de la aromatasa.

Se mantuvo la concentración recomendada de sirolimus en suero (5–15 ng/mL)

1-2 mg al día. Además, se prescribió fenitoína oral para la epilepsia con una dosis de 5-15 ng/ml. Se mantuvo en una dosis de 1 a 2 mg al día. Además, un neurólogo trató al paciente por epilepsia con

lamotrigina por un neurólogo.

3. Discusión

3. Discusión

3. Discusion
La patogenia de la LAM no está clara. La LAM se puede dividir en esporádica y tuberosa.

Formas patológicas de la esclerosis. Ambas formas de la enfermedad pueden causar síntomas similares.

externaldoenças, as formas de afeção dos órgãos e de seus sistemas, e a história da medicina, da AM

localization and commitment of adipocytes in cells [15]. Enkephalins and NM-1 esterification

La LAM trapiumoral presenta las mismas características morfológicas que la LAM palmar y puede provocar los distúrbios de la función pulmonar [1,2,13,15]; el caso presenta las siguientes características:

ocorre com contínuo aumento do opressão da vida [45]. Em países desenvolvidos, os sintomas do paciente...

presente, palpables de la presencia de grandes quistes, agrandados en el abdomen

Cavidad. No presentaba síntomas pulmonares tóxicos. Un caso tan raro de extrapulmonar. Quilohemotórax y presencia de ganglios linfáticos agrandados en la cavidad abdominal. El

Un fangoso leiomoma (E-LAM) se describió previamente en la literatura [16–19].

enteriormente en la literatura [16-19]. Los diagnósticos diferenciales morfológicos incluyen leiomiomas

metastásicos; leiomiomas angiolipomatosos metastásicos (PE-ELAMy), tumor del estroma gástrico inusual en leiomiomas gastrointestinal (GIST) y melanoma maligno [30]. Los incluyen leiomiomas metastásicos, lo es. La enfermedad

Los diagnósticos diferenciales morfológicos incluyen leiomiomas metastásicos, lei-

mieloma, sarcoma, tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y melanoma maligno [20].

La enfermedad de Bourneville se diagnostica mediante pruebas genéticas (mutaciones en los genes TSC1

o TSC2) o mediante la evaluación de los síntomas clínicos de la enfermedad. Los síntomas más importantes...

mediante la evaluación de los síntomas clínicos de la enfermedad. Los síntomas más importantes son angiofibromas cutáneos, manchas cutáneas, hamartomas retinianos múltiples, nódulos cerebrales corticales, astrocitoma gigante, rhabdomyosarcoma cardíaco, linfangioleiomiomatosis pulmonar y angioliipoma renal. Además, los pacientes a menudo tienen epilepsia y discapacidades intelectuales o trastornos del comportamiento [21]. Las manifestaciones pulmonares de la CET incluyen linfangioleiomiomatosis (LAM), que se observa en aproximadamente el 30-40% de las mujeres en edad reproductiva [1]. A nuestra paciente se le diagnosticó esclerosis tuberosa junto con epilepsia, una manifestación neurológica y angioliipoma en los riñones. Los exámenes de imagen de los pulmones mostraron una imagen CT característica de LAM [1,2,12]. Tenía numerosos tumores en los vasos linfáticos de la cavidad abdominal. Este tipo de miomatosis es lo que causa los principales síntomas clínicos problemáticos. Es difícil determinar si se trata de un síntoma separado o de una variante que también puede contribuir a la esclerosis tuberosa.

La disregulación de la vía de señalización mTOR es la principal causa de la proliferación anormal de células LAM [22]. La proliferación de células musculares lisas, detectable microscópicamente, es la principal causa de obstrucción bronquiolar y obstrucción del aire alveolar, lo que provoca neumotórax espontáneo. Además, la obstrucción de los vasos linfáticos provoca quilotórax y ascitis quílica [23-25]. La investigación sobre el tratamiento extrapulmonar de LAM ha sido limitada [16-19].

Dado que la LAM se presenta en aproximadamente el 30 % de las mujeres con CET junto con las mutaciones de los genes de la esclerosis tuberosa TSC1 y TSC2, los genes de la CET desempeñan un papel importante en la regulación del ciclo celular a través de la vía de señalización de la rapamicina diana en mamíferos (mTOR). El sirolimus, también llamado rapamicina (un inhibidor de mTOR), bloquea la vía de señalización de mTOR y restaura la homeostasis en las células LAM [3,26]. El tratamiento con inhibidores de mTOR produce una mejora significativa, principalmente mediante la resolución del quiloperitoneo. También mejora la función pulmonar y la calidad de vida de las personas con LAM. Por esta razón, después de los ensayos clínicos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) anunció su primera aprobación de sirolimus como tratamiento para la LAM en 2015 [27-30].

Las células LAM expresan receptores de estrógeno y progesterona, y la función pulmonar disminuye cuando los niveles circulantes de estrógeno son elevados. Numerosos estudios han demostrado que el estrógeno es un factor importante en la proliferación, migración y metástasis de las células LAM. Debido a la coexpresión de proteínas de músculo liso (actina y desmina) y marcadores de melanocitos (HMB-45, Melan-A y MART-1), se cree que las células LAM derivan de células epiteliales perivasculares, aunque esto aún no está claro [1,9,14].

Una patología que no debe confundirse con la linfangioleiomiomatosis (LAM) es la leucemia mieloide aguda (LMA). En la paciente que presentamos, el resultado histológico de los ganglios linfáticos reveló un mioma metastásico con células positivas para los receptores de estrógeno y progesterona. La ausencia de síntomas pulmonares comunes de la LAM retrasó el diagnóstico. En la literatura, se destaca que la E-LAM es difícil de diagnosticar [16-19].

A diferencia de la BML, la LAM provoca una proliferación atípica de células musculares lisas a lo largo de los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y las vías respiratorias pequeñas. La tinción inmunohistoquímica de HMB-45 es positiva para LAM, pero negativa para la BML [25].

Actualmente, la evaluación de las concentraciones de los factores de crecimiento linfático VEGF-C y VEGF-D facilita el diagnóstico de LAM sin necesidad de una biopsia pulmonar. El hecho de que el VEGF-D sérico esté elevado en el 70 % de los pacientes con LAM lo convierte en un biomarcador de diagnóstico y pronóstico clínicamente útil. Además, el sirolimus, un fármaco que inhibe la función de VEGF-D y la proliferación linfocitaria, estabiliza la función pulmonar y minimiza las complicaciones en los casos de LAM [13]. Investigaciones recientes sugieren un nuevo biomarcador, el FGF23 (una proteína de 32 kDa secretada por los osteocitos), para medir la actividad de LAM. Los autores evaluaron la asociación del FGF23 con anomalías de la difusión pulmonar en pacientes con LAM [3].

Las nuevas estrategias de tratamiento de la LAM probablemente se basarán en la terapia de eliminación de células LAM en combinación con sirolimus. Las terapias recomendadas actualmente no incluyen un tratamiento hormonal antiestrógeno eficaz. Es posible que, en el futuro, los ensayos clínicos demuestren un efecto terapéutico beneficioso de otros enfoques terapéuticos hormonales en pacientes con LAM [11,12]. La nutrición reductora de estrógenos también podría ser una estrategia para pacientes con LAM.

Este caso sugiere que se deben implementar estrategias de tratamiento personalizadas para cada paciente con LAM. Diferenciar la LAM de la LMB también es importante al inicio del diagnóstico. Este estudio ayudará a tratar a los pacientes de forma adecuada y eficaz.

Contribuciones de los autores: Conceptualización, AM e IS; metodología, AM e IS; curación de datos, AM, JN-R., AB e IS; redacción: preparación del borrador original, AM e IS; redacción: revisión y edición, AM, IS y AS; visualización, AM e IS; administración del proyecto, IS, AM y AS. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Financiación: Esta investigación no recibió financiación externa.

Declaración del Comité de Revisión Institucional: Este estudio no implicó ningún experimento con participantes humanos o animales realizado por ninguno de los autores.

Declaración de consentimiento informado: Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente para publicar este artículo.

Declaración de disponibilidad de datos: Los datos presentados en este estudio están disponibles a solicitud del autor correspondiente.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Prizant, H.; Hammes, S. Minirrevisión: Linfangioleiomiomatosis (LAM): El «otro» cáncer sensible a esteroides. *Endocrinología* 2016, 157, 3374–3383. [\[CrossRef\]](#)
2. McCarthy, C.; Gupta, N.; Johnson, SR; Yu, JJ; McCormack, FX Linfangioleiomiomatosis: Patogenia, características clínicas, Diagnóstico y tratamiento. *Lancet Respir. Med.* 2021, 9, 1313–1327. [\[CrossRef\]](#)
3. Esposito, AJ; Imani, J.; Shrestha, S.; Bagwe, S.; Lamattina, AM; Vivero, M.; Goldberg, H.J.; Rosas, IO; Henske, EP; El-Chemaly, SY. Linfangioleiomiomatosis: Niveles circulantes de FGF23 y difusión pulmonar. *J. Bras. Pneumol.* 2023, 49, e20220356. [\[Referencia cruzada\]](#)
4. Shah, JM; Patel, JT; Shah, H.; Dadigiri, H.; Alla, A.; Cheriya, P. La epidemiología y las características clínicas de la linfangioleiomiomatosis (LAM): Estudio descriptivo de 33 casos clínicos. *Cureus* 2023, 15, e43513. [\[CrossRef\]](#)
5. A˘gackiran, Y.; Ertürk, A.; Ye˘siller, F.; Hoca, N. Nuevo Testamento; Ustun, LN; Capan, N. Linfangioleiomiomatosis pulmonar: un caso raro. *Turco. Patología Derg.* 2014, 30, 233–236.
6. Xu, K.; Xu, W.; Liu, S.; Yu, J.; Tian, X.; Yang, Y.; Wang, S.; Zhang, W.; Feng, R.; Zhang, T. Linfangioleiomiomatosis. *Cemento. Respir. Crit. Care Med.* 2020, 41, 256–268. [\[CrossRef\]](#)
7. Kundu, N.; Holz, M. Linfangioleiomiomatosis: Una enfermedad pulmonar metastásica. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2023, 324, 320–326. [\[Referencia cruzada\]](#)
8. Nijmeh, J.; El-Chemaly, S.; Henske, EP. Biomarcadores emergentes de linfangioleiomiomatosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2018, 12, 95–102. [\[Referencia cruzada\]](#)
9. Cottin, V.; Archer, F.; Leroux, C.; Mornex, JF; Cordier, JF. Hitos en la investigación sobre la linfangioleiomiomatosis. *Eur. Respir. Rev.* 2011, 20, 3–6. [\[Referencia cruzada\]](#)
10. McCormack, FX. Linfangioleiomiomatosis: Actualización clínica. *Chest* 2008, 133, 507–516. [\[CrossRef\]](#)
11. Johnson, SR; Cordier, JF; Lazor, R.; Cottin, V.; Costabel, U.; Harari, S.; Reynaud-Gaubert, M.; Boehler, A.; Brauner, M.; Popper, H.; et al. Guías de la Sociedad Respiratoria Europea para el diagnóstico y el tratamiento de la linfangioleiomiomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010, 35, 14–26. [\[Referencia cruzada\]](#)
12. McCormack, FX; Gupta, N.; Finlay, GR; Young, LR; Taveira-DaSilva, AM; Glasgow, CG; Steagall, W.K.; Johnson, SR; Sahn, SA; Ryu, J.H.; et al. Guías oficiales de práctica clínica de la Sociedad Torácica Americana/Sociedad Respiratoria Japonesa: Diagnóstico y tratamiento de la linfangioleiomiomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016, 194, 748–761. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. O'Mahony, A.; Lynn, E.; Murphy, D.; Fabre, A.; McCarthy, C. Linfangioleiomiomatosis: Una revisión clínica. *Breathe* 2020, 16, 200007. [\[Referencia cruzada\]](#)
14. Gibbons, E.; Minor, B.; Hammes, SR Linfangioleiomiomatosis: donde se encuentran la endocrinología, la inmunología y la biología tumoral. *Endocrinología Relativa al Cáncer* 2023, 30, e230102. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Fu, W.; Li, Y.; Li, H.; Yang, P.; Xing, X. Linfangioleiomiomatosis extrapulmonar solitaria del hígado: Informe de un caso y Revisión de la literatura. *Exp. Ther. Med.* 2016, 12, 1499–1502. [\[CrossRef\]](#)
16. Song, DH; Choi, IH; Ha, SY; Han, KM; Lee, JJ; Hong, ME; Choi, YL; Jang, KT; Song, SY; Yi, CA; et al. Linfangioleiomioma extrapulmonar: Análisis clinicopatológico de 4 casos. *Korean J. Pathol.* 2014, 48, 188–192. [\[CrossRef\]](#)
17. Matsui, K.; Tatsuguchi, A.; Valencia, J.; Yu, Z. X.; Bechtle, J.; Beasley, MB; Ávila, N.; Travis, WD; Moss, J.; Ferrás, V. J. Linfangioleiomiomatosis extrapulmonar (LAM): Características clinicopatológicas en 22 casos. *Hum. Pathol.* 2000, 31, 1242–1248. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)

18. Kim, HS; Park, MI; Suh, KS Linfangiomiomatosis que surge en la cavidad pélvica: Informe de un caso. J. Korean Med. Sci. 2005, 20, 904–907. [\[Referencia cruzada\]](#)
19. Han, JM; Lee, KH; Kim, SJ; Rhim, CC; Park, YH; Kang, JB; Jeon, SY Un caso de linfangioleiomiomatosis originado en el Cavity pélvica. J. Gynecol. Oncol. 2008, 19, 195–198. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Ofori, K.; Fernandes, H.; Cummings, M.; Colby, T.; Saqia, A. Leiomioma benigno metastático con patrón miliar y desenlace fatal: Reporte de caso con análisis molecular y revisión de la literatura. Respir. Med. Case Rep. 2019, 27, 100831. [\[CrossRef\]](#)
21. Kingswood, JC; Bruzzi, P.; Curatolo, P.; De Vries, P.J.; Fladrowski, C.; Hertzberg, C.; Jansen, AC; Jozwiak, S.; Nabbout, R.; Sauter, M.; et al. TOSCA: Primer registro internacional para abordar las lagunas de conocimiento en la historia natural y el manejo del complejo de esclerosis tuberosa. Orphanet. J. Rare Dis. 2014, 9, 182. [\[CrossRef\]](#)
22. Chebib, N.; Archer, F.; Bobet-Erny, A.; Leroux, C.; Cottin, V. Desregulación de la vía de la endotelina en la linfangioleiomiomatosis sin efecto directo sobre la proliferación y migración celular. Sci. Rep. 2018, 8, 14698. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Cong, CV; Tuan Anh, T.; Ly, T.; Duc, N. Linfangioleiomiomatosis pulmonar (LAM): revisión de la literatura e informe de un caso. Radiol. Caso Report. 2022, 17, 1646–1655. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Tümay, L.; Güner, O.; Zorluoğlu, A. Una manifestación extrapulmonar de linfangioleiomiomatosis: Informe de un caso raro. Int. J. Informe de caso quirúrgico 2017, 41, 315–318. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Sawicki, M.; Kołaczyk, K.; Chamier-Ciemieńska, K.; Walecka, A.; Chosia, M.; Szydłowska, I.; Starczewski, A.; Grodzki, T.; Smereczyński, A. Leiomioma pulmonar benigno con metástasis del leiomioma uterino: informe de un caso. Pol. J. Radiol. 2015, 80, 107–110. [\[Referencia cruzada\]](#)
26. Moir, LM Linfangioleiomiomatosis: Conocimiento actual y posibles tratamientos. Pharmacol. Ther. 2016, 158, 114–124. [\[Referencia cruzada\]](#)
27. Wahid, S.; Chiang, PC; Luo, HL; Huang, SC; Tsai, EM; Chiang, PH. Linfangioleiomiomatosis pélvica tratada con éxito con everolimus: Dos informes de casos con revisión bibliográfica. Medicine 2017, 96, e4562. [\[CrossRef\]](#)
28. Sathirareungchai, S.; Shimizu, D.; Vierkoetter, KR. Linfangioleiomiomatosis pulmonar: Informe de un caso y revisión bibliográfica. Hawaii J. Health Soc. Welf. 2020, 79, 224–229.
29. RAPAMUNE® (sirolimus) de Pfizer se convierte en el primer tratamiento aprobado por la FDA para la linfangioleiomiomatosis (LAM), una enfermedad pulmonar progresiva poco frecuente. Disponible en línea: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_s_rapamune_Sirolimus_se_convierte_en_el_primer_tratamiento_aprobado_por_la_FDA_para_la_linfangioleiomiomatosis,_una_enfermedad_pulmonar_progresiva_poco_común. (consultado el 7 de agosto de 2023).
30. Song, X.; Cai, H.; Yang, C.; Xue, X.; Wang, J.; Mo, Y.; Zhu, M.; Zhu, G.; Ye, L.; Jin, M. Posibles nuevos objetivos terapéuticos en Tratamiento de la linfangioleiomiomatosis. Front. Med. 2020, 7, 554134. [\[CrossRef\]](#)

Aviso legal/Nota del editor: Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones son responsabilidad exclusiva de los autores y colaboradores, y no de MDPI ni de sus editores. MDPI y sus editores no se responsabilizan de ningún daño a personas o bienes que resulte de las ideas, métodos, instrucciones o productos mencionados en el contenido.