

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Afectación global respiratoria en pacientes con el complejo
esclerosis tuberosa**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María Antolina Gómez López

DIRECTORES

María Victoria Villena Garrido
Ricardo García Luján

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**AFECTACIÓN GLOBAL RESPIRATORIA EN PACIENTES
CON EL COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

MARÍA ANTOLINA GÓMEZ LÓPEZ

DIRECTOR

**MARÍA VICTORIA VILLENA GARRIDO
RICARDO GARCÍA LUJÁN**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Neumología



**AFECTACIÓN GLOBAL RESPIRATORIA EN PACIENTES
CON EL COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA**

María Antolina Gómez López

Directores de la Tesis Doctoral: María Victoria Villena Garrido
Ricardo García Luján

Madrid, 2020

DEDICATORIA

A mi marido y a nuestra hija.

A mis padres y a mi hermano.

AGRADECIMIENTOS

A todos aquellos pacientes afectados por la enfermedad, por su lucha diaria, por su entereza ante el diagnóstico y por la esperanza que les acompaña en su camino. Especialmente a aquellos que han participado amablemente en el estudio, dedicando su tiempo y esfuerzo en cada prueba realizada. Así como a la Doctora Montserrat Morales Conejo por su accesibilidad desde el primer momento facilitándonos el listado de pacientes y por su entrega a todos ellos.

A la Doctora Victoria Villena Garrido, por la originalidad de la idea del estudio, por su confianza en mí, por su admirable dedicación a la neumología, ejemplo desde mi residencia, haciendo de cada historia clínica un viaje lleno de columnas monolíticas donde convergen, hasta el fin último, que es siempre, ayudar al paciente.

Al Doctor Ricardo García Luján, por su inigualable inteligencia, por su capacidad infinita de trabajo, su destreza resolutiva, por ser un referente imprescindible en mi desarrollo laboral, agradecida siempre por haber sido el primero que confió en mí, ayudándome en cada paso realizado. Por el trato tan humano que ofrece a cada enfermo y sobre todo porque sus principios son tan brillantes como el afecto que cada paciente le guarda dentro.

A la Dra. María Molina Gómez, por su amistad inquebrantable, por su ejemplo constante de trabajo duro, entrega laboral, con una inteligencia innata y un cariño transmisible con una sonrisa. Sin su indispensable ayuda y múltiples consejos, este estudio no hubiera sido posible.

Al Dr. Sergio Alonso Charterina por su exquisita capacidad diagnóstica radiológica, así como por su detallada evaluación de las imágenes torácicas del estudio.

A todas las enfermeras del laboratorio de función pulmonar por su esfuerzo y amabilidad.

Al Doctor Eduardo de Miguel Poch, por su inmenso conocimiento en múltiples y complejas patologías, con la capacidad de hilar cada eslabón desorientado hacia la suave homogeneidad diagnóstica-terapéutica, resolviéndolas de una forma que, por su destreza elegante, las hace parecer sencillas. Siempre gracias por su enorme generosidad y docencia de múltiples detalles endoscópicos expresados con matices destellantes, siendo su mayor tesoro, su bondad.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT.....	7
INTRODUCCIÓN.....	13
1. COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA.....	14
1.1. Definición y antecedentes históricos	14
1.2. Epidemiología	15
1.3. Fundamentos genéticos	15
1.4 Patogenia	21
1.5 Manifestaciones clínicas.....	22
1.5.1 Sistema nervioso central.....	22
1.5.2 Riñón	23
1.5.3 Piel y boca	24
1.5.4 Pulmón	27
1.5.5 Corazón	28
1.5.6 Ojos	28
1.5.7 Otros órganos	28
1.5.7.1 Hueso	28
1.5.7.2 Estómago	29
1.5.7.3 Hígado	29
1.5.7.4 Páncreas.....	29
1.5.7.5 Mediastino	29
1.5.7.6 Grandes vasos	29
1.6 Diagnóstico	29

1.6.1 Criterios mayores.....	30
1.6.2 Criterios menores	30
1.7 Tratamiento	31
1.8 Pronóstico.....	32
2. LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS. DIFERENCIAS CON LA FORMA ESPORÁDICA.....	32
2.1 Definición y antecedentes históricos	32
2.2 Epidemiología	33
2.3 Fundamentos genéticos	36
2.4 Histología pulmonar	38
2.5 Fisiopatología.....	40
2.6 Manifestaciones clínicas.....	42
2.6.1 Debut clínico	42
2.6.2 Síntomas respiratorios.....	44
2.6.3 Afectación extrapulmonar en pacientes LAM	45
2.6.3.1 Afectación del sistema renal.....	45
2.6.3.2 Afectación del sistema nervioso central.....	46
2.6.3.3 Afectación de la piel.....	47
2.6.3.4 Afectación del hígado	47
2.6.3.5 Otros órganos abdominales.....	47
2.6.3.6 Afectación pleural o linfática	48
2.6.3.7 Afectación ósea.....	48
2.6.4 Formas extratorácicas de LAM	48
2.6.5 Exploración física torácica en la LAM.....	49
2.7 Diagnóstico	49
2.7.1 Clasificación del diagnóstico de LAM.....	50

2.7.1.1 Diagnóstico LAM definitivo.....	50
2.7.1.2 Diagnóstico LAM probable.....	50
2.7.1.3 Diagnostico LAM posible.....	50
2.7.2 Métodos diagnósticos radiológicos	50
2.7.3 Métodos diagnósticos para obtención de material histológico	52
2.7.4 Diagnóstico diferencial	53
2.8 Radiología torácica	57
2.8.1 Radiografía de tórax.....	57
2.8.2 TC de tórax.....	57
2.8.3 Ecografía pulmonar.....	59
2.9 Pruebas de función pulmonar	59
2.9.1 Volúmenes pulmonares dinámicos.....	60
2.9.2 Volúmenes pulmonares estáticos.....	62
2.9.3 Difusión pulmonar	62
2.9.4 Test de la marcha basal	64
2.9.5 Cicloergometría.....	64
2.9.6 Saturación de oxígeno	65
2.9.7 Gasometría arterial.....	65
2.9.8 Ecocardiograma	65
2.9.9 Polisomnografía estándar.....	66
2.10 Tratamiento	66
2.10.1 Tratamiento médico	66
2.10.1.1 Tratamiento hormonal.....	67

2.10.1.2 Tratamiento inmunosupresor.....	67
2.10.1.3 Otros tratamientos	70
2.10.2 Trasplante pulmonar.....	70
2.10.2.1 Retrasplante pulmonar	73
2.10.2.2 Recurrencia de LAM.....	73
2.11 Pronóstico.....	74
2.12 Recomendaciones.....	77
2.12.1 Embarazo	77
2.12.2 Anticonceptivos	78
2.12.3 Vacunaciones	78
2.12.4 Vuelos.....	78
2.12.5 Tabaco.....	79
2.12.6 Donación de sangre	79
3. HIPERPLASIA MICRONODULAR NEUMOCITARIA MULTIFOCAL	79
3.1 Definición y antecedentes históricos	79
3.2 Epidemiología	80
3.2.1 Asociada a CET	81
3.2.1.1 Sin LAM-CET	81
3.2.1.2 Con LAM-CET.....	82
3.2.2 No asociada a CET	83
3.2.3 Asociada a LAM-S.....	83
3.3 Fundamentos Genéticos.....	83
3.4 Histología Pulmonar	84
3.5 Fisiopatología.....	85

3.6 Manifestaciones clínicas	86
3.7 Diagnóstico	87
3.7.1 Diagnóstico diferencial	88
3.8 Radiología torácica	90
3.8.1 Características nodulares.....	91
3.9 Pruebas de función pulmonar	93
3.10 Tratamiento	93
3.11 Pronóstico.....	94
3.12 Recomendaciones.....	94
3.12.1 Nódulos pulmonares de pequeño tamaño.....	95
3.12.2 GGO.....	95
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	97
OBJETIVOS.....	99
1. OBJETIVOS PRINCIPALES	100
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	101
MATERIALES Y MÉTODOS	102
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	103
2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO	103
2.1 Selección de la población	103
2.2 Criterios de participación en el estudio.....	103
2.2.1 Criterios de inclusión	103
2.2.2 Criterios de exclusión.....	105
3. PROCEDIMIENTOS	106
3.1 Anamnesis a través de cita médica especializada presencial	106

3.2 Estudio radiológico mediante TC de tórax	111
3.3 Estudio de las pruebas de función respiratoria.....	113
3.3.1 Espirometría basal forzada y test broncodilatador	113
3.3.2 Capacidad de difusión del monóxido de carbono, test de difusión	115
3.3.3 Pletismografía de volumen constante	116
3.3.4 Test de la marcha de 6 minutos.....	118
4. METODOLOGÍA.....	120
4.1 Definiciones	120
4.2 Variables	121
4.2.1 Variables generales.....	121
4.2.1.1 Variables demográficas.....	121
4.2.1.2 Variables de exploración física respiratoria.....	122
4.2.1.3 Variables clínicas extrapulmonares	122
4.2.1.4 Variables clínicas respiratorias	123
4.2.1.5 Variables radiológicas	123
4.2.1.6. Variables PFR	126
4.2.2 Variables resultado	127
4.2.2.1. Alteraciones clínicas respiratorias	127
4.2.2.2. Alteraciones radiológicas en TC de tórax.....	127
4.2.2.3. Alteraciones en las PFR.....	127
4.3 Análisis estadístico.....	128
4.4 Financiación y desarrollo	129
RESULTADOS	130
1. PREVALENCIA DE LAM.....	134
2. PREVALENCIA DE HMNM	135

3. DIVISIÓN DE LA MUESTRA Y DESCRIPCIÓN DE LOS SUBGRUPOS	136
3.1 LAM sólo	137
3.1.1 Análisis de las variables clínicas respiratorias.....	137
3.1.2 Análisis de las variables radiológicas torácicas.....	138
3.1.3 Análisis de las variables funcionales respiratorias.....	138
3.1.4 Valoración de las manifestaciones extratorácicas.....	138
3.2 HMNM sólo.....	138
3.2.1 Análisis de las variables clínicas respiratorias.....	139
3.2.2 Análisis de las variables radiológicas torácicas.....	139
3.2.3 Análisis de las variables funcionales respiratorias.....	140
3.2.4 Valoración de las manifestaciones extratorácicas.....	140
3.3 LAM-HMNM.....	140
3.3.1 Análisis de las variables clínicas respiratorias.....	141
3.3.2 Análisis de las variables radiológicas torácicas.....	141
3.3.3 Análisis de las variables funcionales respiratorias.....	142
3.3.4 Valoración de las manifestaciones extratorácicas.....	142
3.4 CET sólo.....	142
3.4.1 Análisis de las variables clínicas respiratorias.....	143
3.4.2 Análisis de las variables radiológicas torácicas.....	143
3.4.3 Análisis de las variables funcionales respiratorias.....	144
3.4.4 Valoración de las manifestaciones extratorácicas.....	144
4. COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS	144
4.1 Quistes vs no quistes	144

4.1.1	Análisis de las variables clínicas respiratorias.....	144
4.1.2	Análisis de las variables radiológicas torácicas.....	145
4.1.3	Análisis de las variables funcionales respiratorias.....	145
4.1.4	Análisis de las manifestaciones extratorácicas.....	145
4.2	NP vs no NP.....	145
4.2.1	Análisis de las variables clínicas respiratorias.....	145
4.2.2	Análisis de las variables radiológicas torácicas.....	145
4.2.3	Análisis de las variables funcionales respiratorias.....	145
4.2.4	Análisis de las manifestaciones extratorácicas.....	146
4.3	Afectación pulmonar en CET vs sin afectación.....	146
4.3.1	Análisis de las variables clínicas respiratorias.....	146
4.3.2	Análisis de las variables radiológicas torácicas.....	146
4.3.3	Análisis de las variables funcionales respiratorias.....	146
4.3.4	Análisis de las manifestaciones extratorácicas.....	146
DISCUSIÓN		147
1. PREVALENCIAS DE LA AFECTACIÓN PULMONAR		148
1.1	Prevalencia de LAM	148
1.2	Prevalencia de HMNM.....	148
1.3	Prevalencias de subgrupos	149
1.3.1	LAM sólo	149
1.3.2	HMNM sólo	150
1.3.3	LAM-HMNM	151
1.3.4	CET sólo	151

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS RESPIRATORIAS.....	152
2.1 Población con LAM	153
2.2 Población con HMNM.....	154
2.3 Población dividida en subgrupos.....	155
2.3.1 LAM sólo	155
2.3.2 HMNM sólo	155
2.3.3 LAM-HMNM	155
2.3.4 CET sólo	155
2.4 Comparación entre grupos.....	155
2.4.1 Quistes vs no quistes	155
2.4.2 NP vs no NP	156
2.4.3 Afectación pulmonar vs sin afectación	156
3. VARIABLES RADIOLÓGICAS.....	156
3.1 Población con LAM	157
3.2 Población con HMNM.....	158
3.3 Población dividida en subgrupos.....	159
3.3.1 LAM sólo	159
3.3.2 HMNM sólo	159
3.3.3 LAM-HMNM	159
3.4 Comparación entre grupos.....	159
3.4.1 Quistes vs no quistes	159
3.4.2 NP vs no NP	159
3.4.3 Afectación pulmonar vs sin afectación	160

4. PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR.....	160
4.1 Población con LAM	160
4.2 Población con HMNM.....	162
4.3 Población dividida en subgrupos.....	163
4.3.1 LAM sólo	163
4.3.2 HMNM sólo	163
4.3.3 LAM-HMNM	163
4.3.4 CET sólo.....	163
4.4 Comparación entre grupos.....	163
4.4.1 Quistes vs no quistes	163
4.4.2 NP vs no NP	164
4.4.3 Afectación pulmonar vs sin afectación.....	164
5. AFECTACIÓN EXTRAPULMONAR	165
5.1 Población con LAM	165
5.2 Población con HMNM.....	166
5.3 Población dividida en subgrupos.....	167
5.4 Comparación entre grupos.....	168
5.4.1 Quistes vs no quistes	168
5.4.2 NP vs no NP.....	168
5.4.3 Afectación pulmonar vs sin afectación.....	169
CONCLUSIONES.....	170
BIBLIOGRAFÍA.....	175
TABLAS	212

FIGURAS	279
---------------	-----

ABREVIATURAS	286
--------------------	-----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Diferencias entre los genes TSC1 y TSC2.....	213
Tabla 2: Criterios diagnósticos clínicos de CET	214
Tabla 3: Características radiológicas en TC de tórax de quistes y otras afectaciones.....	215
Tabla 4: Diagnóstico diferencial LAM y HPCL	216
Tabla 5: Diagnóstico diferencial LAM y BHD.....	217
Tabla 6: Diagnóstico diferencial LAM y LIP	218
Tabla 7: Diagnóstico diferencial LAM y amiloidosis.....	219
Tabla 8: Diferencias entre LAM-CET y LAM-S	220
Tabla 9: Numeración de casos en la bibliografía de HMNM asociada a CET, LAM-CET o a LAM-S	221
Tabla 10: Resumen de las características principales de la HMNM	222
Tabla 11: Escala de disnea Medical Research Council (MRC).....	223
Tabla 12: Escala de Borg modificada	223
Tabla 13: Características demográficas de la muestra total CET.....	224
Tabla 14: Características clínicas respiratorias de la muestra total CET	225
Tabla 15: Descripción radiológica y PFR en pacientes con disnea.....	226
Tabla 16: Descripción radiológica y PFR en pacientes con neumotórax	227
Tabla 17: Manifestaciones extrapulmonares en la muestra total CET	228
Tabla 18: Deterioro quístico en dos pacientes LAM-HMNM.....	229
Tabla 19: Características radiológicas de la muestra total CET	230
Tabla 20: Descripción de síntomas y alteraciones en las PFR de las 8 pacientes con LAM...	231
Tabla 21: Descripción clínica y PFR en los 13 pacientes con HMNM	232

Tabla 22: PFR en la muestra total con CET	233
Tabla 23: Pacientes con alteración en las PFR.....	235
Tabla 24: Clínica respiratoria en pacientes con quistes.....	236
Tabla 25: Manifestaciones extrapulmonares en pacientes con quistes.....	236
Tabla 26: Descripción de los síntomas y PFR en función del número de quistes en la muestra LAM.....	237
Tabla 27: PFR en pacientes con quistes.....	238
Tabla 28: Clínica respiratoria en pacientes sin quistes.....	240
Tabla 29: Manifestaciones extrapulmonares en pacientes sin quistes.....	240
Tabla 30: Características radiológicas en los pacientes sin quistes.....	241
Tabla 31: PFR en pacientes sin quistes	242
Tabla 32: Clínica respiratoria en pacientes con NP	244
Tabla 33: Manifestaciones extrapulmonares en pacientes con NP	244
Tabla 34: PFR en pacientes con NP	245
Tabla 35: Clínica respiratoria en pacientes sin NP.....	247
Tabla 36: Manifestaciones extrapulmonares en pacientes sin NP.....	247
Tabla 37: Características radiológicas en pacientes sin NP	248
Tabla 38: PFR en pacientes sin NP	249
Tabla 39: Clínica respiratoria en pacientes con LAM sólo	251
Tabla 40: PFR en pacientes con LAM sólo	252
Tabla 41: Manifestaciones extrapulmonares en pacientes con LAM sólo	254
Tabla 42: Clínica respiratoria en pacientes con HMNM sólo.....	255

Tabla 43: PFR en pacientes con HMNM sólo	256
Tabla 44: Manifestaciones extrapulmonares en pacientes con HMNM sólo.....	258
Tabla 45: Clínica respiratoria en pacientes con LAM-HMNM.....	259
Tabla 46: Características radiológicas en pacientes con LAM-HMNM	259
Tabla 47: PFR en pacientes con LAM-HMNM	260
Tabla 48: Manifestaciones extrapulmonares en pacientes con LAM-HMNM.....	262
Tabla 49: Clínica respiratoria en pacientes con CET sólo	263
Tabla 50: PFR en pacientes con CET sólo	264
Tabla 51: Manifestaciones extrapulmonares en pacientes con CET sólo	266
Tabla 52: Comparación de las características demográficas y de la clínica respiratoria entre pacientes con quistes vs sin quistes.....	267
Tabla 53: Comparación de las variables radiológicas entre pacientes con quistes vs sin quistes	268
Tabla 54: Comparación de las PFR entre pacientes con quistes vs sin quistes	269
Tabla 55: Comparación de las manifestaciones extrapulmonares entre pacientes con quistes vs sin quistes.....	270
Tabla 56: Comparación de las características demográficas y de la clínica respiratoria en pacientes con NP vs sin NP	271
Tabla 57: Comparación de las variables radiológicas entre pacientes con NP vs sin NP	272
Tabla 58: Comparación de las PFR entre pacientes con NP vs sin NP	273
Tabla 59: Comparación de las manifestaciones extrapulmonares en pacientes con NP vs sin NP	274
Tabla 60: Comparación de las características demográficas y de la clínica respiratoria entre pacientes con afectación pulmonar vs sin afectación	275

Tabla 61: Comparación de las variables radiológicas entre pacientes con afectación pulmonar vs sin afectación	276
Tabla 62: Comparación de las PFR entre pacientes con alteración pulmonar vs sin afectación.....	277
Tabla 63: Comparación de las manifestaciones extrapulmonares entre pacientes con afectación pulmonar vs sin afectación	278

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Descripción de la afectación genética en CET	280
Figura 2: Muestra poblacional del estudio actual	281
Figura 3: Distribución de la muestra CET según el género	282
Figura 4: Método diagnóstico de CET	282
Figura 5: Motivo clínico para sospechar CET	283
Figura 6: Resultados de los estudios genéticos	283
Figura 7: Paternidad o maternidad e hijos afectados.....	284
Figura 8: SpO2 de la muestra CET	284
Figura 9: Prevalencias de los subgrupos en la muestra CET	285

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La afectación respiratoria en el complejo esclerosis tuberosa (CET) puede ser debida a dos patologías principalmente, la linfangioleiomiomatosis (LAM) y/o la hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal (HMNM). La primera de ellas, con la presencia esencialmente de quistes parenquimatosos, se puede asociar al complejo en un 40% de los casos, con predominio en mujeres y diferenciándose de la forma esporádica en el carácter hereditario, un curso clínico menos agresivo y menor gravedad en cuanto a la afectación en las pruebas de función pulmonar. Es la causa más frecuente de fallecimiento en mujeres adultas con el CET con una reducción en 7 años con respecto a CET sin LAM. En cambio la segunda patología, definida por la presencia de nódulos pulmonares (NP), con una prevalencia 40-70%, posee una baja incidencia de afectación clínica o funcional significativa con un pronóstico favorable.

En algunos estudios se han diferenciado y comparado variables respiratorias entre los grupos de pacientes con LAM con los que no, un estudio con pacientes con HMNM con los que no, o algunos donde ambas coexistían, sin embargo no existen artículos donde se analicen en todos los subgrupos (LAM, HMNM, CET sin afectación pulmonar y coexistiendo ambas patologías LAM-HMNM) la clínica respiratoria, las variables radiológicas, la función respiratoria y la afectación extrapulmonar.

OBJETIVOS

Principales

- I. Calcular las prevalencias de LAM e HMNM en los pacientes con CET.
- II. Calcular la prevalencia de la población CET con exclusivamente LAM (LAM sólo), HMNM (HMNM sólo) o CET (CET sólo) y de la población con ambas patologías (LAM-HMNM).
- III. Analizar las características clínicas respiratorias, variables radiológicas torácicas y las asociadas a las pruebas de función pulmonar en pacientes LAM, HMNM, LAM sólo, HMNM sólo, CET sólo y LAM-HMNM.

Secundarios

- I. Analizar la afectación extrapulmonar en pacientes LAM, HMNM, LAM sólo, HMNM sólo, LAM-HMNM y CET sólo.
- II. Comparar las variables clínicas respiratorias, variables radiológicas torácicas, de función pulmonar y afectación extrapulmonar, entre los pacientes con quistes vs sin quistes, NP vs sin NP y por último entre pacientes con afectación pulmonar vs sin afectación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio observacional descriptivo en el que se incluyeron consecutivamente a pacientes con CET procedentes y diagnosticados en la unidad especializada de esta enfermedad en el Hospital Universitario 12 de Octubre. Los criterios de inclusión fueron mayoría de edad, ausencia de discapacidad intelectual significativa que impidieran realizar las distintas pruebas diagnósticas y firma del consentimiento informado. A todos ellos se les realizó una entrevista personal médica, prueba de imagen mediante tomografía computarizada de tórax y pruebas completas de función respiratoria.

Se utilizaron las pruebas estadísticas correspondientes para analizar las variables cualitativas y cuantitativas, considerando los resultados como estadísticamente significativos con $p < 0,05$. Las variables cualitativas se expresaron en número absoluto y porcentaje. Los datos se expresaron en mediana (rango intercuartílico (RI)) para las variables continuas dado el tamaño muestral y su distribución no normal. Las variables categóricas se compararon con el test exacto de Fisher, mientras que las variables continuas se compararon según el test de U Mann-Whitney. Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 20.0.

RESULTADOS

De los 39 pacientes iniciales se incluyeron a 22 pacientes (63,6% mujeres) CET, con una mediana de edad de 41 años. El 41% presentaban síntomas respiratorios en grado leve, el predominante fue la disnea MRC1 con una prevalencia del 36%, seguido del neumotórax con un 9%.

Se encontró alteración radiológica en la TC de tórax en un 73% de pacientes, de los cuales presentaron quistes, nódulos o ambas afecciones, el tipo predominante de alteración radiológica fue la presencia de NP. Las PFR en la población total se encontraban alteradas en un 45%, siendo la alteración en la pletismografía la más frecuente (36%). Presentaban afectación extrapulmonar asociada a CET el 100% de los pacientes, predominando la afectación en el SNC y la piel (96%).

La prevalencia de LAM fue del 36% (8 pacientes, 100% mujeres), con una mediana de edad de 41 años. En estas pacientes (tanto las que sólo presentaban quistes (LAM sólo, 3 pacientes) como las que además se acompañaban de NP (LAM-HMNM, 5 pacientes)) los síntomas respiratorios fueron observados en el 62,5%, con una mediana del número de quistes en la TC de 25. La afectación de la difusión, descrita en el 63% de la población LAM, fue la alteración funcional respiratoria predominante (perteneciendo a LAM el 83% de los pacientes con la difusión alterada) y un 25% con alteración en FEV1, ambas afectaciones en grado leve. Presentaron afectación del SNC y del riñón el 100% de las pacientes.

La prevalencia de HMNM fue del 59% (13 pacientes, 7 mujeres (54%)), con una mediana de edad de 42 años. En estos pacientes (tanto los que sólo presentaban NP (HMNM sólo, 8 pacientes, 25% mujeres) como los que además se acompañaban de quistes (LAM-HMNM 5 pacientes, 100% mujeres) los síntomas respiratorios fueron observados en el 38% (el 60% de ellos eran LAM-HMNM), la mediana del número de NP en la TC fue de 10. La afectación funcional predominante fue descrita en la pletismografía, alterada en un 46% (50% con atrapamiento aéreo y perteneciendo a HMNM el 75% de los pacientes con la pletismografía alterada). Presentaron afectación de la piel el 100% de los pacientes.

La prevalencia de los subgrupos en la población CET fue del 14% LAM sólo, 36% HMNM sólo, 23% LAM-HMNM, y 27% pacientes sin afectación pulmonar (CET sólo, 67% mujeres).

Las pacientes con sólo quistes (LAM sólo) presentaron en un 67% disnea MRC1, la mediana del número de quistes fue de 50, el 68% no padecían alteración en las PFR (que resultaron ser las dos únicas pacientes con diagnóstico de LAM durante el estudio actual) y la paciente con afectación fue la única de la población total CET que presentaba alteración en todas las PFR. El 100% presentaban afectación extrapulmonar en SNC, riñón y ninguna paciente con afectación ocular o cardíaca.

La población con sólo NP (HMNM sólo) presentó en un 13% disnea MRC1, la mediana del número de NP fue de 10, el 50% no padecieron alteración en las PFR y la mayoría de los pacientes que la presentaban, la pletismografía fue la prueba más afectada, sin predominio en ningún tipo de alteración. El 100% de los pacientes presentó alteración dermatológica y ningún paciente con afectación hepática.

Las pacientes con quistes y NP (LAM-HMNM) presentaron en un 40% disnea MRC1, la mediana del número de quistes fue de 20 y de NP 15, sólo el 20% no presentaron alteración en las PFR, predominando la afectación en la prueba de difusión (afectada el 80% de la población) pero con un grado de afectación leve (mediana del valor de DLCO del 72%). En el 100% de ellas se observó afectación extrapulmonar en SNC, piel, riñón y en ninguna paciente con LAM-HMNM se observó afectación ocular o cardíaca.

Los pacientes sin afectación pulmonar (CET sólo) presentaron en un 33% disnea MRC1 (una de las dos pacientes padecía asma persistente y obesidad), el 83% presentaron todas las PFR normales y sólo se observó en un paciente asintomático alteración en la pletismografía con atrapamiento discreto (VR 123%).

En la comparación entre la población con quistes vs población sin quistes destaca la presencia de mayor número de síntomas respiratorios, 50% en pacientes con quistes vs 29% (p 0,38), mayor número de pacientes con afectación en la difusión, 63% en pacientes con quistes vs 7% (p 0,01) y menor FEV1 en el grupo con quistes. Destaca también mayor afectación renal en pacientes con quistes 100% vs 57% (p 0,05).

En la comparación entre la población con NP vs población sin NP, no existen diferencias significativas en relación con síntomas respiratorios, en la función pulmonar se observa tendencia en cuanto al número de pacientes con alteración en la difusión en los pacientes con NP 39% vs 11% (p 0,33) y alteración en la pletismografía en población con NP 46% vs 22% (p 0,38). Existe una tendencia en el grupo de NP con mayor número de pacientes afectados de epilepsia 62% vs 33% (p 0,39).

En la comparación entre la población con afectación pulmonar vs población sin afectación, no se observa mayor afectación sintomática, no obstante el número de pacientes, con la función pulmonar normal, es mayor en pacientes sin afectación 83% vs 44% (p 0,16) con tendencia

estadística en cuanto a los valores de FEV1 y DLCO, siendo mayores en pacientes sin afectación. Se muestra también mayor número de pacientes con debut neurológico para el diagnóstico de CET en aquellos pacientes con afectación pulmonar vs sin afectación (69% vs 17% (p 0,12).

CONCLUSIONES

- I. La prevalencia de LAM en los pacientes con CET del HU12Oct fue del 36%.
- II. La prevalencia de HMNM en los pacientes con CET del HU12Oct fue del 59%.
- III. La clínica respiratoria en los pacientes con CET del HU12Oct estuvo presente en el 41%, resultando la disnea MRC1 el síntoma principal presente en el 36% de la población.
- IV. Los hallazgos radiológicos fueron quistes o NP, predominando la presencia de NP.
- V. Las PFR resultaron normales en el 55% de los pacientes, la pletismografía fue la prueba funcional más frecuentemente alterada en un 36% de la población.
- VI. Los órganos extrapulmonares más afectados en la población CET fue el SNC y la piel con un 95%.
- VII. La comparación entre los pacientes con quistes vs sin quistes destaca la presencia de mayores síntomas respiratorios, mayor alteración en las PFR y la presencia de mayor afectación renal en aquellos con quistes vs sin quistes. Entre la población con NP vs sin NP mayor afectación en las PFR y mayor presencia de epilepsia en aquellos con NP. Y entre la población con afectación pulmonar vs sin afectación se observa mayor número de pacientes con las PFR alteradas en aquellos con afectación pulmonar.

ABSTRACT

BACKGROUND

Respiratory involvement in the tuberous sclerosis complex (TSC) may be due to two main pathologies, lymphangioleiomyomatosis (LAM) and / or multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH). The first of these, with the presence of parenchymal cysts, can be associated in 40% of cases, predominantly in women and differentiating itself from the sporadic form in the hereditary character, a less aggressive clinical course and less severity in the pulmonary function tests. It is the most frequent cause of death in adult women with TSC with a 7-year reduction compared to TSC without LAM. On the other hand, MMPH, defined by the presence of pulmonary nodules (PN), with a prevalence of 40-70%, has a more equal affectation in gender, and has a low incidence of significant clinical or functional involvement in these patients with a favorable prognosis.

In some studies, respiratory variables have been differentiated and compared between the groups of patients with LAM with those who did not, a study with patients with MMPH with those who did not (or somewhere both coexisted) however there are no articles comparing the clinical findings, extrapulmonary involvement and respiratory function among patients with exclusively LAM, MMPH, CET and both LAM-HMNM pathologies coexisting.

OUTCOMES

Primary outcomes

- I. Calculate the prevalences of LAM and HMNM in patients with TSC.
- II. Calculate the prevalence of the CET population with exclusively LAM (LAM only), exclusively HMNM (HMNM only), the population with both pathologies (LAM-HMNM) and without pulmonary involvement (CET alone).
- III. Analyze the respiratory clinical characteristics, thoracic radiological variables and those associated with pulmonary function tests in LAM, HMNM, LAM only, HMNM only, LAM-HMNM and CET alone.

Secondary outcomes

- I. Analyze extrapulmonary involvement in LAM, HMNM, LAM only, HMNM only, LAM-HMNM and CET alone.
- II. Compare the respiratory clinical variables, thoracic radiological variables, lung function and extrapulmonary involvement, between patients with cysts vs no cysts, PN vs no PN and finally between patients with lung involvement vs no involvement.

MATERIALS AND METHODS

This is a descriptive observational study in which patients with TSC were consecutively included and diagnosed in the specialized unit of this disease at the University Hospital 12 de Octubre. The inclusion criteria were age of majority, absence of significant intellectual disability that prevented the carrying out of the different diagnostic tests and signing of the informed consent. All of them underwent a medical interview, an imaging test using a chest computed tomography scan and complete respiratory function tests.

The corresponding statistical tests were used to analyze the qualitative and quantitative variables, considering the results as statistically significant with $p < 0,05$. The qualitative variables were expressed in absolute number and percentage. Data were expressed as median (interquartile range (IR)) for continuous variables given the sample size and its non-normal distribution. Categorical variables were compared with the exact Fisher test, while continuous variables were compared according to the U Mann-Whitney test. The data was analyzed with the SPSS version 20.0 program.

RESULTS

Of the 39 initial patients, 22 patients (63,6% women) were included, with a median age of 41 years. 41% had mild respiratory symptoms, the predominant was dyspnea MRC1 with a prevalence of 36%, followed by pneumothorax with 9%.

Radiological abnormality was found on chest CT in 73% of patients, of whom they presented cysts, nodules or both conditions, the predominant type of radiological alteration was the

presence of PN. The respiratory function tests (RFT) in the total population were altered in 45%, with the alteration in plethysmography being the most frequent (36%). 100% of patients had extrapulmonary involvement associated with TSC, predominantly CNS and skin involvement (96%).

The prevalence of LAM was 36% (8 patients, 100% women), with a median age of 41 years. In these patients (both those who only had cysts (LAM only, 3 patients) and those who also had NP (LAM-HMNM, 5 patients)) respiratory symptoms were observed in 62,5%, with a median number of cysts on CT of 25. Diffusion involvement, described in 63% of the LAM population, was the predominant respiratory functional alteration (83% of patients with altered diffusion belonged to LAM) and 25% with alteration in FEV1, both mildly affected. 100% of the patients presented CNS and kidney involvement.

The prevalence of MMPH was 59% (13 patients, 7 women (54%)), with a median age of 42 years. In these patients (both those who only had PN (MMPH only, 8 patients, 25% women) and those who also had cysts (LAM-MMPH, 5 patients, 100% women), respiratory symptoms were observed in 38% (60% of them were LAM-MMPH), the median number of PN on CT was 10. The predominant functional involvement was described in plethysmography, altered in 46% (50% with air trapping and belonging to MMPH the 75% of the patients with altered plethysmography). 100% of the patients had skin involvement.

The prevalence of subgroups in the TSC population was 14% LAM only, 36% HMNM only, 23% LAM-HMNM, and 27% patients without lung involvement (CET only, 67% women).

Patients with cysts only (LAM only) had dyspnea MRC1 in 67%, the median number of cysts was 50, 68% had no alteration in RFT (which turned out to be the only two patients diagnosed with LAM during the study current) and the affected patient was the only one of the total TSC population that presented alteration in all the RFT. 100% had extrapulmonary involvement in the CNS, kidney, and no patient with ocular or cardiac involvement.

The population with only PN (MMPH only) had dyspnea MRC1 in 13%, the median number of PN was 10, 50% did not suffer alteration in the RFT and the majority of patients who presented it, plethysmography was the test more affected (without predominance in any type

of alteration). 100% of the patients presented dermatological alteration and no patient with liver involvement.

The patients with cysts and PN (LAM-MMPH) had dyspnea MRC1 in 40%, the median number of cysts was 20 and PN 15, only 20% did not present any alteration in the RFT, with the affection in the diffusion (80% of the population affected) but with a slight degree of affection (median DLCO of 72%). Extrapulmonary involvement in the CNS, skin, and kidney was observed in 100% of them, and no ocular or cardiac involvement was observed in any patient with LAM-MMPH.

Patients without lung involvement (TSC only) had dyspnea MRC1 in 33% (one of the two patients with dyspnea suffered from persistent asthma and obesity), 83% had all normal RFT and only an alteration in the asymptomatic patient was observed. Plethysmography with discrete entrapment (VR 123%).

In the comparison between the population with cysts vs the population without cysts, the presence of a greater number of respiratory symptoms stands out: 50% in patients with cysts vs 29% (p 0,38), a greater number of patients with involvement in diffusion, 63% in patients with cysts vs 7% (p 0,01) and lower FEV1 in the group with cysts. It also highlights greater renal involvement in patients with cysts 100% vs 57% (p 0,05).

In the comparison between the population with PN vs the population without PN, there are no significant differences in relation to respiratory symptoms, in lung function a trend is observed in terms of the number of patients with alteration in diffusion in patients with PN 39% vs 11 % (p 0,33) and alteration in plethysmography in population with PN 46% vs 22% (p 0,38). There is a trend in the PN group with the highest number of patients affected by epilepsy 62% vs 33% (p 0,39).

In the comparison between the population with lung involvement vs the population without involvement, no greater symptomatic involvement was observed, however the number of patients, with normal lung function, is greater in patients without involvement 83% vs 44% (p 0,16) with statistical trend in terms of FEV1 and DLCO values, being higher in patients without involvement. It also shows a greater number of patients with neurological debut for the

diagnosis of TSC in those patients with lung involvement vs no involvement (69% vs. 17% (p 0,12).

CONCLUSIONS

- I. The prevalence of LAM in patients with TSC of the HU12Oct was 36%.
- II. The prevalence of HMNM in patients with TSC of the HU12Oct was 59%.
- III. Respiratory symptoms in HU12Oct TSC patients were present in 41%, with dyspnea MRC1 being the main symptom present in 36% of the population.
- IV. The radiological findings were cysts or PN, with the presence of PN prevailing.
- V. PFT were normal in 55% of patients, plethysmography was the most frequently altered functional test in 36% of the population.
- VI. The extrapulmonary organs most affected in the CET population were the CNS and the skin with 95%.
- VII. The comparison between patients with cysts vs no cysts highlights the presence of greater respiratory symptoms, greater alteration in the PFT and the presence of greater renal involvement in those with cysts vs no cysts. Among the population with PN vs without PN, greater affectation in the PFT and greater presence of epilepsy in those with PN. And among the population with radiological vs unaffected lung involvement, a greater number of patients with altered PFT is observed in those with lung involvement.

INTRODUCCIÓN

1. COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA

1.1. Definición y antecedentes históricos.- El complejo esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético con herencia autosómico dominante, causado por la mutación de uno de los dos genes *tuberous sclerosis complex* (TSC); TSC1 o TSC2, caracterizado por un trastorno del desarrollo cerebral y por la predisposición al desarrollo de tumores benignos hamartomatosos en múltiples órganos; sistema nervioso central (SNC), piel, riñón, corazón, pulmón, hígado o retina, provocando así, distintos grados de disfuncionalidad¹⁻³. El origen semántico de “esclerosis tuberosa” proviene del latín: “tuber” (raíz) y del griego “escleros” (dura) haciendo alusión al aspecto de las lesiones cerebrales observadas en los exámenes post mortem de estos pacientes, que se asemejaban a las raíces duras de especies tuberculoides¹, dispone de varios sinónimos; enfermedad de Bourneville, enfermedad de Bourneville-Pringle; epiloia, pero actualmente, se prefiere el término de “CET” debido a la variabilidad en los fenotipos y a la existencia de más de un gen causante de la enfermedad³.

La primera publicación sobre la enfermedad fue en 1835 en relación con lesiones dermatológicas similares a los angiofibromas faciales, afectación dermatológica en pacientes con CET, publicado por Pierre François Olive Rayer, en un atlas ilustrado llamado “*Treatise on Skin Disease*”^{4, 5}. En 1862, se publica por primera vez la afectación en dos órganos distintos, cuando, Friedrich Daniel von Recklinghausen, presentó en la sociedad obstétrica de Berlín, los hallazgos necrológicos del corazón de un niño recién nacido con diversos tumores que protruían en la superficie, cámaras y paredes interventriculares además de lesiones esclerosas cerebrales^{5, 6}. Pero la primera descripción detallada de patología cerebral y renal de CET fue en 1880, publicada por el Dr. Désiré-Magloire Bourneville (1840-1909), médico francés que realizó los estudios de medicina y posterior especialidad en pediatría en París, dedicando gran parte de su carrera profesional a la investigación sobre la discapacidad intelectual infantil, alcanzando éxito científico reconocido cuando publicó el caso de una niña de 15 años llamada *Marie*, que falleció una tarde a las 15 horas (h), hemiparética derecha, con discapacidad intelectual y frecuentes crisis epilépticas, observando en la necropsia lesiones blanquecinas escleróticas en múltiples circunvoluciones cerebrales, tumores nodulares blanquecinos a nivel del cuerpo estriado que protruían en los ventrículos laterales cerebrales. Así mismo, también observó en las superficies renales, pequeños tumores amarillentos blanquecinos de 3 a 5 milímetros (mm), pero no asoció relación entre ambos

órganos, titulando su artículo "*Sclerose tubereuse des circonvolutions cerebrales*"^{5, 7}. Un año después, junto con otro compañero, se publican hallazgos cerebrales similares en un niño de 3 años fallecido por status epiléptico^{5, 8}.

La primera posibilidad de diagnosticar en vida a los pacientes se expuso en 1908, cuando, Heinrich Vogt, un neurólogo pediatra alemán, describió la triada clínica clásica para el diagnóstico de CET. Se debían cumplir los tres requisitos clínicos: convulsiones, retraso mental y adenoma sebáceo, pero esta obligatoriedad, conllevó al infra diagnóstico de pacientes con otras manifestaciones clínicas^{5, 9, 10}. A principios de 1910 se publica la naturaleza hereditaria de CET^{5, 11, 12} y un año después se publica el primer caso de un paciente sin retraso mental^{5, 13}. Posteriormente se observó que hasta un 6% no cumplían ninguna de las tres características de Vogt^{5, 9}.

1.2. Epidemiología. - No existen estudios recientes de prevalencia sobre CET². La prevalencia de CET se establece en aproximadamente 9 casos por cada 100.000 habitantes y una incidencia aproximada de hasta 1/por cada 5.000¹⁴-6.000-10.000¹⁵ nacidos vivos, estimándose dos millones de personas afectas en todo el mundo². Puede darse en todas las razas, grupos étnicos, sin diferencias en cuanto al género¹⁵ y puede hacerse evidente en cualquier momento de la vida, desde el nacimiento hasta la edad adulta³. Entre 7-37% de los pacientes poseen historia familiar en relación con la enfermedad^{3, 16}.

1.3. Fundamentos genéticos. - El CET es una enfermedad con un patrón de herencia autosómico dominante (afectada pues, el 50% de la descendencia) con una penetrancia alta y una expresividad muy variable, incluso en miembros de la misma familia¹⁷⁻²³. La mutación en uno de los genes TSC (presentes en más del 80% de los pacientes CET, no hallándola en el 15% (mosaicismo))²⁴, pueden heredarla de uno de los dos progenitores en aproximadamente un tercio de los pacientes, mientras que en los otros dos tercios, la mutación aparece de forma esporádica o de novo^{3, 16}, es decir no vinculadas a un pedigrí familiar y, por lo tanto, surgen en el momento inicial de la formación del cigoto^{1, 25}.

En ambas circunstancias (tanto en el caso de la mutación heredada o la producida de novo) presentaran una mutación de tipo germinal en un alelo (conservando el segundo alelo sano) de uno de los dos genes TSC (TSC1 o TSC2), siendo la mutación en TSC2 más frecuente que en TSC1 (70% versus (vs) 20%)^{23, 26}. Esta mutación germinal está presente en el óvulo o

espermatozoide de la madre o del padre y afecta a todas las células del cuerpo del paciente, detectándose en el estudio molecular de la sangre, pero a nivel celular tisular, se produce una segunda mutación (en el segundo alelo de la copia inicialmente no afectada de TSC1 o TSC2), fenómeno conocido como “doble hit” de Knudson o LOH (Loss Of Heterozygosity, pérdida de heterocigosidad)²⁷ generando en esta célula y en sus hijas, un crecimiento celular exagerado secundario a la activación de la vía mTOR, que viene determinada por el efecto sumatorio de las 2 mutaciones²⁷ y dará lugar a la aparición de tumores benignos, los conocidos como hamartomas en el CET³. Esta segunda mutación también es más frecuente en TSC2 (37%) que en TSC1 (6%)²⁸ (Figura 1).

Kirpicznik en 1910 fue el primero en describir el comportamiento hereditario del CET, publica los casos de tres individuos de distintas generaciones (incluidos dos gemelos idénticos) en una misma familia con tumores renales^{11, 29}. Berg, tres años más tarde, apoyó esta teoría^{5, 12}.

En 1987 se identificaron las bandas cromosómicas 9q34.3³⁰ correspondientes a la localización del locus para el gen TSC1 y en 1992 la 16p13.3 para el TSC2³¹ (Tabla 1). En 1993, el Consorcio Europeo clonó por primera vez al gen TSC2 (41 exones, 5.574 pares de bases) y el producto proteico (1.807 aminoácidos) se denominó Tuberina^{1, 32}. En 1997, Slegtenhorst y su equipo, estudiaron y clonaron al gen TSC1 y el producto proteico, con 1.164 aminoácidos, la denominaron Hamartina³³. Las 2 proteínas tienen una zona específica de interacción que permite que se ensamblen para formar un complejo heterodimérico^{32, 33}. Durante unos años se pensó que podrían existir otros genes implicados⁵ pero Kwiatkowski, años más tarde, demostró que no había evidencia suficiente para pensar en otros genes adicionales³⁴. En 1999, Verhoef identificó, de un total de 62 familias no emparentadas y con una mutación en el gen TSC1 o en el TSC2, a 6 de ellas con mosaicismos (aparición de errores en el ADN durante las múltiples divisiones mitóticas que tienen lugar durante el desarrollo, con lo que conlleva, a la presencia de dos o más poblaciones celulares con diferente composición genética en el mismo organismo), siendo uno de los dos padres (2-10%) de los pacientes afectados por CET, portadores de una mutación en mosaico, es decir, padres sin signos de CET²⁴, en este caso se trataría de un mosaicismo gonadal³⁵.

Finalmente, Crino en 2006 y Curatolo en 2008, señalaron que en Europa y América, el 10-30% de los pacientes con CET son debidos a mutaciones en TSC1 (en un 15-30% casos familiares y

en un 10-15% de las mutaciones de novo^{1, 25}), siendo la mutación en el TSC2 bastante más frecuente (mutaciones de novo en TSC2 de entre el 75 y el 80%^{23, 36}), con una proporción de TSC1/TSC2 de 1:4 aproximadamente^{23, 26}. No obstante, en Japón destaca una tasa elevada de mutaciones en TSC1, con una ratio TSC2/TSC1 de 1,9 en comparación con 3,7 en EEUU y Europa³⁷.

La mutación que se detecta en el estudio de ADN de células sanguíneas de los pacientes provoca la alteración de la síntesis de un 50% de la proteína. El otro 50% de la proteína está sintetizado por el otro alelo no mutado, pero, cuando en una célula ocurre una segunda mutación de este alelo, se produce una disminución aún mayor de la síntesis de Hamartina o Tuberina. Esto provocará un exceso de activación de la vía mTOR en las células hijas en las que se produjo esta segunda mutación, y dará lugar a un exceso de crecimiento celular en forma de hamartoma²³. El hallazgo de mutación genética identificable en uno de los dos genes, nunca en ambos, en pacientes con CET estará presente en aproximadamente el 85%^{2, 38, 39}. Mientras que, en alrededor del 15-20% no se identifica mutación y por tanto la enfermedad es debida a mosaicismos^{1, 25} (Tabla 1).

Las distintas mutaciones en TSC1 o en TSC2 pueden diferenciarse en truncantes y no truncantes (Tabla 1).

- Las mutaciones truncantes provocan una ausencia de la síntesis de la proteína. Ello ocurre mediante el mecanismo fisiológico de NMD (*Nonsense Mediated mRNA Decay*), cuya función es destruir el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) anómalo para evitar la producción de proteínas disfuncionantes, pero ocasionalmente una mutación puede escapar de los mecanismos fisiológicos de NMD, principalmente cuando la mutación está en los extremos de la proteína, generando así, una proteína más corta. Existen distintos tipos de mutaciones truncantes:

- I. Sin sentido (*nonsense*): el cambio de nucleótido da lugar a un codón stop que codifica una señal de parada.
- II. Splice site: que afectan a la zona en la que se produce el recorte de los intrones durante el proceso de maduración del ARNm. Ello puede desembocar en distintas mutaciones, tanto truncantes como no truncantes. Las truncantes suelen ser

consecuencia de la exposición de un codón stop prematuro, por inserciones o deleciones, provocando la disrupción del marco de lectura.

III. Grandes deleciones: en este caso no se podrá sintetizar la proteína⁴⁰.

- Las mutaciones no truncantes producen un cambio de conformación de la proteína y serán más o menos perjudiciales según qué zona funcional de la proteína afecten y/o qué cambio de aminoácidos provoque. Estas mutaciones suelen ser:

I. De cambio de sentido (*missense*): provocan la síntesis de un aminoácido distinto al original.

II. Las *indels in frame*: que consisten en pequeñas inserciones o deleciones que permiten que se pierdan o ganen uno o más aminoácidos pero pueda mantenerse el marco de lectura (*in frame*) de la proteína.

III. Ciertas mutaciones de *splice site*: que mantienen el marco de lectura y pueden dar lugar a la pérdida de un exón, la inclusión de un intrón o la inserción o deleción de aminoácidos.

IV. Grandes deleciones o duplicaciones: son raras las que varían el número de copias y ocurren aproximadamente en el 0,5% del gen *TSC1* y en el 6% del gen *TSC2*⁴⁰.

Las deleciones son mucho más frecuentes que las duplicaciones (96% vs 4%) y aproximadamente un 50% de las deleciones de *TSC2* se extienden hasta afectar contiguamente al gen de la poliquistosis renal autosómica dominante (*PKD1*)⁴¹. Las mutaciones de *TSC1* más frecuentes son pequeñas deleciones y *nonsense*, mientras que las *missense* son raras. Mutaciones *missense* y deleciones ocurren en *TSC2*, mientras que las inserciones y las mutaciones de *splice site* son más raras^{29, 42} (Tabla 1).

Sin embargo, en aproximadamente un 15% de los pacientes, el estudio en sangre de estos genes es negativo, a lo que nos referimos como NMI (no mutación identificada) que en su mayoría corresponden a mosaicismos, es decir, existe mutación pero solo en una parte de sus células, por lo que puede no detectarse²⁴.

Existen varios tipos de mosaicismo en el CET, que determinan distintas situaciones clínicas, entre ellas encontramos:

- I. Mosaicismo somático en pacientes con diagnóstico clínico definitivo de CET: estudio genético negativo, la gran mayoría son NMI. Estos pacientes tienen típicamente ausencia de nódulos subependimarios (SEN) y túberes en la resonancia magnética (RMN) craneal.
- II. Mosaicismo somático en pacientes con posible CET: presentan alguna manifestación típica de CET pero criterios clínicos insuficientes para diagnóstico definitivo. Típicamente NMI baja expresividad clínica, por ejemplo un angiomiolipoma (AML) esporádico. El ejemplo paradigmático de este tipo de mosaicismo es la linfangioleiomiomatosis (LAM) esporádica (LAM-S), este trastorno se presenta principalmente en mujeres, donde no existe mutación germinal en TSC1 o en TSC2 pero en el análisis del tejido pulmonar afecto presenta mutación en TSC2, que no se encuentra en tejido pulmonar sano, además pueden presentar AML. Por ello, hoy en día la LAM-S se llega a considerar un mosaicismo de CET.
- III. Mosaicismo gonadal: progenitor sin manifestaciones CET, estudio genético negativo y con más de un hijo afecto por la misma mutación, sucede debido a que, un grupo de óvulos o espermatozoides se encuentran afectados por la mutación en TSC1 o TSC2, y no en otros tejidos del progenitor^{3, 35}.

Las pruebas disponibles en el mercado se utilizan para analizar el ácido desoxirribonucleico (ADN) extraído de linfocitos de sangre periférica, así como el análisis del hisopo bucal. Se debe incluir la secuenciación de las regiones codificantes y regiones intrónicas de los genes, debiendo ser completada con técnicas de detección para investigar posibles deleciones parciales o completas del gen²³. El asesoramiento genético está indicado en los siguientes casos:

- I. Sospecha diagnóstica de CET sin criterios clínicos definitivos.
- II. En los padres de un individuo CET con estudio genético positivo.
- III. En otros familiares de un individuo CET con estudio genético positivo.

El asesoramiento genético variará en cada situación:

- Progenitor afectado con mutación identificada: riesgo de recurrencia del 50% sin poder predecir el grado de afectación clínica en un feto portador. Está indicado el diagnóstico prenatal convencional (estudio de la mutación en biopsia de vellosidad corial) o el diagnóstico genético preimplantacional.
- Progenitor afectado sin mutación identificada: el riesgo es incierto por la posibilidad de mosaicismo somático en el progenitor y teóricamente puede encontrarse entre el 0 y el 50%. No es posible ofrecer diagnóstico genético preimplantacional o prenatal y se han de realizar estudios de imagen prenatal.
- Progenitores no afectados y no portadores de la mutación que fue identificada en un hijo afecto: el riesgo de recurrencia por mosaicismo gonadal se considera empíricamente de un 2-3%. Está indicado el diagnóstico prenatal convencional (estudio mutacional en muestra de biopsia de vellosidad corial o amniocentesis) pero no el diagnóstico preimplantación²³.

La correlación genotipo-fenotipo en el CET es muy variable incluso en individuos de una misma familia, y ello viene determinado, en gran medida, por la ocurrencia o no de una segunda mutación en los distintos tejidos, así como del tipo de mutación¹⁷. Se puede observar la importancia de la mutación somática en el caso publicado por Humphrey donde dos gemelos monocigóticos varones con CET, con similar mutación en ambos genes (tipo delección única en el exón 29 del gen TSC2 y sin mosaicismos descritos) se les realizó seguimiento durante los 3 primeros años; siendo común en ambos la epilepsia pero con distinta afectación cerebral por túberes y repercusión clínica, uno de ellos con túberes cerebrales de mayor tamaño pero menor número, autismo y retraso mental moderado mientras que el otro, con mayor número de túberes pero de menor tamaño, presentaba coeficiente intelectual de borderline e inicialmente autismo (recuperado posteriormente a los 3 años)⁴³.

Pacientes con mutaciones de novo (o esporádicas) tienen peor pronóstico que las hereditarias y mejor pronóstico aún las debidas a mosaicismos (NMI)³⁴. Las asociadas al gen TSC2 (más frecuentes) tienen peor pronóstico que en TSC1²⁶.

El comienzo de las convulsiones es más precoz en afectados por TSC2, con mayor incidencia de espasmos infantiles, nivel cognitivo menor (excepto si existían el tipo de mutaciones

missense o deleciones small in frame en TSC2, que se asociaban a coeficientes más elevados)⁴², más túberes cerebrales y afectación renal más grave, que en aquellos con mutaciones en el gen TSC1^{5, 38, 44, 45}.

Existen varias razones por las que los pacientes con mutación en TSC2 pueden tener mayor afectación; en primer lugar, el gen TSC2 parece tener una mayor susceptibilidad para mutar y además facilitaría la aparición de segundas mutaciones. En segundo lugar, codifica la unidad catalítica del complejo que forman las proteínas Hamartina y Tuberina por lo que las mutaciones que afectan a esta subunidad determinan una importante pérdida de la función, en cambio algunas mutaciones en TSC1 pueden permitir una función residual de la unidad catalítica^{44, 46}.

1.4 Patogenia.- La vía mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) es un sistema de señalización celular involucrado en múltiples funciones fisiológicas que desarrolla un papel clave en la etiopatogenia de CET.

Está implicada en el crecimiento, la proliferación celular, la síntesis proteica, la supervivencia celular, la sinaptogénesis, la transcripción de señales celulares⁴⁷, así como también en funciones neuronales como la plasticidad sináptica, el aprendizaje y el desarrollo cortical, por lo que, se ha observado participación de este sistema en varias enfermedades neurológicas⁴⁸.

El gen TSC1 codifica la proteína Hamartina que actúa como un gen supresor tumoral e interactúa con otros genes de similar función, como el que codifica a la proteína Tuberina, que además este actúa como chaperona para la Hamartina implicados ambos en el equilibrio entre apoptosis y proliferación celular, junto con el gen serina treonina cinasa (AKT1) y el gen polo-like quinasa 1 (PLK1), reguladores de la proliferación de neurofilamentos^{48, 49}.

Ambos genes, TSC1 y TSC2, forman un complejo heterodimérico que actúa inhibiendo el crecimiento celular a través de mTOR, la proteína mTOR, que es una serina treonina cinasa, ejerce su acción mediante un ensamblaje con otras proteínas formando multicomplejos (mTOR1 y mTOR2). El mTOR1 posee la función de regular el crecimiento, proliferación y supervivencia celular y además es sensible a la Rapamicina. El mTOR2 modula la supervivencia y la motilidad celular^{25, 47}, por lo que las mutaciones en los genes TSC1 o TSC2 conducen a la

alteración del heterodímero que a su vez, supone la activación inapropiada del complejo provocando la falta de inhibición para el crecimiento celular³⁶.

Siendo las manifestaciones clínicas el resultado de la segunda mutación en el gen TSC1 o TSC2: la hiperactivación de la vía mTOR conlleva al desarrollo y crecimiento de hamartomas³, propios de CET, como los AML, angiofibromas o astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA)³⁶.

1.5 Manifestaciones clínicas.- La enfermedad puede hacerse evidente en cualquier momento de la vida, desde el nacimiento hasta la edad adulta siendo las crisis epilépticas la forma de presentación más características en el primer año de vida³. Las manifestaciones clínicas pueden variar extremadamente entre individuos³⁶, no obstante, la mayoría de los pacientes con CET presentan lesiones dermatológicas; el 90% afectación en el SNC y en el 80% en el sistema renal. La afectación neurológica, seguida de la renal son las responsables de la mortalidad^{3, 17, 50}.

Entre las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad podemos encontrarnos:

1.5.1 Sistema nervioso central.- Más del 90% presentan afectación en el SNC, las afectaciones principales son los SEN, que entre el 10-20% progresaran en crecimiento hasta alcanzar un diámetro superior al centímetro (cm) y pasaran a denominarse SEGA. Los túberes corticales, la epilepsia, discapacidad intelectual, así como alteraciones psicológicas o psiquiátricas (TAND)^{2, 17}. Los SEN, SEGA y los túberes corticales pertenecen al grupo de criterios mayores para el diagnóstico clínico de CET¹⁷ (Tabla 2).

Los SEN ocurren en el 80% de los pacientes con CET^{2, 17}, pueden estar presentes de forma individual o formar conglomerados en las paredes laterales de los ventrículos, preferentemente en las proximidades al agujero de Monro, suelen crecer muy lentamente y tienden a calcificar en los primeros años de vida, histológicamente están compuestos por estroma vascular y células de aspecto astrocitoide^{17, 50}. En un 10-20% de los casos pueden crecer hasta transformarse en un SEGA, con un riesgo disminuido a partir de los 20 años de edad³ (aunque existen casos descritos posteriores a la segunda década de vida⁵¹).

Los SEGA, presentes en un 10-20% de los pacientes, se define como SEN mayor a 1 cm en el cual se ha observado crecimiento entre dos pruebas de imagen. Su pico de incidencia se

encuentra en la etapa final de la infancia, pudiendo producir hidrocefalia (por obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR) a través del agujero de Monro) en un 10%. Histológicamente se observa proliferación de células voluminosas con distintas formas del espectro astrogial con abundante citoplasma, núcleo excéntrico, nucléolo prominente y figuras mitóticas pero sin signos de malignidad^{2, 3, 50}.

Los túberes corticales, también llamados displasias corticales, ocurren en aproximadamente en el 90%, son de tamaño variable y múltiples en número, pudiéndose ser detectados a partir de la vigesimosexta semana de gestación^{1, 17}. Se localizan de forma bilateral en el cerebro, zona cortical o subcortical³ (aunque también se han descrito en cerebelo en un 25% con mayor calificación que los cerebrales^{3, 50}) afectando preferentemente al lóbulo frontal⁵⁰. Histológicamente se caracterizan por hamartomas con proliferación desordenada de células gliales y neuronales⁵⁰. A mayor número de túberes, mayor grado de discapacidad y mayor frecuencia en el trastorno del espectro autista³.

Las otras manifestaciones clínicas neurológicas muestran frecuencias variables, pero la epilepsia, es una de las más frecuente, varía entre 60-90%, iniciándose en el primer año de vida desde espasmos infantiles a distintos tipos de crisis¹, pueden ser refractarias al tratamiento en más del 50% y si se esto se suma a edad temprana al diagnóstico, varios tipos de crisis y la presencia de espasmos infantiles, la discapacidad intelectual (presente en el 50% aproximadamente) puede verse incrementada^{2, 3, 17}. Otras alteraciones como trastornos conductuales, del espectro autista, aprendizaje en el lenguaje, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, así como trastornos psicológicos o psiquiátricos, como autoagresión, trastornos obsesivos y ansiedad, están presentes en un porcentaje elevado de pacientes, siendo variables en función de la afectación por túberes, comorbilidad con crisis epilépticas, el tipo de mutación genética y la variabilidad individual¹⁷.

1.5.2 Riñón.- El 80% cursan con afectación renal^{3, 50}, siendo los AML y los quistes las dos manifestaciones más frecuentes^{2, 52}, siendo además el órgano abdominal más afectado⁵⁰. La presencia de dos o más AML es uno de los criterios mayores para el diagnóstico clínico de CET¹⁷ (Tabla 2).

Los AML pueden estar presentes aproximadamente en el 70-90% de la población CET, la edad de aparición suele ser la adolescencia o final de la infancia y se cree que siguen creciendo

hasta la edad adulta. Son tumores benignos, compuestos por tejido vascular, células de músculo liso y células grasas. Suelen ser múltiples y bilaterales y más sintomáticos en mujeres^{1, 50}. La hemorragia es la complicación más frecuente sobretodo en tumores que superan los 4 cm de tamaño y aquellos con aneurismas intratumorales por encima de 5 mm, requiriendo embolización profiláctica¹.

Los quistes renales múltiples, es la segunda afectación renal más frecuente en el adulto y uno de los criterios menores en el diagnóstico clínico de CET (Tabla 2). Son visibles en un 35-40% de los pacientes adultos y en menos del 20% en población pediátrica^{1, 2, 17}. Suelen ser múltiples, bilaterales y en ocasiones desaparecen de forma espontánea³.

También se ha descrito carcinoma renal con frecuencia de un 2-3%².

1.5.3 Piel y boca.- Prácticamente todos los pacientes con CET presentaran afectación dermatológica, aparecen en distintos períodos de tiempo y son hallazgos casi imprescindibles para alcanzar diagnóstico clínico de CET^{3, 50} teniendo en cuenta posibles diagnósticos diferenciales en cada uno de ellos¹⁷.

Se pueden dividir en función del criterio diagnóstico que cumplan para CET (Tabla 2), el grupo de afectación que pertenece a los criterios mayores: máculas hipocrómicas o hipomelanóticas (al menos 3 o más y de tamaño igual o superior a 5 mm), angiofibromas faciales (al menos 3 o más), placa fibrosa cefálica, fibromas ungueales o tumores de Koenen (al menos 2 o más) y los parches de shagreen o chagrin. El grupo de criterios menores: lesiones dérmicas en “confeti”, puntos dentales en el esmalte (al menos 3 o más) y fibromas bucales (al menos 2 o más)³⁶.

Las máculas hipocrómicas son lesiones con bajo tono cromático, aparecen la mayoría en la infancia siendo el signo cutáneo de CET más precoz⁵³ y más frecuente. Visibles en el 97% de los pacientes CET poseen típicamente una morfología oval (en hoja de fresno o lanza) con un número de lesiones variable, así como su tamaño que pueden llegar hasta los 5 cm³, se distribuyen asimétricamente por toda la superficie corporal, especialmente en tronco y nalgas, respetando normalmente la cara y si afecta al cuero cabelludo puede provocar mechones de cabello acrómico o poliosis. En ocasiones se requiere de luz ultravioleta

(lámpara de Wood) para resaltarlas, pues el tono hipocrómico es tenue^{1-3, 53}. Se requieren un mínimo de tres para cumplir criterio diagnóstico mayor de CET³⁶.

Los angiofibromas faciales (históricamente llamado adenoma sebáceo⁹) son nódulos hamartomatosos de tejido vascular conectivo de coloración similar a la piel o algo rojizas³ que aparecen también en los primeros años de vida. Visibles en el 70% de los pacientes¹⁻³, aumentando de tamaño y número en la adolescencia provocando incluso deformación facial, normalmente la distribución es bilateral¹, con forma de mariposa (afectación malar, pliegues nasolabiales y barbilla). Si aparecen en edad adulta deben considerarse como criterio diagnóstico menor⁵³. Se requieren un mínimo de tres para cumplir criterio diagnóstico mayor de CET³⁶.

La placa fibrosa cefálica, está constituida por áreas de piel sobreelevada, de coloración similar a la piel o amarilla-marronácea, histológicamente similar a los angiofibromas. Visible en el 25% de la población CET^{3, 53}. Disponen de formas variables, así como su tamaño que pueden ir desde mm a varios cm¹ y suele estar localizada normalmente en la frente o en la región craneofacial^{2, 3, 36}. Los fibromas ungueales o tumores de Koenen (Imágenes 1 y 2) son hamartomas de tejido conectivo periungueales o subungueales, con morfología nodular y coloración rojiza³. Es el signo más tardío en aparecer⁵³, iniciándose a partir de los cinco años o en adultos. Presentes en un 20% de los pacientes, pueden sangrar y/o doler además de que su aparición puede estar inducida por un traumatismo. Son más frecuentes en pies que en manos¹ (si afectan a la base de la uña, pueden provocar surcos), su tamaño es variable y son completamente benignos⁵³. Se requieren un mínimo de dos para cumplir criterio diagnóstico mayor de CET³⁶. Algunas referencias a esta afectación ya se publicaban hace cincuenta años⁵⁴. Algunos pacientes de nuestro estudio también los presentaban, aquí se ilustran algunas imágenes:



Imágenes 1 y 2: tumores de Koenen en dedo medio de mano izquierda y primer dedo de pie izquierdo de un paciente del estudio actual.

Los parches de shagreen (chagrin o piel de zapa), son lesiones de superficie rugosa, que recuerdan a una lija o a piel de naranja, con bordes irregulares⁵³ y sobreelevados, normalmente estos parches son sin color o están pigmentados en coloración marronácea. Visibles en un 50% de los pacientes adultos, están constituidos por tejido conectivo, su tamaño es variable y están localizados en tronco, muslos o región lumbosacra^{1, 3} y, en ocasiones, pueden producir prurito o disestesia³.

Aquellos que pertenecen a los criterios menores de diagnóstico clínico de CET son los siguientes:

Las lesiones en confeti se caracterizan por ser similares a las máculas hipocrómicas pero de menor tamaño (< 5 mm) y mayor número, con afectación preferente en extremo distal de las extremidades. Su incidencia varía desde 3-28%⁵⁵ (con especial atención para el diagnóstico diferencial en la población adulta pues estas pueden aparecer en población sin CET por ejemplo debidas a exposición crónica solar) siendo sugestivas si se observan en la infancia⁵³.

Los puntos dentales en el esmalte son depresiones irregulares, como un piqueteado, distribuidas en la superficie dental, especialmente en incisivos y caninos. Presentes en el 90% de la población con CET (sólo en el 9% de la población general) siendo en estos pacientes, la exploración bucal muy importante^{1, 2} pues son un criterio menor si se observan un mínimo de tres.

Los fibromas bucales son crecimientos nodulares en las encías, principalmente en el segmento anterior de la mandíbula superior, también visibles en mucosa labial, bucal, paladar, frenillo lingual e incluso en superficie dorsal de la lengua. Visibles hasta en el 70%. Pueden causar irritación y alteración en el diente contiguo⁵⁶. Se requieren un mínimo de dos para cumplir criterio diagnóstico menor de CET.

1.5.4 Pulmón.- Las manifestaciones pulmonares en el CET se trataran de forma específica más adelante, no obstante las más frecuentes son la LAM asociada a CET (LAM-CET) (Imágenes 3 y 4) y la hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal (HMNM) (Imagen 5). La LAM es uno de los criterios mayores para el diagnóstico de CET³⁶ (Tabla 2). La LAM está definida como la presencia en el parénquima pulmonar de múltiples quistes pulmonares, en las distintas series se ha estimado una prevalencia en torno al 40-50% de la población CET^{57, 58} y en el 5-10% de los casos puede llegar a causar una significativa destrucción parenquimatosa produciendo sintomatología respiratoria discapacitante e incluso fallo respiratorio y muerte⁵⁹. Mucho más frecuente en mujeres que en varones (10-15%) con clínica y evolución, en estos últimos, más leve⁶⁰⁻⁶². Los factores para un peor pronóstico son la función pulmonar baja, presencia de insuficiencia respiratoria, disnea como síntoma inicial de la enfermedad, hallazgos histológicos patológicos avanzados, la etapa pre menopáusica⁶³ y el predominio quístico en TC⁶⁴.



Imágenes 3 y 4: dos pacientes con LAM del estudio actual.

La HMNM está definida por la aparición de nódulos pulmonares (NP) sólidos o en vidrio deslustrado (GGO) dispersos de forma bilateral. Puede ocurrir en ambos géneros con frecuencias próximas y, aunque su incidencia no está bien definida existen recientes series donde se aproxima al 40-70%^{57, 65, 66}. Normalmente cursa de forma asintomática y su evolución es favorable^{61, 67-69}. Hay algún caso publicado de diagnóstico de CET a partir de diagnóstico histológico de HMNM⁷⁰.

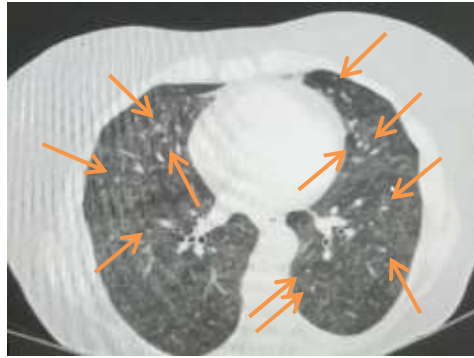


Imagen 5: un paciente con NP múltiples sugestivos de HMNM del estudio actual.

Existe un caso publicado de coriostoma en parénquima pulmonar diagnosticado mediante biopsia transbronquial (BTB) descrito como NP calcificado y por encima del cm de diámetro, no vascularizado⁷¹.

No hay ningún caso de afectación endobronquial por algún tipo de tumor hamartomatoso en población CET.

1.5.5 Corazón.- Los rabdomiomas cardíacos son hamartomas no vascularizados de fibras musculares estriadas propias del corazón. Es la manifestación clínica más prevalente en fetos o recién nacidos afectados por CET, hasta un 97% de los bebés con esta afectación padecerán CET¹ y además pertenecen al grupo de criterios mayores³⁶ (Tabla 2). Suelen estar localizados en el miocardio de los ventrículos, la mayoría suelen ser milimétricos, asintomáticos y tienden a desaparecer en la etapa postnatal pudiendo dejar secuelas como adelgazamiento de estructuras o cicatrices^{1, 72}.

1.5.6 Ojos.- Los múltiples hamartomas retinianos son considerados criterio diagnóstico mayor en CET³⁶ y los parches acrómicos en retina, aunque muy infrecuentes⁷³, criterio menor (Tabla 2).

1.5.7 Otros órganos.- Los hamartomas en otros órganos son considerados como criterio menor³⁶ (Tabla 2).

1.5.7.1 Hueso.- Lesiones escleróticas e hipertróficas en distintos huesos, cursan de forma asintomática. Hasta 2012 se consideraron como criterio menor en el diagnóstico de CET pero por su inespecificidad fueron eliminadas^{3, 59}.

1.5.7.2 Estómago.- Intestino delgado y grueso: hamartomas y poliposis (en el recto suelen ser más raros y hasta 2012 los pólipos rectales fueron considerados como criterio menor posteriormente excluidos). Observados frecuentemente, de pequeño tamaño y asintomáticos³.

1.5.7.3 Hígado.- AML múltiples hasta en el 40% de pacientes, curso benigno y no progresivo¹.

1.5.7.4 Páncreas.- Tumores neuroendocrinos⁷³⁻⁷⁵.

1.5.7.5 Mediastino.- AML muy infrecuentes⁷⁶.

1.5.7.6 Grandes vasos.- Muy infrecuentes dilataciones aneurismáticas en la aorta abdominal, torácica y arteria pulmonar⁷⁷.

1.6 Diagnóstico.- Los primeros criterios diagnósticos fueron los publicados por Vogt, quien exponía la obligatoriedad en el cumplimiento de; adenoma sebáceo, retraso mental y convulsiones para diagnosticar CET^{5, 9}, pero tras la demostración hereditaria de la enfermedad, la constatación de un paciente sin retraso mental^{5, 13} y junto con otras revisiones donde, los pacientes con CET no cumplían alguno o ninguno⁵² de los criterios de Vogt, se publica, casi veinte años más tarde (tras un consenso multidisciplinar e internacional) los criterios clínicos conocidos actualmente⁷⁸ con algunas pequeñas modificaciones (como el de añadir el diagnóstico genético) en el último consenso celebrado en 2012 y publicado en 2013³⁶.

Por lo tanto, para el diagnóstico de esta enfermedad pueden emplearse criterios clínicos, o confirmando la mutación en TSC1 o en TSC2, mediante test genético.

Los criterios clínicos (Tabla 2) que se exponen a continuación deben combinarse, pues no existe una patología patognomónica de CET. En esta combinación puede ser que el diagnóstico de CET se considere definitivo (cuando se cumplen dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores) o diagnóstico probable (si se cumple uno mayor, o dos menores)³⁶.

1.6.1 Criterios mayores.-

- I. Máculas hipocrómicas: al menos 3 o más, igual o superior a 5 mm.
- II. Angiofibromas faciales: al menos 3 o más.
- III. Placa fibrosa cefálica.
- IV. Fibromas ungueales o tumores de Koenen: al menos 2 o más.
- V. Parche de shagreen o chagrin.
- VI. Múltiples hamartomas retinianos.
- VII. Displasias o túberes corticales.
- VIII. SEN.
- IX. SEGA.
- X. Rabdomiomas cardíacos.
- XI. LAM.
- XII. AML renales: al menos dos o más.

Si los angiofibromas faciales aparecen en edad adulta debe considerarse como criterio menor³⁶.

Si la LAM y los AML están presentes en un paciente se consideran como un solo criterio mayor, debiendo presentar otro mayor o dos menores para el diagnóstico definitivo de CET³⁶.

1.6.2 Criterios menores.-

- I. Lesiones dérmicas en “confeti”.
- II. Puntos dentales: al menos 3 o más.
- III. Fibromas bucales: al menos 2 o más.
- IV. Parches acrómicos retinianos.

V. Múltiples quistes renales.

VI. Hamartomas no renales.

Los principales diagnósticos diferenciales con CET a tener en cuenta; el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) sobre todo si los angiofibromas faciales aparecen en edad adulta pues en el CET aparecen en edades más tempranas³⁶ y el síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD): por la presencia de quistes pulmonares⁷⁹, diferente a CET en el caso de angiofibromas faciales, pues la edad de aparición en el CET ocurre de forma precoz en comparación con BHD.

1.7 Tratamiento.- En cada paciente se deberá orientar el tratamiento según su afectación sistémica. El tratamiento de las manifestaciones neurológicas varía desde el tratamiento neuroquirúrgico (mediante exéresis e incluso desviación, mediante shunt, del LCR) a terapia médica inmunosupresora con inhibidores de mTOR, como el everólimus⁸⁰ que es el de elección para el control del crecimiento, con buena tolerancia y número escaso de efectos adversos⁸¹⁻⁸³.

Para la epilepsia se utilizan desde antiepilépticos, cirugías en casos de epilepsia refractaria, dietas cetogénicas y estimulación del nervio vago. El vigabatrin es un antiepiléptico de primera línea para pacientes en edad pediátrica con espasmos infantiles asociados a CET, el uso de inhibidores de mTOR para la epilepsia están en estudio^{80, 83}.

En el caso de los TAND: los programas de educación especial, tratamiento médico, socio-familiar, destacando a everólimus como fármaco que puede beneficiar a pacientes con este tipo de trastornos aunque se requieren más estudios de mayor duración⁸³.

En las manifestaciones renales que requieran tratamiento, como son el caso de los AML con riesgo de hemorragia (tamaño superior a 4 cm o con la presencia de aneurisma vascular en el AML por encima de 5 mm⁸³) se pueden tratar con embolización percutánea, y en aquellos casos que ya presenten hemorragia aguda la terapia de elección es la embolización percutánea seguida de tratamiento con corticosteroides⁸³. En aquellos casos en los que el control del tamaño y/o número sea el objetivo la terapia de elección suele ser el tratamiento médico con everolimus o sirólimus⁸⁴, varios ensayos clínicos demuestran de forma significativa la disminución en el tamaño de los AML, así como la estabilidad a largo plazo⁸⁵,

⁸⁶.

En la afectación dermatológica el tratamiento puede ser la ablación de las lesiones con láser, escisión quirúrgica y la cirugía de reconstrucción, teniendo en cuenta que en los pacientes con discapacidad mental requerirán en algunos casos anestesia general⁸³.

En la LAM, el efecto de los inhibidores de mTOR en la función pulmonar aporta estabilidad y beneficio^{87, 88} pero en ocasiones es necesario el trasplante pulmonar⁸⁹ con una tasa de supervivencia tras trasplante bilateral de 92% al primer año, 84% al tercero y 76% al quinto, siendo mayor la supervivencia en pacientes trasplantados por LAM que por otras causas⁹⁰.

Los rabdomiomas cardíacos en la mayoría de los pacientes son asintomáticos y desaparecen con la edad, siendo preciso tratamiento orientado a control de arritmias en el caso de que se produzcan. Los hamartomas retinianos o los parches suelen cursar asintomáticos⁸³.

1.8 Pronóstico.- El pronóstico de cada paciente dependerá de la severidad de los síntomas. Si están presentes afectaciones leves, generalmente, pueden realizar una vida normal con una esperanza de vida similar al resto de la población. Las causas principales de muerte, en función del rango de edad, son: lesiones cardiovasculares, estatus epiléptico y bronconeumonía entre 0-9 años; tumores cerebrales, fallo renal y estatus epiléptico entre 10-39 años; y por encima de los 40 años las causas principales son el fallo renal y la LAM⁹¹.

2. LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS. DIFERENCIAS CON LA FORMA ESPORÁDICA

2.1 Definición y antecedentes históricos.- La LAM es una enfermedad pulmonar rara que afecta principalmente a mujeres jóvenes en edad fértil. Se caracteriza por la proliferación de células musculares lisas atípicas ("células LAM") en el intersticio pulmonar, alrededor de las estructuras broncovasculares y por la destrucción del tejido en forma de quistes. Conlleva a una pérdida progresiva de la función pulmonar y en fases avanzadas, a la insuficiencia respiratoria, que, en ocasiones, puede producir el fallecimiento del paciente.

René Lutembacher, médico francés, publica en 1919, el caso de una mujer de 36 años fallecida por neumotórax bilateral espontáneo y tras el examen post-mortem, postula la teoría de que las lesiones observadas en el parénquima, consistentes en quistes generalizados y nódulos, eran metástasis de un fibrosarcoma renal⁹², casi veinte años después, desde Alemania, se

describen los hallazgos histológicos de la patología quística múltiple denominándola; cirrosis muscular pulmonar⁹³.

El primer caso publicado de LAM como patología pulmonar propia data de 1942 cuando se publica el caso de una paciente de mediana edad en Estocolmo, con disnea y sin asociación con patología sistémica previa o neoplásica conocida, calificándola como una patología pulmonar miomatosa quística difusa⁹⁴ y ya, en 1954 había un total de 13 casos publicados⁹⁵.

No es hasta 1969 cuando Bush expone la posibilidad de que, por diferencias histológicas linfáticas y asociación familiar en el CET, se traten de dos entidades distintas⁹⁶ (rechazada la diferencia linfática en 1972 cuando se publica el primer caso de una chica con CET y afectación linfática pulmonar⁹⁷) siendo la diferencia diagnóstica entre ambas, la presencia o no, de CET.

En 1973 ya se habían descrito un total de 50 mujeres (hasta la fecha conocida como leiomiomatosis pulmonar difusa o enfermedad linfangiomatosa) con diferencias clínicas entre ambas formas de LAM^{98, 99} por lo que se mantuvo la teoría de que se trataban de dos entidades distintas con multitud de similitudes¹⁰⁰.

Por lo tanto, existen dos formas clínicas de LAM: la LAM-S y la LAM-CET.

I. La LAM-S: se considera si no está presente CET¹⁰¹. El primer caso publicado en 1942 en una paciente sin antecedentes familiares o patología previa conocida, se considera el primer caso de LAM-S⁹⁴.

II. LAM-CET: es considerada cuando CET está presente¹⁰¹. En 1880 se describe por primera vez la enfermedad de CET y la primera publicación de hallazgos histológicos en el tejido pulmonar afecto fue en 1939 tras la autopsia de una paciente con 32 años¹⁰² y ya en 1973, 31 casos se asociaban a CET⁹⁸.

2.2 Epidemiología.- La tercera década de la vida, en ambas entidades, es el rango de edad más frecuente para el diagnóstico aunque también descritas en edades previas a la pubertad⁶⁶ y en pacientes añosas¹⁰³, la de mayor edad publicada ha sido con 86 años¹⁰⁴, parece empeorar con niveles elevados de estrógenos (pre menopausia, embarazo o suplementación estrogénica como tratamiento anticonceptivo)¹⁰⁵.

- I. LAM-S: aunque la incidencia y la prevalencia de la LAM-S es desconocida, se estima que la forma esporádica afecta a 1 de 400.000 mujeres adultas^{101, 106}, predominantemente a mujeres pre menopáusicas¹⁰⁶. Se conoce 1 sólo caso publicado en varón¹⁰⁷, aunque cuestionado¹⁰⁸.
- II. LAM-CET: es cinco veces más frecuente la LAM-CET que la LAM-S¹⁰⁹. Constituye la manifestación más frecuente de enfermedad pulmonar en el CET, su prevalencia se encuentra en torno al 30-40%: es decir; 3 por cada 100.000 habitantes padecen LAM-CET: existiendo al menos unas 150.000 pacientes diagnosticadas de LAM-CET en todo el mundo¹¹⁰. La edad media al diagnóstico es de 30-35 años¹¹¹, el caso conocido de LAM-CET más joven (aunque se le consideró como caso probable) fue el de un varón de 6 meses de edad, publicado por Hancock en Reino Unido (con diagnóstico (posterior a LAM) de CET) con clínica de secreciones espesas, tos y sibilancias, confirmada mediante biopsia pulmonar (no se especifica el tipo de técnica diagnóstica) con repetición de infecciones respiratorias hasta la pubertad, con buena evolución bajo tratamiento médico y supervivencia (vivo durante los 23 años de seguimiento), pero arroja dudas sobre el diagnóstico de LAM dada la evolución clínica según expone el autor en el artículo¹¹².

En los primeros estudios la prevalencia de LAM-CET se estimaba tan sólo en un 1% y décadas más tarde, Costello publica el primer estudio donde se calcula la prevalencia de LAM-CET en 78 mujeres (estudiadas de forma retrospectiva en un período de 22 años) resultando en un 26%, la mayoría sintomáticas¹¹³, el primer estudio prospectivo en mujeres CET asintomáticas respiratorias fue al año siguiente donde se alcanzó una prevalencia de la LAM-CET del 34%¹⁰³.

La prevalencia actualmente se encuentra en torno al 40-50%: 39%¹¹⁰, 42%¹¹⁴, 49%⁶⁸, 49%⁵⁸.

Los factores de riesgo para desarrollar LAM-CET no son conocidos, Cudzilo realizó un estudio de posibles factores de riesgo, como el tabaquismo o la presencia de AML renales, y exclusivamente destacó la edad como factor clínico de riesgo, específicamente por encima de los 30 años (con una Odds Ratio (OR) de 1,08)¹¹⁵,

siendo la edad media la de 35 años con un incremento del riesgo de padecer LAM del 8% por año⁵⁷.

En los varones, la LAM-CET, es menos frecuente: alrededor del 10-15%⁶⁰⁻⁶² con síntomas menos intensos. En 2011 se estimó una prevalencia del 13%¹¹⁴ y un año más tarde, Ryu estudia la afectación pulmonar tipo LAM mediante tomografía computarizada (TC) (6 TC de tórax, 12 TC abdomen y 11 TC de tórax-abdomen) en 29 varones con CET en un período de 13 años (considerándolos diagnósticos de LAM si existían más de 4 quistes característicos); describiendo LAM-CET en 11 pacientes (38%) (el 55% de ellos no disponían de esta información en el informe radiológico inicial¹¹⁶).

También existen series de casos y revisiones publicadas de LAM (LAM-S y LAM-CET) en relación con la zona geográfica de los pacientes:

- I. Reino Unido: hay dos estudios: en uno se describe la experiencia del grupo nacional obtenida en 5 años con 50 mujeres¹¹⁷ y en otro, describiendo características clínicas de 21 LAM-CET de un total de 395 pacientes con CET¹¹².
- II. España: estudio retrospectivo, multicéntrico, de 3 años de duración, donde se describen las principales características de LAM en España; demográficas, clínicas, psicológicas y radiológicas. Se analizaron 72 mujeres con una edad media de 44 años, 63 mujeres con LAM-S y 9 con LAM-CET (13%), de estas últimas, el 89% padecían AML renales frente al 32% en la LAM-S con resultado clínicamente significativo. La tos también resultó significativamente superior a favor de la LAM-S (49% frente al 11% en LAM-CET)¹¹⁸.
- III. China: describen a 120 pacientes con LAM (obtenidos por revisiones de 81 artículos nacionales) y sólo en un 2,5% se asocia CET, asumiendo el bajo diagnóstico por el probable desconocimiento de asociación entre estas dos enfermedades, según los autores¹¹⁹.
- IV. Corea: 63 mujeres con LAM el 13% (8 mujeres) asociada a CET¹²⁰.

V. Canadá: en un periodo de 5 años calcularon la prevalencia de casos de LAM-S (29 mujeres), LAM-CET (9 mujeres) o CET sólo (1004 pacientes) y en comparación con 42.000 controles describieron la morbilidad: en los 16 años de evolución la mortalidad de LAM-S fue del 13%, de CET: 28% (falleciendo 15 y 18 años de media antes que el grupo control) y del 15% en el grupo control. Sólo describiendo un caso fallecido, en ese período, en el grupo de LAM-CET¹²¹.

VI. Japón: 59 pacientes CET; 43% LAM-CET⁶⁶.

En 2015, Taveira junto con el grupo nacional del instituto de enfermedades respiratorias americana (NIH), publicaron un estudio comparativo entre 460 LAM-S y 94 LAM-CET y, mediante un estudio multivariante, se estimó que la edad al diagnóstico de la enfermedad pulmonar ($p = 0,017$) y la edad a los primeros síntomas respiratorios ($p = 0,007$), fueron inferiores en LAM-CET, así como una mayor presencia de AML renales ($p = 0,003$), en cambio los linfangioleiomiomas ($p < 0,001$) fueron más prevalentes en LAM-S, con estudio OR posterior demostró que la presencia de linfangioleiomiomas disminuyeron las probabilidades de tener LAM-CET en un 74%, y que la presencia de AML aumentaron 2,5 veces las probabilidades de tener LAM-CET¹¹¹.

2.3 Fundamentos genéticos.- Ambas formas pueden tener mutaciones en los genes TSC¹²², la LAM-CET puede tener mutación tanto en el gen TSC1, como en el gen TSC2, mientras que la LAM-S sólo se han descrito mutaciones en TSC2.

El defecto o deficiencia de la actividad de alguna de estas proteínas causa acumulación de Rheb-GTP (Ras Homolog Enriched in Brain Guanosine Triphosphate) estimulando el mecanismo del complejo mTOR: la activación de este conlleva a un incremento de la traslación, proliferación, supervivencia y disminución de autofagia, es decir inactiva la supresión de tumores¹²³.

Las células LAM presentes en los quistes de parénquima pulmonar afecto por LAM y en los tumores abdominales (AML y linfangioleiomiomas)²⁰ aparecen como resultado de la desregulación del mecanismo mTOR que es la llave reguladora de la síntesis proteica, crecimiento celular y metabolismo energético, causado por la mutación en uno de los dos genes TSC1 o TSC2^{1, 122, 124}. Las células LAM son células anómalas de músculo liso,

heterogéneas en términos de morfología celular y genética. Al microscopio son células de musculo liso con cualquier epitelio o morfología en forma de huso¹²⁵, con inmunopositividad algunas de ellas para los anticuerpos alfa-SMA (alfa-Smooth Muscle Actin) y HMB45 (Human Melanoma Black 45), poseen también receptores ER (Estrogen Receptor) y PR (Progesteron Receptor) que son importantes identificadores patológicos en el diagnóstico de LAM^{101, 126}.

Badri examinó secuencias de exones en genes TSC procedentes de células LAM micro diseccionadas y mediante un secuenciador observó que pequeñas fracciones de células LAM mostraban mutaciones en genes TSC, pero en un 20%, o incluso un 60%, las células LAM no mostraban mutaciones¹²⁷.

I. LAM-S: se produce por mutaciones somáticas y/o pérdida de heterocigosidad en el gen TSC2¹²² mientras que no hay descritas mutaciones somáticas de TSC1¹²⁸ hasta 2004 (caso que se detalla posteriormente).

No se han observado mutaciones germinales en los genes TSC por lo que la transmisión genética en esta enfermedad no se ha descrito^{111, 129, 130}.

La LAM-S puede ser considerada como el resultado de un mosaicismo somático de CET^{122, 124}.

En la LAM-S, las mutaciones en los genes TSC, se encuentran solo en lesiones neoplásicas, es decir, en lesiones pulmonares, renales o linfáticas¹²⁸ mientras que en LAM-CET la mutación puede encontrarse tanto en tejido tumoral como en tejido normal¹²².

Carsillo detectó mutaciones inactivadas en el gen TSC2 de células LAM pulmonares de cuatro pacientes LAM-S, pero no estaban presentes en linfocitos de sangre periférica o en tejido pulmonar sano¹²², dos años más tarde se confirmó la presencia de mutaciones en el gen TSC2 en tejido pulmonar explantado con LAM-S¹³¹, confirmado en más estudios¹²⁷ y posteriormente se publicó la secuenciación para identificar mutaciones somáticas de TSC1 o TSC2 en tejido pulmonar afecto en 9 mujeres con LAM-S y se confirmaron en TSC2 y en ninguna muestra en TSC1¹³⁰, no siendo descrita mutación en TSC1^{122, 132, 133} sólo existe un único caso publicado (dentro de una serie de casos en 2002¹³⁴ y posteriormente descrito como caso clínico

en 2004¹³⁵) donde una paciente con diagnóstico clínico de LAM-S a los 34 años, se obtiene, a través de la autopsia (fallecida por neumonía obstructiva y hemoptisis masiva (secundario a tumor carcinoide derecho endobronquial)) muestras de tejido pulmonar hallándose una mutación germinal nonsense del exón 9 del gen TSC1^{134, 135}.

En una paciente con LAM-S se debe realizar historia clínica personal y familiar completa, así como una exhaustiva exploración física (descartando afectación dermatológica, neurológica y oftalmológica) con el fin de descartar la posible asociación con CET, pero el estudio genético de rutina en LAM-S no es beneficioso y no debe realizarse; en cambio sí estaría indicado en pacientes con LAM-S y AML bilaterales¹⁰¹.

II. LAM-CET: además de una mutación de la línea germinal en TSC1 o TSC2 (primer golpe), la LAM-CET es consecuencia de una mutación somática (segundo golpe)¹³⁰ en TSC1 o TSC2. Las mutaciones de la línea germinal están presentes en todas las células del cuerpo, y las neoplasias y/o displasias ocurren cuando mutaciones somáticas del segundo golpe resultan en una LOH para el alelo normal¹²⁸. En la LAM-CET las mutaciones se pueden encontrar en tejido tumoral o en tejido normal¹²².

2.4 Histología pulmonar.- No se observan diferencias histológicas en las lesiones pulmonares entre LAM-S y LAM-CET^{98, 99, 105, 109, 110, 136, 137}.

La enfermedad se caracteriza por una proliferación anormal de células de musculo liso, vasos linfáticos y sanguíneos (células LAM) que evolucionan a quistes parenquimatosos pulmonares. Se tiñen con actina, miosina, desmina y el anticuerpo HMB45 (negativo en otras afecciones intersticiales no LAM)^{101, 105, 138, 139}, también dispone de receptores para estrógeno¹⁴⁰, progesterona¹⁴¹ y angiotensina¹⁴².

La primera publicación de hallazgos histológicos en el tejido pulmonar fue en 1939 tras la autopsia de una paciente CET con 32 años¹⁰². Hasta 1954 había un total de 13 casos⁹⁵, 20 en 1966¹⁴³ y ya en 1973 se habían descrito un total de 50 mujeres con la enfermedad pulmonar, hasta la fecha conocida como leiomiomatosis pulmonar difusa o enfermedad linfangiomatosa y en 31 de ellas se asociaban CET⁹⁸.

Valensi, describió, tras examinar al microscópico biopsias pulmonares del lóbulo medio e inferiores ipsilaterales obtenidas mediante toracotomía de una paciente afecta (sin especificar asociación con CET o no) con sospecha clínica y radiológica de LAM, un patrón histológico en panal con formación de microquistes forrados por debajo con un epitelio cuboidal, con paredes compuestas por células en forma de manojos de estirpe muscular de carácter embrionario y además observó proliferación de músculo liso focal a lo largo de los septos alveolares, en las paredes de bronquiolos pequeños, alrededor de vénulas, capilares y en los canales linfáticos y finalmente un patrón de proliferación en forma de espiral, concluyendo estos hallazgos con el diagnóstico histológico de LAM⁹⁸.

Capron describe al microscopio electrónico (*Siemens Elmiskope 101*) las alteraciones celulares de LAM-CET en una paciente embarazada, con un fatal pronóstico, donde se pudieron obtener muestras histológicas por biopsia abierta post-mortem. Tras fijar una muestra de tejido en glutaraldehído al 1,5% en solución salina tamponada con fosfato 0,1 M (pH 7,4), se tiñeron secciones ultrafinas con acetato de uranilo y citrato de plomo. Las células del músculo liso eran polimorfas, algunas regulares con un núcleo indentado y un citoplasma grande cargado de miofilamentos que demarcaron compartimentos donde numerosas mitocondrias y pilas de retículo endoplásmico rugoso (RER) se agrupaban. También describió gránulos de glucógeno, vesículas pinocíticas y una membrana basal fina, que definitivamente, las identificó como células musculares lisas. Pocas células contenían gránulos de lipofusina y el espacio extracelular estaba lleno de fibras de colágeno denso. Por otro lado, las secciones longitudinales mostraban una prominente red peluda que rodeaba las fibras y cerca de las membranas basales vasculares, el colágeno se asoció con depósitos densos que probablemente correspondían a depósitos de hierro extracelulares vistos por microscopía óptica¹⁰⁰.

El tipo de método para alcanzar la biopsia pulmonar puede ser diverso, y aunque en los pacientes CET con quistes pulmonares en la TC de tórax no suele llevarse a cabo pues la presencia de quistes característicos es suficiente para establecer el diagnóstico definitivo¹⁰¹, en pacientes con baja sospecha de CET, es preciso realizar una biopsia pulmonar. Los resultados histológicos diagnósticos con biopsias transbronquiales convencionales poseen rentabilidades diversas^{109, 144, 145}.

En relación con el pronóstico e histología; se asocia peor pronóstico a mayor afectación quística pulmonar¹⁴⁴. Existe un estudio donde se analiza el grado de reemplazo de tejido pulmonar normal tanto por lesiones quísticas como por infiltrados de células LAM. La cantidad de tejido involucrado por estos dos patrones patológicos puede estimarse semi-cuantitativamente mediante el LHS (puntuación histológica de LAM), que califica el grado de reemplazo. La calificación se basa en el porcentaje de tejido pulmonar involucrado: LHS-1, <25%; LHS-2, 25% a 50%; y LHS-3, > 50% de tejido pulmonar afectado, con diferencias significativas en la supervivencia y el tiempo hasta el trasplante. Para pacientes con puntajes LHS-1, 2 y 3 la supervivencia a diez años fue: cercana al 100% para LHS 1, 74% para LHS 2, y 52% para LHS 3. Además la presencia de hemosiderina en los macrófagos fueron considerados un marcador de gravedad¹⁴⁶.

2.5 Fisiopatología.- El mecanismo fisiopatológico es similar entre LAM-S y LAM-CET¹¹⁰. La LAM es una enfermedad rara, por su escasa prevalencia, dificultad de establecer un diagnóstico precoz, ausencia de un tratamiento curativo y dificultad de obtener información¹⁴⁷, que usualmente puede evolucionar fatal.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado a la LAM como un tipo de neoplasia maligna de bajo grado¹⁴⁸ pues aunque las células LAM tienen un fenotipo benigno, son capaces de hacer metástasis y circular en la sangre, linfa e invadir aloinjertos en el receptor^{110, 123, 126, 149}.

Es producida por una infiltración progresiva de los tejidos afectados, con carácter multisistémico. Esta infiltración se produce por las “células LAM” características por tinción positiva para actina, HMB45 y visualización de miofilamentos en microscopia electrónica, provocando la formación de quistes en el parénquima pulmonar^{20, 105, 129, 150, 151}.

La célula LAM es un tipo único de célula mesenquimal que expresa marcadores específicos de músculo liso. Existen dos subtipos, uno fusiforme, con apariencia morfológica miofibroblástica, y otro de células más grandes y poligonales con apariencia epitelioides (aunque en la actualidad se desconocen las diferencias funcionales de ambos subtipos¹⁴⁷).

La deficiencia o disfunción del codificado de las proteínas, Hamartina (TSC1) o Tuberina (TSC2), dan como resultado una pérdida de la regulación de las señales incluyendo la tirosina

quinasa de la superficie celular y la proteína G acoplada a los receptores, dando lugar a una activación de mTOR y la quinasa S6 (S6K) aumentando la traducción de proteínas y, en última instancia, la proliferación celular, migración e invasión tisular^{123, 128}.

El origen de la célula LAM es desconocido y controvertido, la asociación de músculo liso y melanocitos es muy inusual^{105, 125}. 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 las células LAM se encuentran en todo el territorio pulmonar sin ninguna localización predominante, existen datos clínicos y genéticos, y, sobre todo, un comportamiento en los cultivos celulares, que sugieren 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. Por otro lado, las células LAM han sido detectadas en sangre, orina y líquido quiloso, lo que podría explicar que las lesiones primarias podrían diseminarse por estas vías y propagarse o “metastatizar” a distancia, así como la posibilidad de recidiva de LAM en pacientes sometidos a trasplante pulmonar^{123, 126, 152, 153}.

En los pulmones, las células LAM, crecen a lo largo de las paredes de pequeñas vías respiratorias, bronquiolos, arterias pulmonares y venas. Inicialmente son escasas y pueden ser difíciles de identificar, pero luego forman proliferaciones nodulares que sobresalen en las vías respiratorias y ocluyen canales venosos y linfáticos causando hemosiderosis y estasis linfático¹⁵⁴. La afectación de la vía aérea produce atrapamiento aéreo, lo que finalmente se traduce en cambios quísticos del parénquima pulmonar. La formación de los quistes a nivel pulmonar también se vería favorecido por la alteración de la matriz extracelular producida por las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP)¹⁴⁷.

La formación de quistes, la destrucción e invasión de tejidos normales por las células LAM, son clave para el desarrollo de la enfermedad. La matriz extracelular alrededor de las lesiones LAM (en las de tipo huso) es anormal y está expresada de forma elevada; aumentando la actividad proteolítica y degradando el colágeno de la membrana basal celular desempeñando un papel en la degradación por tanto de la matriz del tejido conectivo y formación de quistes^{128, 155-158}.

A pesar de que algunas células se tiñen con HMB45, no todas las células LAM son positivas, con una reactividad más fuerte en las células epitelioides (localizadas en la periferia de las

lesiones). Por lo que, las células LAM son heterogéneas y con diferentes funciones dentro de la enfermedad¹⁵⁹, y al presentar ER y PR; los factores hormonales pueden desempeñar un papel importante en la patogenia de la enfermedad^{160, 161} y así justificar el posible deterioro de la LAM durante el embarazo¹⁰⁶.

A nivel analítico se encuentra el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF-D), también con carácter linfangiogénico, que se encuentra elevado a nivel sérico en pacientes LAM, especialmente elevado en aquellos con anormalidades linfáticas, por tanto, la medición de VEGF-D en el suero puede ser valioso para establecer un diagnóstico de LAM en aquellos pacientes sin evidencia de patología extrapulmonar o sospecha de CET, y para excluir pacientes con otras enfermedades quísticas pulmonares, en las que los niveles de VEGF-D son normales¹⁶².

2.6 Manifestaciones clínicas.- La LAM es una enfermedad multisistémica. Existen numerosos estudios con series de pacientes con LAM donde describen las características clínicas, algunos de ellos destacados^{58, 103, 109, 113, 115, 144, 163} por países^{66, 105, 112, 118-121} y múltiples revisiones^{105, 110, 123, 125, 128, 129, 138, 153, 164-166}.

Aunque se predice que LAM-CET es de 5 a 10 veces más común que LAM-S, estos últimos acuden más frecuentemente a centros hospitalarios y se inscriben a más registros y ensayos clínicos que las LAM-CET en más de 5 - 10: 1. Las 2 hipótesis principales para esta paradoja son que el diagnóstico de LAM-CET se da en una etapa temprana de CET o alternativamente, que la LAM-CET es una enfermedad menos agresiva que la LAM-S¹¹⁰.

En el caso de pacientes asintomáticos pueden ser diagnosticados a raíz de síntomas abdominales sospechosos de LAM abdominal (dolor en flancos, hematuria, distensión abdominal, linfedema o neuropatías)¹⁶⁷, o bien, por hallazgos compatibles en una TC de tórax²⁰.

2.6.1 Debut clínico.- Puede variar desde síntomas respiratorios o abdominales principalmente¹¹¹ e incluso algún caso excepcional por compresión vascular pélvica y necrosis linfadenopática extensa secundaria a una masa abdominal (completamente asintomática respiratoria) que acabó siendo diagnosticada de LAM^{147, 168}.

El neumotórax y la disnea de esfuerzo son los síntomas respiratorios principales en la LAM¹⁶³. El neumotórax en la LAM tiene una prevalencia del 65% y tasa de recurrencia (aproximadamente 62-76%) elevada entre el grupo de patologías pulmonares que pueden producirlo; tras la LAM y, en porcentaje descendente en pacientes adultos; fibrosis quística, histiocitosis pulmonar de células Langerhans (HPCL), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y neumonía por pneumocystis jirovecii¹⁶⁹. Y por otro lado, la disnea de esfuerzo es referida por la mayoría de los pacientes siendo en gran parte de los casos por la obstrucción al flujo aéreo y de la sustitución del parénquima pulmonar por quistes. Su establecimiento es lento y progresivo, y desde el inicio de la disnea hasta el establecimiento del diagnóstico pueden pasar entre 5 y 6 años¹⁴⁷.

I. LAM-S: el porcentaje de pacientes diagnosticados de LAM-S y asintomáticos respiratorios es del 2%¹⁶³, valor posiblemente infradiagnosticado pues es difícil determinar la prevalencia de LAM-S en pacientes asintomáticos, en cambio en CET, se conoce el grupo a estudio pudiendo estudiarlo de forma definida¹³⁹.

En la forma esporádica la disnea de esfuerzo y el neumotórax suelen ser los síntomas debutantes, con un 73% y 57% respectivamente. Tienen peor pronóstico los pacientes que inician la enfermedad con disnea de esfuerzo, pues en el caso de los pacientes con neumotórax las pruebas de imagen radiológicas permiten un diagnóstico más precoz¹⁷⁰.

Otras patologías debutantes pueden ser los AML renales hasta en un 32%^{163, 166, 171-173} y el quilotórax unilateral hasta en un 14%^{165, 174}.

LAM-CET: el porcentaje de pacientes diagnosticados de LAM-CET y asintomáticos respiratorios es del 19%. En los pacientes en los que el diagnóstico no se realiza por TC de tórax durante el manejo de CET, los síntomas respiratorios pueden ser los iniciales hasta en el 50%¹⁷⁵, siendo el neumotórax espontáneo (29%), la disnea (15%) los dos principales respiratorios y los AML (12%) los abdominales en el debut de la enfermedad¹⁶³.

En los casos en los que el síntoma inicial sea el de disnea de esfuerzo suele tener un curso clínico y pronóstico similar a LAM-S¹¹⁵. Casos excepcionales de masas uterinas

en casos de CET asintomáticos respiratorios, que tras TC de tórax para ampliación de estudio, es diagnosticada de LAM-CET¹⁷⁶.

2.6.2 Síntomas respiratorios.- La clínica respiratoria puede iniciarse de forma insidiosa o suceder de forma abrupta¹⁷⁷. La prevalencia de LAM en pacientes con neumotórax espontáneo entre la población joven y no fumadora está alrededor del 5%¹⁷², siendo recomendable desde el primer episodio para el tratamiento, dadas las recurrencias, la pleurodesis química o mecánica, evitando la pleurodesis con talco o la pleurectomía en posibles pacientes candidatos a trasplante pulmonar¹⁵⁴.

El riesgo para desarrollar enfermedades infecciosas no es más elevado por padecer LAM-S o LAM-CET, pues, en pacientes sin tratamiento inmunosupresor añadido, no se ha observado déficit en la inmunidad celular¹¹⁹ y a excepción de los cambios parenquimatosos posibles secundarios por la enfermedad y el consecuente riesgo de colonización, no se han descrito mayor incidencia en enfermedades infecciosas, como, por ejemplo, el riesgo de padecer tuberculosis pulmonar¹⁷⁸.

Aunque en algún estudio la clínica respiratoria fue similar entre LAM-S y LAM-CET¹³⁶ actualmente se pueden diferenciar algunos detalles:

I. LAM-S: es más sintomática y agresiva que la LAM-CET¹¹⁰. Las principales manifestaciones de la LAM-S son respiratorias¹⁰⁵, las manifestaciones extrapulmonares causan síntomas con mucha menos frecuencia¹⁷⁹.

Otros síntomas como la tos y la expectoración son más frecuentes en LAM-S con frecuencias variables en torno 20-59% (media frecuencia en estos síntomas 33%) sin diferencias estadísticas entre ambas formas de LAM¹⁶³. Taveira por ejemplo encontró tos entre los síntomas respiratorios en un 4% de los 40 pacientes con LAM-S y ninguno en LAM-CET¹¹¹ y Antón en un 49% de las 63 LAM-S y en un 11% de las 9 pacientes LAM-CET) (p 0,032)¹¹⁸.

El neumotórax, presente en el 57%, muestra tendencia a repetirse^{128, 163, 180} y en los pacientes con quistes de gran tamaño son más proclives a padecerlo¹⁸¹.

Quilotórax, derrame pleural (DP) y hemoptisis son más frecuentes en LAM-S que en LAM-CET^{110, 171, 182}.

II. LAM-CET: es menos agresiva que la esporádica¹¹⁰. Pueden debutar con síntomas respiratorios hasta en el 50%¹⁷⁵ y tener un curso clínico similar a pacientes LAM-S¹¹⁵ incluso en algunas pacientes jóvenes con LAM-CET pueden empeorar rápidamente con la edad y ejecutar un curso similar a la LAM-S¹¹¹.

LAM es la segunda causa más común de muerte en CET y la causa más común de muerte en mujeres adultas con CET¹⁸³.

Los síntomas típicos en pacientes con afectación quística moderada en el pulmón incluyen disnea progresiva durante el esfuerzo y neumotórax recurrente¹¹⁰ menos frecuente el DP, quilotórax o la hemoptisis¹⁵³ (pudiendo ser debida esta última a edema pulmonar neurogénico y a la obstrucción venosa por células LAM)¹⁸⁴.

La tos es menos frecuente que en LAM-S hasta en un 11%¹¹⁸. Aún más infrecuente es la quiloptisis, donde se produce expectoración de material quiloso, en forma de molde bronquial de color blanquecino (incluso moldes de 1,2 cm de diámetro longitudinal), originado por la obstrucción/sobrecirculación de vasos peribronquiales linfáticos que producen herniación de material linfático pulmonar a través de la mucosa bronquial¹⁸⁵.

Así también de forma infrecuente, se han descrito aneurismas en la arteria pulmonar⁷⁷.

2.6.3 Afectación extrapulmonar en pacientes LAM.- Las manifestaciones extrapulmonares más frecuentes consisten en AML, linfadenopatías, linfangioleiomiomas y colecciones abdominales quillosas¹⁴⁷.

2.6.3.1 Afectación del sistema renal.- Puede ser diversa, cuando está presente, varía desde la formación de quistes a tumores sólidos, siendo los más frecuentes los AML^{110, 179} sin diferencia en cuanto al género¹⁵³ con muy bajo riesgo para malignizar¹²⁸.

Se han descrito AML en otros órganos distintos al riñón; hígado, páncreas y retroperitoneo^{117, 179, 186, 187} y de forma excepcional, por ejemplo, en el útero, donde se ha publicado el primer caso en 2012, de un AML en una paciente CET¹⁸⁸.

Los AML son tumores benignos compuestos por grasa, músculo liso, células LAM y estructuras vasculares dismórficas^{153, 176}. Suelen ser asintomáticos en el momento de la presentación, siendo la hemorragia el punto crítico de esta afección, secundaria a la ruptura vascular arterial aneurismática dentro del AML. El tamaño mayor a 4 cm y/o la presencia de aneurisma mayor a 5 mm son los factores de riesgo para la complicación hemorrágica^{189, 190}. Otros síntomas frecuentes asociados al AML, son el dolor abdominal difuso, masa pélvica, polaquiuria¹⁸⁸, hidronefrosis, hematuria y pérdida de función renal¹²⁸.

Comparando los dos tipos de LAM no se observaron diferencias en cuanto a la edad de aparición¹⁷¹ y no se ha identificado relación en cuanto al número o tamaño de AML con el grado de afectación pulmonar¹⁵³ pero sí algunas diferencias:

- I. LAM-S: los AML suelen afectar sólo al riñón¹²⁸. La prevalencia de AML es menos frecuente, en torno al 32%^{163, 171} frecuentemente unilaterales, únicos y de menor tamaño que en LAM-CET por consiguiente menor riesgo de hemorragia y embolización, siendo necesaria en un 2% y la nefrectomía, como tratamiento curativo, en el 7%¹⁷¹.
- II. LAM-CET: también se observan AML hepáticos o esplénicos¹²⁸. En la LAM-CET la prevalencia de AML es del 93%^{163, 171} siendo la manifestación renal más frecuente¹¹⁰, suelen ser múltiples, de mayor tamaño que en LAM-S y bilaterales. Poseen mayor riesgo de hemorragia y por tanto de intervención terapéutica que en la LAM-S, la embolización se realiza en un 9% y la nefrectomía como tratamiento curativo en un 25%¹⁷¹. Y son más frecuentes en pacientes que padecen LAM-CET que si sólo sufren CET; 88% vs 62%; estadísticamente significativo^{58, 111}.

2.6.3.2 Afectación del sistema nervioso central.- Sólo presente en la forma de LAM-CET^{153, 163, 182}. DiMarco clasifica la afectación neurológica en pacientes CET o en LAM-CET

en su población a estudio y concluye que, en el grupo de LAM-CET (con algo menos de frecuencia que si está presente CET sin afectación pulmonar); 88% túberes, 86% alteraciones del sueño, 78% SEN, 54% epilepsia, 47% discapacidad intelectual y en un 22% SEGA⁵⁸.

2.6.3.3 Afectación de la piel.- Sólo presente en la forma de LAM-CET, así como los síntomas oculares^{153, 163, 182}. En la mayoría de los pacientes con LAM-CET se observa afectación dermatológica (en mayor proporción que si sólo padecen CET, sin diferencias estadísticamente significativas) como los angiofibromas faciales, en el 100%, fibromas ungueales en el 95% y máculas hipocrómicas en el 93%⁵⁸.

2.6.3.4 Afectación del hígado.-

I. LAM-S: AML hepáticos en un 2%¹⁷¹.

II. LAM-CET: AML hepáticos en un 33%¹⁷¹, siendo más frecuentes (estadísticamente significativo) en LAM-CET que sin la afectación pulmonar, 54% vs 17% respectivamente⁵⁸.

2.6.3.5 Otros órganos abdominales.- El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos abdominales (la mayoría asintomáticos) suele afectar al territorio retroperitoneal, retrocrurol o pélvico. Se diagnostica mediante TC en casi un tercio de pacientes¹⁷⁹. 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 piernas y alteraciones urinarias. Normalmente, estas manifestaciones empeoran durante el día, lo que se ha relacionado con el acúmulo de líquido linfático en zonas inferiores del cuerpo por la bipedestación¹⁴⁷.

I. LAM-S: linfangioleiomiomas 29-38%, ascitis 10%^{163, 171}.

II. LAM-CET: linfangioleiomiomas presentes en torno al 9-12% y ascitis 6%^{163, 171}. La presencia de linfangioleiomiomas disminuyen las probabilidades de tener LAM-CET en un 74%¹¹¹.

2.6.3.6 Afectación pleural o linfática.- En una revisión sistemática de LAM y DP; LAM-S (178 pacientes), CET (7 pacientes) y LAM-CET (14 pacientes) a lo largo de 55 años de publicaciones, se concluye que la mayoría de los DP eran unilaterales derechos y compatibles con quilotórax en el 98%¹⁹¹.

El quilotórax presenta una incidencia que varía entre el 7 y el 31%. Clínicamente se presenta como disnea progresiva acompañada de dolor torácico y tos no productiva. Se produce por varios mecanismos, el más importante es la obstrucción o rotura del conducto torácico, también por fuga desde los vasos linfáticos pleurales o por flujo transdiafragmático de una ascitis quillosa. Su manejo es difícil pues suelen recaer si el tratamiento ha consistido sólo en el drenaje endotorácico¹²³. Además, produce un déficit nutricional y un cierto grado de inmunosupresión, por lo que es necesario monitorizar el peso del paciente, hemograma, electrolitos, prealbúmina, albúmina sérica y proteínas totales¹⁹².

Las medidas encaminadas a disminuir la producción de quilo consisten en el uso de ácidos grasos de cadena ligera en la dieta o el tratamiento con octreótido. Sin embargo, la recidiva es la norma, por lo que el tratamiento deberá consistir en una pleurodesis, o una pleurectomía, dejando para los casos más graves la ligadura del conducto torácico¹⁴⁷.

La ascitis quillosa está presente en un 10% de los pacientes y acontece en estadios avanzados de la enfermedad¹⁴⁷.

I. LAM-S: dilatación conducto torácico 4%¹⁷¹, quilotórax 5-24%^{163, 171, 174}.

II. LAM-CET: no se han descrito casos de dilatación del conducto torácico¹⁷¹.

Los quilotórax se han descrito en un 5-14%^{163, 171, 174}.

2.6.3.7 Afectación ósea.- El número de lesiones óseas escleróticas es superior en LAM-CET que en la forma esporádica¹⁷¹.

2.6.4 Formas extratorácicas de LAM.- Existe afectación de la propia LAM en distintos órganos, su prevalencia varía entre el 24-77%^{180, 187}. Morfológicamente, la LAM en pulmón está caracterizada por lesiones quísticas de paredes delgadas de espacios aéreos con

proliferación aleatoria de células LAM, mientras que la LAM fuera del pulmón tiende a manifestarse por trabéculas más localizadas, infiltrando en forma de hoja o anidado, con crecimiento fascicular corto de células LAM alrededor de las hendiduras de espacios linfovascuales¹⁷⁶. Se han descrito casos diagnósticos histológicos de LAM extrapulmonar en retroperitoneo y en ganglios linfáticos mediastínicos principalmente¹⁹³. El LAM uterino también está descrito, existiendo 26 casos publicados, el último en una paciente con CET¹⁷⁶ prestando atención a esta afectación pues aunque es bajo existe riesgo de malignización¹⁹⁴.

2.6.5 Exploración física torácica en la LAM.- Es habitualmente inespecífica. A la auscultación pulmonar; sibilancias o roncus en menos del 15% de los pacientes, crepitantes entre el 15-22%^{118, 129} pudiendo también encontrar disminución del murmullo vesicular por destrucción parenquimatosa o silencio auscultatorio ante DP²⁰.

Otro signo físico en relación con algunas patologías pulmonares es el de las acropaquias, suelen ser infrecuentes²⁰, en el registro español se encontraron en 2 de 72 pacientes LAM (3%)¹¹⁸ con otras prevalencias en otros estudios; 4%¹⁴⁴ o la mayor publicada del 13%¹⁹⁵.

I. LAM-S: crepitantes en la exploración física en un 25% no estadísticamente significativo con respecto a LAM-CET ($p\ 0,085$)¹¹⁸.

II. LAM-CET: ningún crepitante en las 9 pacientes exploradas con LAM-CET¹¹⁸.

2.7 Diagnóstico.- Según la guía europea publicada en 2010 sobre el diagnóstico y manejo de pacientes con LAM (LAM-S o LAM-CET) y la guía americana/japonesa, se recomienda TC de tórax como prueba diagnóstica básica^{101, 196}. El diagnóstico de LAM debe establecerse tras haber descartado otras patologías quísticas pulmonares, sobretodo en pacientes tanto con probable o posible LAM¹⁰¹.

El diagnóstico de LAM puede realizarse por la presencia en TC de tórax de quistes múltiples de pared fina, distribuidos de forma difusa y rodeados de parénquima pulmonar normal y además una muestra histológica compatible, pero alternativamente la presencia de características típicas en TC junto con: AML, DP, linfangioleiomiomas o CET son suficientes para establecer el diagnóstico de LAM. En cambio, la presencia de alteraciones típicas en TC pero la ausencia de hallazgos extrapulmonares; no permiten alcanzar diagnóstico de LAM¹⁵³.

La última guía europea se enfoca al diagnóstico en mujeres, pues en hombres es excepcional la LAM-S e infrecuente la LAM-CET, requiriendo para el diagnóstico en hombres una TC torácica con características compatibles y además biopsia pulmonar con confirmación histológica¹⁰¹.

2.7.1 Clasificación del diagnóstico de LAM.-

2.7.1.1 Diagnóstico LAM definitivo.-

- I. TC de tórax característica (más de 10 quistes en parénquima pulmonar ya definidos y sin afectación intersticial a excepción de HMNM) o compatible (cuando existen más de 2 quistes pero menos de 10) y biopsia pulmonar con criterios de LAM.
- II. TC de tórax característica y cualquiera de los siguientes; AML renal, linfangioleiomiomas, DP quiloso torácico u abdominal, nódulos linfáticos LAM con estudio histológico y/o diagnóstico probable o definitivo de CET.

2.7.1.2 Diagnóstico LAM probable.-

- I. TC de tórax característica y clínica compatible (neumotórax (especialmente múltiple y/o bilateral) o función pulmonar alterada característica de LAM).
- II. TC de tórax compatible y una de las siguientes patologías: AML renal, DP quiloso en tórax o abdomen.

2.7.1.3 Diagnóstico LAM posible.-

- I. TC de tórax característica.
- II. TC de tórax compatible.

2.7.2 Métodos diagnósticos radiológicos.- La TC de tórax es la prueba de imagen torácica fundamental para el diagnóstico, además de la evaluación actualizada y seguimiento de pacientes con LAM. Debe ser realizado con 1 mm de colimación y con intervalos de 1 cm.

En CET se debería realizar TC de tórax, de baja radiación¹¹⁵ a las mujeres a partir de los 18 años y si es negativo para quistes, repetirlo entre los 30-40 años de edad y si continúa siendo normal, repetir si aparición de síntomas respiratorios. En varones sólo si presentaran síntomas¹⁰¹.

En pacientes con AML renal unilateral (presente en el 40% de pacientes con LAM-S y en el 80% de LAM-CET), asintomáticos respiratorios y sin sospecha de CET, la TC de tórax podría realizarse. En pacientes con AML renal/es bilateral/es se debe descartar CET y está recomendado la realización de TC de tórax para descartar LAM-CET¹⁰¹. En algún estudio señalan al VEGF-D como marcador analítico que pueda ayudar a planificar el momento de realización de la TC torácica de alta resolución en mujeres con CET¹¹⁰.

Los quistes en el parénquima pulmonar son las lesiones características en la LAM y están presentes en la práctica totalidad de los pacientes¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ (existe un estudio donde la LAM fue diagnosticada en un 7% de los pacientes mediante biopsia y sin quistes en TC de tórax¹¹⁸). Sus características son las siguientes:

- I. Apariencia o morfología: normalmente redondeada⁵⁷.
- II. Número: variable, desde un par a numerosos, habitualmente por encima de 10¹⁹⁷.
En un subanálisis, Cudzilo en 2013, evaluó las TC con 2 o más quistes obteniendo un 52% de LAM¹¹⁵, otros estudios por encima de 3¹⁹⁸ o 4¹¹⁵.
- III. Tamaño: varía entre 2 a 5 mm¹⁹⁹, frecuentemente visibles hasta 2 cm. Ocasionalmente se han publicado casos de gran tamaño²⁰⁰ hasta 60 mm²⁰¹. Tamaños superiores a 5 mm asocian una mayor probabilidad de neumotórax¹⁸¹. A mayor tamaño de los quistes mayor gravedad de LAM²⁰².
- IV. Contenido: aéreo¹⁰¹.
- V. Contorno: definido por una pared muy fina, normalmente 2 mm^{199, 203}, apenas perceptible, pero han sido descritos casos hasta con 4 mm grosor²⁰¹.
- VI. Entorno: parénquima pulmonar normal, con la excepción de pequeños nódulos compatibles con HMNM en pacientes CET¹⁷¹.

La TC abdominal es utilizada para diagnosticar AML, linfangioleiomiomas o linfadenopatías, así como para planear el manejo y seguimiento. En más del 66% de los casos con LAM tienen alteración en TC abdominal, es más sensible que la ecografía abdominal para detectar AML por debajo del cm. El abdomen debe ser escaneado contiguamente con colimación por debajo o igual a 3 mm, antes y después de introducir el contraste intravenoso (CIV), y cuando este está contraindicado (normalmente por alergia o por fallo en la función renal¹⁷¹) la resonancia abdominal, con técnicas de supresión grasa, puede ser la técnica adecuada. En todos los pacientes con LAM se debe realizar TC abdomino-pélvico en el momento del diagnóstico, aún asintomáticos, para descartar AML u otras alteraciones abdominales, en pacientes con síntomas abdominales debe realizarse para también evaluar la existencia de linfadenopatías y linfangioleiomiomas. La TC cerebral es útil en el estudio de pacientes con LAM-CET y también en pacientes con LAM-S para el screening de meningioma¹⁰¹.

2.7.3 Métodos diagnósticos para obtención de material histológico.- En casos en los que el diagnóstico no sea posible por métodos no invasivos, es decir, por criterios clínicos y TC de tórax, es necesaria la realización de biopsia del tejido pulmonar; mediante BTB o biopsia quirúrgica pulmonar (videotoracoscopia)¹²³, siendo esta última la técnica gold estándar para el diagnóstico de LAM pulmonar¹⁴⁵.

Aunque no se han publicado complicaciones tras la toma de BTB, hay que valorar cada caso de forma cuidadosa^{109, 145, 204}.

- I. La BTB es, en ocasiones, diagnóstica como técnica única¹³⁶ aunque en combinación con técnicas inmunohistoquímicas puede alcanzar diagnóstico en el 40-70% de los casos^{118, 120, 144, 145, 205}.
- II. La criobiopsia transbronquial es una técnica publicada hace más de una década²⁰⁶ y descrita por primera vez a través de un poster en el congreso europeo de patología respiratoria por el mismo autor cinco años antes²⁰⁷, utilizada para el diagnóstico de patología intersticial²⁰⁸. Existen dos publicaciones sobre el diagnóstico en la LAM, la primera publicación se trata de un caso de LAM-S sin complicaciones asociadas a la técnica, utilizando la crisonda gruesa; 2,4 mm²⁰⁹, la segunda publicación, en 2020, que se realiza en dos pacientes; una paciente con LAM-S y otra paciente con LAM-CET, en ninguna se describen complicaciones significativas (en este artículo no

describen el tamaño de la criosonda)²¹⁰. También se ha publicado diagnóstico mediante esta técnica en otras patologías quísticas como la Histiocitosis X, mediante criosonda fina 1,9 mm y como complicación, sangrado moderado, sin neumotórax²¹¹.

III. La biopsia o estudio citológico de adenopatías mediastínicas compatibles con LAM mediante ultrasonografía endobronquial (EBUS) lineal no se han descrito.

Las dos lesiones características son los quistes y las células LAM, se pueden encontrar juntos en un porcentaje variable de casos, al inicio de la enfermedad los resultados positivos pueden ser discretos¹⁰¹.

2.7.4 Diagnóstico diferencial.- Es importante diferenciarla de otras patologías quísticas pulmonares²¹². Las características radiológicas de las distintas patologías parenquimatosas que deben diferenciarse de los quistes se describen en la Tabla 3^{213, 214}.

Las cuatro enfermedades más frecuentes con las que hay que realizar diagnóstico diferencial con LAM son:

I. La HPCL (Tabla 4) (donde pueden existir quistes y NP)^{61, 177, 212, 214, 215} es importante conocer que se trata de una enfermedad con mutación genética (en el gen BRAF (*sarcoma murino viral* B1 homólogo)) no heredable. Las células poseen actividad frente a S100 y a células de Langerhans CD1a, afectando con la misma incidencia a mujeres y a hombres. Se asocia con diabetes insípida, lesiones dermatológicas y lesiones osteolíticas, así como a neumotórax.

Su factor de riesgo mayor es el tabaquismo (> 90% de los adultos con HPCL son fumadores) siendo el abandono el mejor tratamiento en muchos casos (pues además el consumo puede provocar distintas formas de afectación quística pulmonar simulando LAM^{216, 217}). Si la enfermedad desaparece tras el abandono tabáquico estaría el diagnóstico confirmado, pero si progresa tras abandono debe valorarse la realización de un lavado broncoalveolar (LBA) y la presencia de células CD1a > 5% en el lavado confirmaría el diagnóstico. Si es < 5% la toma de biopsia estaría justificada, preferiblemente biopsia quirúrgica (la rentabilidad diagnóstica mediante BTB es del 30-50%) y si no es concluyente se recomienda seguimiento radiológico estrecho.

El tratamiento para esta enfermedad es el abandono tabáquico, cladribine o inhibidores de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK).

- II. El síndrome BHD (nombre del síndrome en relación con los tres autores que lo describen por primera vez²¹⁸) posee características radiológicas diferentes con respecto a LAM (Tabla 5^{61, 177, 212, 214, 215}). Es una enfermedad genética autosómica dominante²¹⁹, por lo tanto heredable, con mutación en el gen de la Foliculina (FLCN), situado en el cromosoma 17^{220, 221}. Es una enfermedad multisistémica, con afectación pulmonar sólo en forma de quistes, que puede afectar por igual a hombres y mujeres, aunque la edad al diagnóstico varía en función de la clínica sugerente o por sospecha familiar, hay un caso publicado de una paciente que se alcanzó el diagnóstico a los 82 años, sin neumotórax previos, sí con lesiones dermatológicas faciales típicas (biopsia de estas negativa para la enfermedad) y con mutación genética en estudio sanguíneo²²².

Presentan principalmente afectación dermatológica (fibrofoliculomas), tumores renales y afectación quística pulmonar. En más del 80% de los pacientes la TC torácica presenta múltiples quistes pulmonares con el resto del parénquima normal, estos se asocian a neumotórax espontáneo²²³⁻²²⁵ y la histología es habitualmente indistinguible a la del enfisema pulmonar²²⁰.

Los pacientes con manifestaciones pulmonares pueden también padecer afectación dermatológica y/o lesiones renales²²⁶ junto con historia familiar; por lo que, según este perfil clínico (quistes en pulmón, afectación en piel y AML) también habría que descartar LAM-CET siendo una evaluación dermatológica y renal exhaustiva a paciente y a familiares además de estudio genético apropiado.

Escalon publica un algoritmo radiológico diagnóstico donde estudia a 17 pacientes con LAM y 17 pacientes con BHD donde concluye que se puede alcanzar diagnóstico desde los hallazgos radiológicos entre LAM y BHD. Los quistes con predominio basal son significativamente más propensos en el síndrome de BHD (100% de pacientes) que en pacientes con LAM (6-12%) que tenían más probabilidades de tener quistes difusos⁷⁹, también descrito el predominio previamente¹⁹⁷. También en BHD, las

probabilidades de tener quistes paramediastinales elípticos es significativamente superior (88-94%) frente a pacientes con LAM (6-12%)⁷⁹.

No existe tratamiento curativo disponible²¹⁴.

III. Neumonía intersticial linfocítica (LIP). Pueden existir quistes y opacidades en GGO^{61, 177, 212, 214, 215} (Tabla 6). Se define como un proceso linfoproliferativo benigno, no genético o hereditario, con afectación superior en mujeres y que se puede observar asociada a patología autoinmune, como el síndrome de Sjögren o a la inmunodeficiencia adquirida: síndrome de Castleman. Puede cursar con artralgias, rash cutáneo, síntomas ojo seco y síntomas Raynaud²¹².

IV. La amiloidosis (A)¹⁷⁷ (Tabla 7)^{214, 227} puede presentar quistes y NP, el subtipo que puede afectar a parénquima pulmonar es la amiloidosis difusa alveolar septal²²⁷.

V. Otras enfermedades son: el síndrome de Sjögren, bronquiolitis folicular, neumonía intersticial no específica y linfoma de tejido linfocítico asociado a la mucosa¹⁷⁷.

En relación con el tabaquismo y además de la HPCL, hay otras enfermedades que pueden cursar con afectación quística como la neumonía intersticial descamativa (NID) o la bronquiolitis respiratoria²¹⁵.

Entre la patología tumoral; adenocarcinoma pulmonar, metástasis pulmonares de sarcoma (uterino, leiomiomasarcoma¹⁴⁷), meningioma, carcinoma urotelial, blastoma pleuropulmonar^{177, 215} o metástasis de carcinoma colorrectal²²⁸.

Entre las congénitas con posible afectación pulmonar quística/bullosa: neurofibromatosis, síndrome Ehlers-Danlos, síndrome de Proteus, displasia broncopulmonar, malformación congénita de la vía aérea²¹⁵.

Existen infecciones con afectación al tejido pulmonar que asemejan la morfología típica del LAM; neumonía estafilocócica, pneumocystis jirovecii, papilomatosis recurrente respiratoria, coccidioidomicosis y paragonimiasis²¹⁵.

Otras como la neumonía lipoidea o del comedor de fuego, neumonía por hipersensibilidad, enfermedad por depósito de cadenas ligeras, quistes post-traumáticos o el síndrome hiper IgE²¹⁵.

Casos excepcionales que simulan LAM y finalmente son diagnosticados de otra patología existen, el caso curioso de un varón que en principio se sospechaba LAM, con afectación quística difusa, bola fúngica y hemoptisis que tras lobectomía superior por la afectación fúngica, fue diagnosticado de traqueobroncomegalia idiopática o síndrome de Mounier-Kühn²²⁹.

También, aunque infrecuente, la LAM puede coexistir con otras patologías parenquimatosas como en caso de la sarcoidosis (en ambos casos el tipo de LAM fue asociada a CET)^{230, 231}.

Dada la enorme variabilidad de diagnóstico en la patología quística, en la guía americana/japonesa sobre el diagnóstico y tratamiento de LAM, publicada en 2016, recomiendan la utilización de VEGF-D en suero ante pacientes con sospecha radiológica de LAM sin manifestaciones extrapulmonares o clínicas que permitan realizar el diagnóstico de certeza y sobre todo antes de realizar biopsia pulmonar¹⁹⁶. Los niveles en suero de VEGF-D están elevados en la mayoría de las mujeres con LAM (> 800 pg/ml), encontrándose por debajo de estos valores en otras patologías quísticas pulmonares como en la HPCL, PIL, BHD o en el enfisema folicular bronquiolítico¹⁹⁶.

Por tanto las diferencias en cuanto al diagnóstico entre las dos formas de LAM:

- I. LAM-S: considerada espontánea cuando no se asocia al complejo de Esclerosis Tuberosa¹⁰¹. En esta forma, dado que no existen antecedentes familiares, clínica pre o neonatal, ni en la infancia, el diagnóstico suele realizarse por clínica respiratoria sospechosa; disnea de esfuerzo, neumotórax espontáneo o de repetición¹⁶⁹ como síntomas más frecuentes o bien por hallazgos extrapulmonares que conlleven a un estudio de imagen del tórax observando quistes pulmonares compatibles.
- II. LAM-CET: considerada cuando se asocia al CET¹⁰¹. La sospecha diagnóstica de LAM en un paciente con CET debe estar siempre presente, pues se conoce que alrededor del 40% de las mujeres padecerán LAM-CET¹¹⁰ y con la realización protocolizada de TC de tórax, podría obtenerse un diagnóstico precoz. También la presencia de disnea

de esfuerzo, neumotórax espontáneo o de repetición, hemoptisis o tos persistente debe hacer sospechar la afección pulmonar, aunque en un 19% no se observa ningún síntoma respiratorio¹⁶³.

2.8 Radiología torácica.-

2.8.1 Radiografía de tórax.- Alterada en un 22% de los casos en el momento del diagnóstico de LAM y normal en el 80%¹⁶³. Las manifestaciones radiológicas torácicas visibles en la radiografía (Rx) de tórax varían desde el neumotórax, hiperinsuflación, opacidades irregulares en bases⁹⁹, patrón reticular en panal de abeja, DP uni o bilateral^{99, 136, 199}. Actualmente se preserva para el diagnóstico de neumotórax, DP o control post-tratamiento por intervención pleural²³².

No se han encontrado diferencias en cuanto al tipo de afectación en el patrón intersticial visible en la Rx de tórax entre ambos tipos de LAM.

2.8.2 TC de tórax.- Se visualizarán quistes en parénquima pulmonar en más del 90% de los pacientes, se ha publicado el diagnóstico histológico de 5 pacientes con LAM sin quistes visualizados en TC de tórax (7% de las 72 pacientes del estudio)¹¹⁸.

Frecuentemente, se observan más de 10 quistes de pared fina, dispersos por todos los campos pulmonares y rodeados de parénquima pulmonar normal¹⁹⁹, sin observar, en los primeros estudios, diferencias en la TC de tórax entre ambos tipos de LAM²⁰¹.

No parecen existir diferencias en cuanto al tamaño o distribución anatómica de los quistes (tanto axial como horizontal)²³³ o al número^{111, 203} pero Avila y Antón publicaron en 2007 diferencias estadísticas en cuanto al porcentaje de ocupación quística pulmonar, con mayor ocupación en la LAM-S^{118, 171}. No en cuanto a la progresión temporal de ocupación quística¹¹¹.

Ya en 1990, se trató de describir la región parenquimatosa pulmonar predominante en la LAM, dividiendo al pulmón en tres zonas (superior, media e inferior) sin evidenciar predominio de afectación¹⁹⁹. Una década después, se publica un artículo donde en 52 pacientes con LAM (no especificado LAM-S o LAM-CET) con estudio histológico del parénquima contiguo a los quistes (45 biopsias) observan que, en la mayoría, el parénquima analizado poseía alteraciones histológicas de enfisema²³⁴.

Gupta publica la relación de la gravedad quística parenquimatosa y la función pulmonar, demostrando bajos volúmenes pulmonares en pacientes con mayor afectación quística⁶³.

Abbot expone la clasificación en función de la sustitución del parénquima normal por afectación quística; afectación leve; <25% (mayoría de tamaño quístico entre 2-5 mm), afectación moderada; 25-80% (entre 2-5 mm) y afectación severa; > 80% (entre 6 y 12 mm)²⁰³.

I. LAM-S: la afectación pulmonar es más agresiva que en LAM-CET, con una ocupación mayor quística de forma moderada a severa en el 63% de los casos vs 40% en LAM-CET^{110, 171}. Existen NP en un 1-14%, menor cantidad que en la LAM-CET^{171, 233}.

II. LAM-CET: en la población CET se realiza TC torácico a mujeres al inicio del estudio de la enfermedad, en ocasiones se pueden observar resultados normales siendo el seguimiento clínico/radiológico fundamental para el diagnóstico precoz en ese porcentaje de pacientes que desarrollarán LAM-CET. Cudzilo evaluó a 101 mujeres con CET (mayores de 15 años, edad media 26 años) y encontró en 15 de ellas con TC inicialmente normal (seguimiento medio de 3,4 años) un caso (7%) con 4 quistes pulmonares, por tanto, el riesgo de desarrollar LAM-CET en los primeros años en una paciente asintomática con una primera TC (hacia los 30 años) normal, es baja¹¹⁵ pero nada que ver con pacientes que ya presentan LAM, aunque sea en edades jóvenes, pues tres años más tarde, Taveira realiza seguimiento durante una media de 4 años a 11 pacientes jóvenes (edad media 26 años) con LAM-CET y afectación funcional respiratoria (disminución anual del FEV1 y DLCO del 4%) que mostraron en un 24% de ellas progresión radiológica de mínima/leve a moderada/severa y en seis pacientes (15%), hubo progresión rápida a enfermedad grave por lo que en este estudio alarman sobre que, en algunas pacientes con LAM-CET pueden empeorar rápidamente con la edad y ejecutar un curso similar a la LAM-S recomendando seguimiento estrecho¹¹¹. También se ha observado que el tamaño de los quistes y la extensión de los mismos en LAM-CET era superior en mujeres que en varones¹¹⁴.

También se observa en LAM-CET, mayor afectación por NP¹⁷¹ en un 64%^{128, 233} vs 1% en LAM-S, de tipo sólidos o en GGO, requiriendo estudio histológico que pudiera arrojar el diagnóstico de HMNM, pues también existe la posibilidad de congestión linfática o hemorragia alveolar²⁰².

Se ha tratado de valorar si una imagen torácica única en una localización anatómica precisa sería suficiente para el screening de pacientes con LAM-CET y Cudzilo apunta al corte torácico a la altura de la carina principal con observación de quistes en la mayoría de los pacientes afectados por LAM¹¹⁵.

2.8.3 Ecografía pulmonar.- Su uso está limitado en patología quística pulmonar no siendo los quistes detectables mediante esta técnica²⁰². No así la ecografía pleural, que de sobra es conocida su utilidad en patología pleural de distinta etiología.

2.9 Pruebas de función pulmonar.- La edad media al diagnóstico de LAM es de 35 años^{109, 144, 163, 187} y la enfermedad puede evolucionar a fases graves con el tiempo, por lo tanto el control funcional pulmonar de estos pacientes es clave pues aunque no exista un tratamiento curativo, la planificación del inicio y mantenimiento del tratamiento médico así como la indicación de un posible trasplante pulmonar debe situarnos en un punto de adecuado control para estos pacientes.

Para la evaluación inicial y el control de la misma, existen las pruebas de función respiratoria (PFR), extendidas en su uso.

En la última guía europea sobre el diagnóstico y manejo de pacientes con LAM se postula que el volumen espirado en el primer segundo (FEV1), test broncodilatador (test BD) y la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) son pruebas fundamentales que deben realizarse en todos los pacientes inicialmente y en su evolución para valorar la progresión de afectación pulmonar y la respuesta al tratamiento¹⁰¹.

Las PFR pueden ser normales inicialmente¹⁶³ pero si la enfermedad pulmonar progresa se asocia normalmente a una obstrucción creciente al flujo aéreo^{109, 144, 195}, en el registro nacional americano de LAM se describe en más del 50%¹⁶³.

Según la guía europea, deben repetirse cada 3-6 meses desde el diagnóstico de la enfermedad y tras observar estabilidad en las mismas, se podrían repetir cada año¹⁰¹ o cada 2 años en pacientes con diagnóstico muy precoz o enfermedad pulmonar muy estable¹¹⁰.

Hay que destacar que en los pacientes CET las PFR pueden resultar complicadas para llevarlas a cabo, pues existe un porcentaje de pacientes con discapacidad intelectual que les puede

resultar difícil, o imposible. La medida subjetiva del rendimiento personal, como es por ejemplo el esfuerzo físico, la interacción social, la capacidad para el aseo personal y las tareas del hogar por parte de los pacientes, no siempre se correlacionan con los hallazgos en las PFR, en un estudio donde se comparan PFR y los síntomas referidos en 19 pacientes LAM candidatas a trasplante pulmonar (media de 16 meses en lista de espera) con un FEV1 medio de 900 ml (37%), FVC 2400 ml (67%) y DLCO 38% vs 23 pacientes LAM ya trasplantadas con FEV1 medio 2100 ml (76%), FVC 2800 ml (83%) y DLCO 87% (ambos grupos con edades medias de 45 años) se concluyó que, la DLCO y la FVC predijeron el estado funcional con los síntomas subjetivos en ambos grupos, mientras que el FEV1 solo se relacionó estadísticamente con el ejercicio físico realizado subjetivo en los trasplantados. Estos resultados pueden tener valor para la evaluación y seguimiento de mujeres con LAM²³⁵.

Existen diferencias entre los dos tipos de LAM que veremos a continuación, pero cuando parten de una afectación grave en la función pulmonar, no se han observado diferencias en la tasa anual de disminución de la función pulmonar^{63, 111}.

2.9.1 Volúmenes pulmonares dinámicos.- Evaluándolos mediante espirometría basal forzada. El 34-37% de los pacientes con LAM presentan espirometría normal^{139, 163}.

La obstrucción se define como una relación del cociente entre FEV1 y FVC (FEV1/FVC) menor al límite inferior de la normalidad, habitualmente es 0,70 siendo la obstrucción clasificable entre; leve: FEV1 > 70%, moderada 60-69%, moderadamente grave si 50-59%, grave 35-49% y muy grave si < 35%. La respuesta broncodilatadora se define como un aumento en el FEV1 de al menos 12% y 200 ml^{236, 237}.

El 60% de los pacientes presentan patrón obstructivo con una media en el FEV1 del 70% del valor predicho¹⁶³ y el 15-20%⁶⁴ presentan reversibilidad de la obstrucción en el test BD^{117, 187} (en algún estudio previo se publicó un 25% de reversibilidad pero > 10% y > 200 ml¹³⁶), por tanto en ocasiones, parece que los broncodilatadores son útiles para el control de síntomas asociados a la obstrucción reversible⁶⁴, pero por otra parte, los pacientes respondedores parecen tener una tasa anual de disminución del FEV1 mayor^{238, 239} con predominio de lesiones proliferativas sólidas pulmonares (más carga de células LAM en pulmón)^{139, 238} sugiriendo que la respuesta positiva a los broncodilatadores puede ser un marcador de la

gravedad y de la progresión en la enfermedad¹³⁹ sin embargo la causa de esto no está clara^{64, 239}. Por otra parte, los pacientes con neumotórax tienen peor FEV1¹⁸¹.

La media anual de pérdida en FEV1 en población sana se estima inferior a 30 ml²⁴⁰. En una cohorte de más de 300 pacientes LAM, con seguimiento a lo largo de cuatro años, se objetivó una media de pérdida del FEV1 al año de 75 ml $\pm$ 9 ml²³⁸, en otros estudios la pérdida anual se estimó algo superior; 118 ml $\pm$ 142 ml²⁴¹ y en otros, donde los datos muestran mayor agresividad, se observó que en los pacientes con FEV1 por encima de un litro mostraban una mediana anual en la disminución del FEV1 de 285 ml (rango 582,9 a 71,3 ml)²⁴².

I. LAM-S: se observa normalidad en la espirometría en el 27-31%^{123, 163}.

El FEV1 se encuentra disminuido en el 51-61%, con valor medio de FEV1 del 69%, con FEV1/FVC medio de 63,5 $\pm$ 1,30^{111, 123, 163} con datos peores que en LAM-CET de forma significativa¹⁶³.

La gravedad de la obstrucción en el subgrupo de LAM-S no resultó con diferencias significativas entre leve, moderada o grave con 13, 22 y 26% respectivamente¹⁶³.

Test BD positivo en un 17% en LAM-S vs 19% en LAM-CET, sin diferencias¹⁶³.

La pérdida anual de FEV1 es de 2,2 ml $\pm$ 0,2 ml/año¹¹¹.

II. LAM-CET: se observa normalidad en el 53% de los pacientes¹⁶³. FEV1 disminuido en el 33-38% de los pacientes, con valor medio de FEV1 del 79% con diferencias estadísticas con respecto a LAM-S^{111, 123, 163}.

Con un FEV1/FVC medio de 70,2 $\pm$ 3,08, con mejores resultados que en LAM-S (diferencia estadística en límite 0,05)^{111, 123, 163}.

La gravedad de la obstrucción en el subgrupo de LAM-CET con división de estos entre leve, moderado o grave es de 9, 6 y 22% respectivamente, sin diferencias estadísticas. Tampoco comparando LAM-S vs LAM-CET con respecto a test BD positivo, con un 19% en LAM-CET en un estudio analizado¹⁶³.

La pérdida anual de FEV1 se estima de 1,7 ml $\pm$ 0,4 ml/año¹¹¹.

2.9.2 Volúmenes pulmonares estáticos.- Evaluándolos mediante pletismografía (la primera publicada en una paciente LAM-CET data de 1980²⁴³).

A menudo los volúmenes pulmonares se conservan¹⁰⁵ pero debido al retroceso elástico en el tejido pulmonar se observa un aumento de la resistencia de las vías respiratorias, que contribuyen a la limitaciones al flujo aéreo¹³⁸, estas determinan que, durante un ciclo respiratorio normal, los alvéolos tengan dificultades para vaciarse durante la fase espiratoria, por lo que les resulta imposible retornar a la situación previa a la inspiración. Este trastorno, conocido como atrapamiento aéreo, conllevará a la hiperinsuflación^{236, 244}.

El atrapamiento aéreo corresponde a un aumento del volumen residual (VR) o del cociente VR/TLC (capacidad pulmonar total) y como consecuencia, la hiperinsuflación pulmonar que refleja la elevación de la capacidad residual funcional (FRC) o volumen pulmonar tele espiratorio (cantidad de aire que tras una respiración relajada a volumen corriente permanece en los pulmones²⁴⁴), constando en la pletismografía cuando el cociente VR/TLC > 120%^{138, 147}.

Los cambios restrictivos pueden ocurrir solos o en asociación con obstrucción al flujo aéreo, la restricción se considera si la TLC se encuentra por debajo del 80% (rango normal 80-120%) y se puede observar en patología pleural acompañante o tras tratamiento médico/quirúrgico en cavidad pleural¹⁰⁵.

I. LAM-S: la hiperinsuflación está presente en un 7% y la restricción en un 11%¹⁶³.

II. LAM-CET: la hiperinsuflación afecta a un 3% y la restricción a un 14%, sin diferencias con respecto a LAM-S¹⁶³.

2.9.3 Difusión pulmonar.- La DLCO es una prueba de función pulmonar que calcula la capacidad del pulmón para intercambiar el gas, es decir la cantidad de gas que por unidad de tiempo es transferida, esta es directamente proporcional al gradiente de presión entre el alveolo y el capilar, al área de superficie disponible para el intercambio y a una constante específica para cada gas; e inversamente proporcional al grosor de la membrana. Bohr fue el primero en sugerir el empleo del monóxido de carbono para medir la capacidad de difusión pulmonar por su gran afinidad de combinación con la hemoglobina, unas 200 a 300 veces mayor que la del oxígeno²⁴⁵.

El predominio de lesiones quísticas perjudican el intercambio gaseoso, esto se traduce en una DLCO baja con una elevación del gradiente alveolar-arterial de oxígeno¹⁸⁷.

La baja capacidad de difusión se define como una medición por debajo del 80%²³⁶. El 60% de los pacientes presentan disminución en la DLCO^{123, 163, 238, 246} e incluso en algún estudio se refiere disminución de la DLCO en un 80% de los pacientes, con un valor medio del 50%²⁴².

La media anual de pérdida en la DLCO, en mujeres sanas y no fumadoras, se encuentra alrededor de 0,3 ml/min/mm²⁴⁷ siendo en pacientes, por ejemplo con EPOC (como en el déficit de alfa-1-antitripsina) superior con una media de 1,1 ml/min/mm²⁴⁸.

En el caso de la LAM, Taveira observó una pérdida anual de DLCO de $0,65 \pm 0,07$ ml/min/mm²³⁸. Los respondedores a broncodilatadores, parecen no tener mayor tasa de disminución en la DLCO⁶⁴.

Tanto la FEV1 y como la DLCO son utilizadas para evaluar la enfermedad, valorar la evolución y controlarla¹⁰¹, además se correlacionan con la gravedad en la afectación radiológica así como en la afectación histológica, deteriorándose con el tiempo si existe progresión de la enfermedad^{101, 187}. La DLCO es más sensible que el FEV1 para la enfermedad temprana y mejor predictor funcional de la hipoxemia inducida por el ejercicio²⁴⁶.

I. LAM-S: DLCO se encuentra disminuida en el 60%¹⁶³ con otros datos parecidos en otros estudios 57-61%^{111, 123}. DLCO y FEV1, ambos valores disminuidos, en un 42%¹²³.

La pérdida anual de DLCO se estima de $2,1 \text{ ml} \pm 3,9 \text{ ml/año}$ ¹¹¹.

La presencia de linfangioleiomiomas (presentes mayoritariamente en LAM-S^{163, 171}) se asocia a una DLCO más baja¹¹¹.

II. LAM-CET: 38% poseen una disminución leve de la difusión^{111,163}.

Por lo tanto, en torno al 40%¹¹¹ de los pacientes con LAM-CET tendrán afectación en la difusión. La DLCO y FEV1 se encuentran disminuidos, en un 27% de los pacientes LAM-CET¹²³.

La pérdida anual de DLCO se estima en torno al $2,8 \text{ ml} \pm 0,6 \text{ ml/año}$ ¹¹¹.

2.9.4 Test de la marcha basal.- El test de la marcha durante 6 minutos (6MWT) es útil para evaluar la capacidad al ejercicio en pacientes con LAM, se recomienda en pacientes para valorar discapacidad, progresión y respuesta al tratamiento¹⁰¹.

El 6MWT es una prueba simple, de bajo coste y su validez, como medida de la capacidad funcional, ha sido bien demostrada en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales²⁴⁹. Por lo que, de manera similar, otros investigadores encontraron buena correlación entre puntuaciones cuantitativas de lesiones quísticas obtenidas en TC de tórax y 6MWT. Debido a la aparición de hipoxemia inducida por ejercicio en pacientes con deterioro leve de la función pulmonar, pueden definir la gravedad de la enfermedad pulmonar^{139, 246}.

- I. LAM-S: no se han encontrado estudios donde se valore el 6MWT en pacientes con LAM-S o comparando LAM-S con LAM-CET.
- II. LAM-CET: los pacientes con LAM-CET no diferían en cuanto a la disnea y a la cantidad de caída en puntos de oxígeno durante la marcha con respecto a los pacientes CET sin LAM (no obstante en el grupo de LAM-CET del estudio publicado, la función pulmonar no estaba afectada de forma grave)¹¹¹.

2.9.5 Cicloergometría.- Las pruebas de ejercicio cardiopulmonar pueden mostrar anomalías en el intercambio de gases, limitación ventilatoria e hipoxemia que puede ocurrir con función pulmonar casi normal¹³⁸. La tolerancia al ejercicio medida en las pruebas de esfuerzo es menor en pacientes LAM. Se debe a un consumo de oxígeno menor, umbral anaeróbico más bajo, respuesta ventilatoria anormal y excesiva, con alta frecuencia respiratoria, ventilación minuto excesiva y reducción de la reserva respiratoria. También contribuye el volumen del espacio muerto (relación entre volumen corriente y la cantidad máxima de oxígeno (VO_{2max})) tanto en reposo como en esfuerzo, que es mayor de lo normal²⁵⁰.

VO_{2max} puede también ser útil como predictor de la supervivencia de los pacientes con LAM, se observó una correlación entre el bajo VO_{2max} y peores puntajes de LHS en pacientes con LAM²⁴⁶.

- I. LAM-S: la reserva de respiración fue menor en LAM-S. El pico de ventilación por minuto máxima (VE_{max}) y ventilación por minuto/consumo de CO_2 (VE/VCO_2) en el

umbral anaeróbico fueron más altos en LAM-S, refleja una menor reserva respiratoria¹¹¹.

II. LAM-CET: la reserva de respiración fue mayor en LAM-CET que en LAM-S comparando con mejor función pulmonar y mayor reserva respiratoria¹¹¹.

2.9.6 Saturación de oxígeno (SpO₂).- El primer estudio donde se registró fue en 1973 y con una muestra muy pequeña, pues se evaluaron a 3 mujeres (2 LAM-S y 1 LAM-CET) y no se observaron diferencias en las SpO₂ evaluadas al inicio de la enfermedad (92, 95 y 89%)⁹⁹.

I. LAM-S: en el registro nacional americano se publica en 2006 diferencias estadísticas con respecto a la SpO₂ basal; evaluando a 111 pacientes con LAM-S siendo, la media y desviación estándar de SpO₂, de $96,2\% \pm 0,29$ vs $97,3\% \pm 0,38$ en LAM-CET ($p = 0,032$)¹⁶³.

II. LAM-CET: SpO₂ basal de $97,3\% \pm 0,38$ ¹⁶³.

2.9.7 Gasometría arterial.- Es normal en la mayoría de los pacientes y puede mostrar insuficiencia respiratoria en aproximadamente el 5% de ellos¹⁴⁷.

I. LAM-S: en el registro nacional americano se observan diferencias estadísticas con respecto a LAM-CET en la presión arterial de oxígeno (paO₂), en la presión arterial de dióxido de carbono (paCO₂) y en el gradiente alveolo-arterial de oxígeno (A-aO₂) con ligeros resultados favorables en el grupo de LAM-CET, no resultando en ninguno de los dos grupos, datos patológicos¹⁶³.

II. LAM-CET: mejores valores con respecto a LAM-S¹⁶³.

2.9.8 Ecocardiograma.- La hipertensión pulmonar (HTP) no es frecuente en la LAM y no es recomendable realizar screening de entrada y sí descartarla en pacientes con enfermedad avanzada¹⁰¹.

Medeiros realiza ecocardiograma (EcoC) a 21 pacientes con LAM (no distinción si LAM-S o asociada a CET) en situación respiratoria no avanzada y no encuentra resultados patológicos; la fracción media del ventrículo izquierdo era de $70 \pm 6\%$, sin HTP o disfunción ventricular izquierda²⁵¹.

No se han encontrado estudios con población diferenciada entre LAM-S o LAM-CET.

2.9.9 Polisomnografía estándar.- El primer y único estudio de trastornos respiratorios durante el sueño, especialmente síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS), data del 2012, donde Medeiros estudia a 25 mujeres con LAM (no diferencia si LAM-S y LAM-CET) con un índice de masa corporal (IMC) no patológico (media 24 kg/m²), no en situación avanzada de enfermedad pulmonar, con afectación moderada en FEV1 y DLCO (70% y 50% respectivamente) observando desaturación nocturna en el 56% de los pacientes sobre todo en la fase de “*rapid eyes movement*” (REM). En 4 pacientes un índice de apneas hipopneas (IAH) > 5 pero ninguno con SAHS grave. Con eficiencia y duración de fase REM en rangos normales²⁵¹.

No se han encontrado estudios que distinga entre población LAM-S o LAM-CET.

2.10 Tratamiento.- No existe tratamiento específico para LAM¹¹⁰.

En la LAM, la destrucción quística progresiva del pulmón puede conducir a síntomas respiratorios, disminución de la función pulmonar entre dos y cuatro veces superior a la observada en pacientes sanos con similar edad²⁴¹, a la necesidad de trasplante pulmonar o incluso al fallecimiento por fallo respiratorio²⁵².

El tratamiento está dirigido fundamentalmente, a pacientes con alteraciones en la función pulmonar, así como también a pacientes con patología renal con posible riesgo de complicaciones¹⁰⁵.

2.10.1 Tratamiento médico.- Se han probado varios tratamientos, incluidos corticosteroides, agentes quimioterapéuticos y antagonistas de factores de crecimiento, en gran parte, sin eficacia comprobada¹⁰⁵.

Wang publica en 2020 una revisión sistemática de 7 estudios prospectivos terapéuticos con sirolimus o everolimus en LAM, concluyendo² que son fármacos recomendados para el tratamiento de LAM pues estabilizan la función pulmonar además de reducir el volumen en los AML renales y descarta las opciones terapéuticas con doxiciclina, la triptorelina y la combinación de sirolimus con hidroxiclороquina por peores resultados²⁵³.

2.10.1.1 Tratamiento hormonal.- Tratamientos antiestrogénicos, bloqueadores de los receptores o reductores de estrógenos, como la ooforectomía quirúrgica, tamoxifeno (agonista parcial del receptor de estrógenos) o agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (ooforectomía química) no deben ser utilizados en LAM^{101, 105, 164, 196}.

La progesterona se convirtió en una opción desde 1981, sugiriendo, en un pequeño metaanálisis, su beneficio entre el 33-50% de los casos²⁵⁴.

Pero, años más tarde, en un análisis retrospectivo, se demostró la falta de eficacia en el FEV1 y parecía acelerar la tasa de disminución en la DLCO en comparación con pacientes no tratados²³⁸.

Por lo que, según la guía europea de LAM, la progesterona no se debe usar, ni oral ni intramuscular, de forma rutinaria, existe la posibilidad de la utilización de la vía intramuscular durante 12 meses con estrecha evaluación clínica y de la función pulmonar cada tres meses y se debe suspender si en un año no se observa mejoría, aparece una disminución rápida en las PFR o síntomas^{101, 105}.

No se han encontrado estudios diferenciales entre LAM-S y LAM-CET.

2.10.1.2 Tratamiento inmunosupresor.- La vía mTOR se encuentra activada en ambas formas de LAM, aumentando la traducción de proteínas, proliferación celular, migración e invasión tisular^{105, 128} por lo que el freno de esta activación patológica juega un papel fundamental para el tratamiento de LAM.

En la última guía europea, el efecto de los inhibidores de mTOR en la función pulmonar no estaba claro y sus eventos adversos hacían que su uso se recomendará para circunstancias específicas¹⁰¹, pero diversos ensayos clínicos posteriores los definieron como opción terapéutica beneficiosa^{87, 88}.

I. Sirolimus vía oral: aprobada su administración ante disminución rápida de la función pulmonar o síntomas significativos, con monitorización de la tolerancia y del beneficio en la función pulmonar trimestralmente e interrumpiendo el tratamiento si el paciente entrara en lista de espera

para trasplante pulmonar¹⁰¹. En la guía americana/japonesa sobre el diagnóstico, manejo de LAM y tratamiento, publicada seis años más tarde, se recomienda su uso¹⁹⁶.

Existen varios ensayos clínicos, el primero fue en EEUU llamado *CAST* (Cincinnati Angiomyolipoma Sirolimus Trial) donde 25 pacientes con CET, 20 de ellos con AML (de entre estos; 11 con LAM-CET) recibieron 2 mg de sirolimus al día (modificando la dosis para mantener niveles de 5-15 ng/ml (en concordancia con la literatura en trasplante renal)) durante un año, observando, disminución del 50% del tamaño en los AML y mejoría del 5% al 10% en el FEV1, en la FVC y también mejoría en el VR de los 11 pacientes con LAM-CET²⁵⁵.

En relación con el estudio *CAST*, se llevó a cabo un gran ensayo clínico llamado *MILES* (Multicenter LAM Efficacy of Sirolimus) randomizado, doble ciego, placebo-control, donde 89 pacientes con LAM (81 LAM-S y 8 LAM-CET) y afectación moderada de la función pulmonar (definido como FEV1 postbroncodilatador < 70%) fueron divididos en dos grupos; tratamiento con sirolimus o con placebo durante 12 meses; el resultado en el grupo del tratamiento fue de estabilidad de la disminución del FEV1, así como de mejoría en FVC, calidad de vida y disminución del nivel sérico de VEGF-D, pero en el año libre de fármaco se igualaron los resultados en ambos grupos en cuanto a la caída del FEV1, por lo que sugiere que el efecto de sirolimus es supresor y no inductor de remisión⁸⁷.

II. Rapamicina, vía inhalada: en un estudio in vitro reciente, se valoró el rendimiento en aerosol, el perfil de liberación, idoneidad para el suministro mediante nebulización, la capacidad para atravesar el epitelio bronquial y la medida en que podría inhibir el aumento de la proliferación de células MEF (células de fibroblastos embrionarios de ratón), en comparación con la rapamicina en libre solución, y mostró resultados prometedores para la vía inhalada; exhibiendo el tamaño apropiado, carga necesaria para entrar al sistema linfático, penetrar a través de la capa de

células epiteliales bronquiales con mayor velocidad en comparación con la solución de rapamicina libre, así como un perfil de liberación sostenida y rendimiento de aerosol in vitro adecuado para la administración pulmonar²⁵⁶.

III. Everolimus: otro inhibidor de la vía mTOR es el everolimus, utilizado para el tratamiento de AML en CET con vida media más corta que sirolimus, aunque no se han realizado estudios aleatorizados de everolimus para pacientes con LAM, parece razonable suponer que, ambos medicamentos, podrían tener efectos beneficiosos terapéuticos¹⁶⁶.

IV. Estudios de sirolimus y everolimus: Gao en 2018, evalúa los estudios publicados²⁵⁷ y más tarde lo completa Wang con una revisión de un total de 10 estudios^{85, 87, 255, 258-264} (todos ensayos clínicos, excepto uno²⁶²), ambos estabilizan la función pulmonar, pero no mejoran de forma estadísticamente significativa los parámetros funcionales, ni en la DLCO o en el 6MWT²⁵³.

El estudio que más pacientes LAM-S incluyó fue en el ensayo clínico MILES, con 81 pacientes⁸⁷. Sólo en dos publicaciones no se incluyó a pacientes LAM-S (estudiando en estos, pacientes CET y LAM-CET), uno con sirolimus²⁵⁸ y otro con everolimus²⁶³.

En dos estudios el número de pacientes con LAM-CET superan la veintena^{85, 258} estando en el resto de publicaciones por debajo de 10 (excepto en el estudio CAST que resultaron 12 pacientes)²⁵⁵.

Las dosis de sirolimus utilizadas variaban desde 0,25 mg/m² ²⁵⁵ a 2 mg/día^{87, 258, 261, 262, 264}.

La duración de los tratamientos en los estudios variaban entre 6,5 meses²⁶⁰ a 2 años²⁶¹.

Algún estudio detalla la respuesta parenquimatosa mediante TC de tórax en 35 pacientes LAM (LAM-S y LAM-CET) tratados con sirolimus

comparados con 135 sin tratamiento y se observó mejoría en la textura pulmonar que rodea los quistes y estabilidad de la enfermedad radiológica con resultados estadísticamente significativos²⁶⁵.

También se investiga el impacto de las características demográficas, con los subtipos LAM, las características clínicas en la historia natural del deterioro en la función pulmonar y la respuesta al tratamiento con sirolimus en pacientes LAM y se concluye que, sirolimus es beneficioso independientemente del estado menopáusico, la raza (caucásicos – asiáticos), capacidad de respuesta broncodilatadora, FEV1 basal o la asociación de LAM con CET⁸⁸.

No se han observados diferencias entre los tratamientos médicos entre LAM-S y LAM-CET.

2.10.1.3 Otros tratamientos.- En embarazadas y aunque se requieren estudios prospectivos, se pueden usar biguanidas de forma segura sin riesgo para el feto²⁶⁶. El tratamiento con simvastatina, publicado el ensayo clínico *SOS (Safety Of Symvastatin)* donde evalúa el tratamiento en 10 pacientes LAM (asociada o no a CET) combinando simvastatina (20-40 mg/día durante 2 meses) con sirolimus; se observa disminución en el FEV1, estabilidad de FVC y DLCO, sin efectos secundarios graves. No recomendando esta combinación por la disminución del FEV1²⁶⁷.

2.10.2 Trasplante pulmonar.- Representa el 1% de indicación de trasplante pulmonar⁸⁹. El primer trasplante exitoso publicado en LAM fue en 1983, en una paciente en la que se realizó trasplante corazón-pulmón²⁶⁸ y el primero unilateral en LAM fue cinco años más tarde²⁶⁹.

El trasplante de pulmón debe ser considerado para pacientes con FEV1 < 30% y síntomas¹¹⁰.

Según la guía europea, la indicación se encuentra ante una clase funcional NYHA (New York Health Association) III o IV con hipoxemia en descanso, deterioro severo en la función pulmonar y en la capacidad de ejercicio (VO2máx: 50% predicho)¹⁰¹. En algunos estudios se presentaban pacientes con obstrucción severa en el 82%¹⁹⁵, un FEV1 medio de 24-25%, DLCO del 26-27%^{195, 270} con patrón restrictivo o mixto en el 9%¹⁹⁵, siendo la hipoxemia predominante en más del 95% de los pacientes y la hipercapnia alrededor del 10%¹⁹⁵.

En alguna serie de 34 casos trasplantados con LAM (3 de ellos LAM-CET) se les realizó con una edad media de 40 años¹⁹⁵.

La adherencia de la pleura a la pared torácica y por consiguiente la dificultad técnica para la intervención quirúrgica se debe tener muy en cuenta pues, secundaria a la propia patología LAM (y no a neumotórax o procesos terapéuticos pleurales previos) se han descrito, hasta en un 54%¹⁹⁵, complicaciones de adherencias durante la cirugía, y en alguna serie donde a todos se les habían manipulado la pleura pretrasplante, presentaron este tipo de complicaciones en el 71%²⁷¹. La hemorragia durante la intervención se ha descrito en un 12% de los casos¹⁹⁵.

La elección de trasplante uni o bilateral debe determinarse por factores técnicos quirúrgicos y disponibilidad del órgano¹⁰¹ hace alguna década era más frecuente el unilateral (en algunas series el 80%^{105, 195}) con posterior aproximación entre ambos tipos²⁷⁰.

La complicación postrasplante asociada a LAM más importante ha sido la del neumotórax en pulmón nativo destacando hasta un 19% en algunas series, persistiendo su importancia décadas más tarde²⁷².

Las patologías infecciosas, incluso en el pulmón nativo con grandes quistes, no fueron frecuentes¹⁹⁵, se ha descrito mayor necesidad de hemodiálisis a largo plazo, estadísticamente significativa, en comparación con el resto de los trasplantados por otros motivos²⁷².

Las causas de mortalidad al año son el rechazo y las infecciones, en rango similar a otras patologías²⁷¹⁻²⁷³ siendo la insuficiencia respiratoria, el síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) y las complicaciones infecciosas las causas más comunes de muerte post-trasplante²⁷⁴.

Actualmente las cifras de supervivencia en el trasplante pulmonar en general han mejorado (con un aumento en la mediana de supervivencia de 2 años con respecto a hace 20²⁷⁵), la supervivencia en pacientes trasplantados por LAM parece ser superior con respecto a otras patologías^{195, 271, 273}.

En distintos estudios se muestran cifras de supervivencia del 86% al primer año post-trasplante, 76% a los 3 años y 65% a los 5 años comparado con el grupo histórico de más de 10.000 pacientes con resultados estadísticamente significativos²⁷⁰, en otro estudio reciente, la tasa de supervivencia tras trasplante bilateral en 25 pacientes LAM (experiencia de 20 años,

con más de 1300 trasplantes, con edad media de 50 años) fue del 92% al primer año, 84% al tercero y 76% al quinto, siendo favorable a LAM con respecto al resto de causas trasplantadas en el centro (83%, 71%, y 61%)⁹⁰. En otro estudio tenían una mediana de supervivencia de 12 años, con una tasa al primer año del 94%, 73% al quinto y del 56% a los diez años, con mayor supervivencia comparado con el resto de trasplantados que mostraban una tasa a los cinco años del 32% ($p < 0,001$)²⁷³.

- I. LAM-S: no se han especificado diferencias estadísticamente significativas entre las características de los dos tipos de LAM en trasplante de pulmón. Podemos destacar que la frecuencia en el trasplante es superior en LAM-S en los estudios en los que se han diferenciado el subtipo de LAM; 91%^{195, 276}, 87%²⁷⁷ y 75%²⁷².
- II. LAM-CET: la frecuencia en el trasplante es inferior en LAM-CET^{195, 272, 276, 277}. En relación con el trasplante, algunas décadas atrás preocupaba además las otras patologías asociadas a CET, la no desdeñable discapacidad intelectual además de la interacción de fármacos antiepilépticos con los inmunosupresores¹⁹⁵ y aunque no se han reconocido problemas específicos en pacientes LAM-CET es más probable que estos tengan más comorbilidades que los pacientes con LAM-S por lo tanto, según las recomendaciones de la guía europea deben ser evaluados multidisciplinariamente para valorar problemas médicos o cognitivos relacionados con el CET¹⁰¹. No obstante, no existe contraindicación para el trasplante y dentro de las series de algunas publicaciones de pacientes LAM trasplantados se especifican pacientes con LAM-CET con trasplante exitoso^{195, 276, 277}.

En algunos estudios se especifica el número de pacientes con LAM-CET y LAM-S que fueron sometidos a trasplante; la frecuencia del trasplante en pacientes con LAM-CET fue del 25%²⁷², 13%²⁷⁷ y 9%^{195, 276}. En uno de ellos se especifican los detalles de las tres pacientes LAM-CET trasplantadas: edades de 23, 27 y 30 años, bilaterales con supervivencia del 100% a los 3, 6 y 16 años, respectivamente, en todas se produjo deterioro en los AML renales entre 6 meses y 9 años post-trasplante con necesidad de iniciar inhibidores de mTOR en las tres (en un caso fue reinicio) con estabilidad de estos posteriormente, en ningún caso se produjo recurrencia de LAM o necesidad de retrasplante²⁷².

2.10.2.1 Retrasplante pulmonar.- La causa primaria de muerte después del trasplante pulmonar es la BOS, siendo el retrasplante la única opción de tratamiento en pacientes muy seleccionados²⁷⁸.

En el registro de Reino Unido de pacientes trasplantados LAM (no especificando si alguno con LAM-CET) cuatro (5%), fueron retrasplantados²⁷⁰.

En el registro francés, una paciente LAM-S (2%) requirió retrasplante, a los cinco años por rechazo crónico en pulmón unilateral implantado, realizándose trasplante bilateral²⁷⁶. También existen publicaciones sin ningún caso de entre las trasplantadas bilaterales^{90, 270}.

No se han encontrado diferencias en el retrasplante pulmonar para pacientes LAM-S y LAM-CET.

2.10.2.2 Recurrencia de LAM.- Se han encontrado más de 25 pacientes con recurrencia tras trasplante pulmonar en LAM, todas ellas mujeres. La primera fue en 1994 en el grupo de Pittsburg en un trasplante unilateral izquierdo en una paciente de 45 años, diagnosticada en examen post-mortem, fallecida por infección fúngica diseminada²⁷⁹.

Posteriormente se publicaron otros casos clínicos^{149, 274, 280, 281}, siendo Boehler quien expone la primera prevalencia; el 3% (al introducir el caso ya descrito²⁸⁰ en una serie de trasplantes¹⁹⁵).

La recurrencia de LAM en los pulmones trasplantados es rara y la tasa varía de entre un 1%²⁷³, 3%¹⁹⁵, 4%^{90, 270}, 5%²⁷⁶, 7%^{22, 271, 277} y 25%²⁷², pudiendo ser superior a largo plazo pues la recurrencia puede ser asintomática²⁷⁰. Hasta la fecha, la recurrencia no compromete la supervivencia a largo plazo²⁷⁴.

Hasta 2006 no había casos de recurrencia en pacientes vivos y sí en estudios post-mortem (en la mayoría por causas infecciosas fúngicas, todos unilaterales y sin sospecha de recurrencia en la media de 24 meses de supervivencia)^{149, 270, 279, 280}.

En 2006 se publica el primer caso de recurrencia en una joven viva, LAM (no se especifica si esporádica o asociada a CET) que recibe el lóbulo inferior derecho de

su madre y el inferior izquierdo de su hermana y dos años posterior al trasplante se sospecha posible recurrencia inferior izquierda por imágenes en TC, confirmando sospecha por BTB, viva hasta la fecha de publicación²⁸¹ y segundo caso publicado en 2008 de otra joven que recibe lóbulo inferior derecho de su hermano e inferior izquierdo de su madre pero en este caso se mantiene completamente asintomática cinco años, sospechando recurrencia izquierda por disnea y quilotórax con buen pronóstico²⁸².

En 2009 Benden, entre su serie de trasplantes publicados, refiere 4 recurrencias, 2 de ellas en pacientes trasplantados bilaterales (uno fallecido, a los 44 meses, por fallo respiratorio)²⁷⁷, en 2016 se publica con detalle el caso de recurrencia tras un trasplante bilateral; paciente trasplantada a los 66 años, diagnosticada de recurrencia por BTB a los 9 años post-trasplante, falleciendo por rechazo crónico sin posibilidad de retrasplante por situación clínica general y edad avanzada²⁷⁴.

El resto se encuentran dentro de series de pacientes trasplantados sin especificar detalles de las recurrencias^{22, 90, 273, 276} y sí en 2020 se encuentra el último artículo publicado de 3 pacientes especificando que se trataban de LAM-S²⁷².

Para la comprensión de la recurrencia es importante conocer el comportamiento de las células LAM que migran o metastatizan a pesar de sus características histológicas benignas, siendo necesarios más estudios^{273, 283}.

Por lo tanto, el impacto general de la enfermedad recurrente en pacientes trasplantados no se conoce y sigue siendo un área de investigación futura, junto con el potencial papel preventivo de sirolimus en la disminución del riesgo de recurrencia^{273, 284}.

No se han encontrado diferencias en la recurrencia entre LAM-S y LAM-CET.

2.11 Pronóstico.- La LAM está considerada como una enfermedad crónica con una mediana de supervivencia de 29 años tras el inicio de síntomas y en el 86% de los pacientes trasplantados se encuentran libres de síntomas tras 10 años¹³⁹.

La supervivencia al quinto año de LAM es del 94%, al décimo 85%, al decimoquinto 75% y al vigésimo 64%⁶³.

Los factores para un peor pronóstico son la función pulmonar baja, la insuficiencia respiratoria, la disnea como síntoma inicial, hallazgos histológicos patológicos avanzados, la etapa pre menopáusica⁶³ y el predominio quístico en TC⁶⁴.

Uno de los casos publicados de diagnóstico más tardío se dio en 2006 en relación con una paciente de 86 años, siendo las mujeres postmenopáusicas menos proclives a sufrir disminución en su función pulmonar que las pre menopáusicas⁶³.

Los pacientes con más enfermedad quística tienden a tener peor función pulmonar con una mayor hipoxemia inducida por el ejercicio y una supervivencia más baja que los pacientes con lesiones predominantemente nodulares⁶⁴.

Las PFR pueden ser normales inicialmente¹⁶³ pero si la enfermedad pulmonar progresa se asocia a una obstrucción creciente en la vía aérea o a un patrón mixto con peor pronóstico^{109, 144, 195}.

Los pacientes con disnea de esfuerzo como síntoma inicial y que se deteriora con el tiempo, muestran mayor avance de la enfermedad que aquellos que presentan neumotórax, pues quizás, la presencia de este conlleva al estudio de imagen mediante TC de tórax hallando la presencia de quistes^{153, 242}.

La gravedad de la afectación pulmonar en LAM puede evaluarse en pacientes que se han sometido a una biopsia pulmonar, donde el LHS, puede calificar el grado de reemplazo de tejido pulmonar normal tanto por lesiones quísticas como por infiltrados de células LAM, con peor supervivencia a mayor ocupación quística, también se ha considerado un marcador de gravedad la presencia de hemosiderina en los macrófagos¹⁴⁶.

Se ha observado en un 8% de pacientes con LAM antecedentes tumorales de distintos tipos; carcinoma gástrico, papilar de tiroides, cervical y mielomas¹²⁰, pero existe un estudio multicéntrico entre España, Japón y Reino Unido, con más de 400 pacientes con LAM (LAM-S o LAM-CET (describen en el grupo de pacientes españolas, una paciente con cáncer de mama y LAM-CET (7%), el resto de tumores en la población española fueron observados en LAM-

S²⁸⁵)) y cáncer de mama, observando una OR por encima de 2 en Japón, más elevada aún en España: 4 y en Reino Unido de 7, los estudios genéticos tumorales no mostraron alteraciones compatibles con las observadas en la LAM. Por lo que concluyen que, en pacientes LAM la incidencia del cáncer de mama con ER positivo y jóvenes, es superior al resto de la población^{285, 286}.

En relación con la calidad de vida y actividad física, se estudió durante una semana, con la ayuda de un acelerómetro para la actividad física, a 34 pacientes con LAM (edad media 52 años, FEV1 medio 63%), 32 con EPOC (con edad media de 65 años y FEV1 medio de 63%, disnea y el estado físico comparables) y 15 mujeres sanas (con edad e IMC en rango a previas). Pasada la semana, se comparó pasos medios al día, nivel de actividad física, minutos de ésta en grado moderado y, junto con medición de escalas de calidad de vida, disnea y fatiga muscular y se observó que los minutos de actividad física moderada y el nivel de actividad física en general en el grupo de LAM fue menor que en EPOC de forma significativa, no así con la cantidad de pasos al día. Por lo que, los pacientes LAM caminan de forma menos intensa que los EPOC²⁸⁷. La rehabilitación pulmonar en pacientes LAM mejora su calidad de vida y la capacidad física²⁸⁸.

La realización de yoga durante 6 meses, tres veces a la semana, mostró mejoría en el límite anaeróbico, en la carga de trabajo valorada mediante cicloergometría y en el 6MWT estadísticamente significativa en los pacientes LAM que practicaban esta disciplina, sin embargo no hubo cambios en la calidad de vida, función pulmonar o datos analíticos²⁸⁹.

I. LAM-S: el curso de la LAM-S puede tener un curso más agresivo que en LAM-CET¹⁰¹.

La causa de muerte en LAM-S más frecuente es debida a la propia LAM, por deterioro respiratorio¹⁸⁰. Supervivencia a los 5 años del 91%, 79% a los 10 años y del 71% a los 15 años¹⁸⁰ muy próximo al actual⁶³.

II. LAM-CET: la LAM es la segunda causa de muerte más frecuente en pacientes con CET¹⁸³. La esperanza de vida media en pacientes con CET es de 70 años, siendo la epilepsia la causa más frecuente de mortalidad en población joven con 16 fallecimientos/1.000 personas/año¹⁸³.

En mujeres adultas con LAM-CET la esperanza se reduce (con respecto a las adultas CET sin LAM) a los 63 años, siendo la propia LAM con deterioro respiratorio progresivo la causa más frecuente de muerte en estas pacientes, seguida de síndrome de distress respiratorio y encefalopatía, no así en los varones, que la patología es menos agresiva y la esperanza de vida es superior¹⁸³.

No se han encontrado estudios de supervivencia a largo plazo en pacientes con LAM-CET¹⁸³.

No se han observado diferencias con respecto a mortalidad o el tiempo hasta el trasplante pulmonar entre LAM-S y LAM-CET^{63, 111}.

La radiación a pacientes en relación con imágenes torácicas también ha sido valorada en pacientes LAM, pues la radiación ionizante daña los tejidos y altera la estructura del ADN, aumentando el riesgo de cáncer en función de la dosis y exposición repetida²⁹⁰⁻²⁹² pero la TC de baja dosis permite reducir la radiación requerida para el diagnóstico por imagen con adecuados resultados²⁹³. La utilidad de la TC de baja radiación ha sido demostrada, con una disminución de la radiación en un 93% comparando TC convencional con 3,4 (1,5-7,4) miliSievert (mSv) o 6 (2,7-12,5) mGy (miligray) vs 0,14 (0,10-0,20) mSv o 0,3 (0,2-0,5) mGy en el de baja radiación (equiparable la dosis de radiación de este último, a una radiografía de tórax postero-anterior y lateral) siendo útil para el diagnóstico radiológico de lesiones quísticas en LAM²⁹³.

Aunque a pesar de que LAM se manifiesta como quistes pulmonares, las opacidades nodulares típicas de la HMNM podrían estar presente en pacientes CET, con o sin LAM, por lo que pueden existir limitaciones para el uso en estos pacientes, sin embargo, la TC de baja radiación continúa siendo el futuro para pacientes con LAM²⁹³.

2.12 Recomendaciones.- Existen recomendaciones para pacientes LAM y se deben adecuar a cada caso individual por su gravedad, progresión de la enfermedad, presencia de otras enfermedades concomitantes y a la situación socio-familiar¹⁷⁷. Se recomienda que estos pacientes sean valorados e inicien seguimiento en unidades especializadas.

2.12.1 Embarazo.- El embarazo puede agravar la clínica de la LAM en un 22% de los casos¹⁶³ pues parece favorecer la aparición de neumotórax, quilotórax y disminución de la función

pulmonar^{101, 147, 177}, además puede empeorar los AML produciendo un crecimiento y aumentando las posibilidades de sangrado¹⁴⁷. Como caso único publicado de recuperación pulmonar post parto, se encuentra el de una paciente con deterioro de su patología pulmonar y renal durante embarazo con mejoría de ambas tras este sin medicación adyuvante²⁹⁴.

También existe el diagnóstico posterior al parto, enmascarando un diagnóstico erróneo de asma, que, tras el segundo embarazo y por persistencia de disnea junto con alteración de la difusión y patrón obstructivo, se solicitó TC de tórax hallando alteraciones típicas junto con biopsia quirúrgica definitiva¹⁰⁶.

Por el contrario, otras pacientes tienen gestaciones que no exacerban su clínica¹³⁶, lo que unido a la poca información útil sobre el verdadero efecto del embarazo sobre la LAM, se aconseja que la decisión final sea adoptada de manera individual en cada caso¹⁴⁷.

El primer caso publicado de deterioro en la clínica y de la función pulmonar en una paciente con CET e inicio de terapia hormonal para el tratamiento de infertilidad, ha sido publicado en 2012, en una paciente de 27 años que al año de iniciar el tratamiento hormonal inició disnea de esfuerzo, con un FEV1 75% predicho y deterioro en la radiografía con patrón reticular basal (comparación radiológica con el año previo, no consta diagnóstico previo de LAM) confirmando LAM en BTB en el lóbulo medio. Tras suspender tratamiento hormonal la espirometría y la clínica no mejoraron en los 7 meses posteriores de observación (sin tratamiento médico). Por lo que señalan la importancia de investigar esta enfermedad antes del inicio de tratamiento de infertilidad²⁹⁵.

2.12.2 Anticonceptivos.- Los que contienen estrógenos deben evitarse en todos los pacientes, prestando atención a etapas postmenopáusicas por el tratamiento de osteoporosis con estos fármacos^{101, 105}.

2.12.3 Vacunaciones.- Aunque el efecto de la vacunación profiláctica en LAM no ha sido evaluada, se recomienda la vacunación antineumocócica e influenza¹⁰¹.

2.12.4 Vuelos.- Sólo se aconseja a pacientes con síntomas leves^{101, 163}. El porcentaje de neumotórax asociado a vuelo aéreo en pacientes con LAM es menor al 5%, pero se desaconseja en: pacientes con alteraciones funcionales moderadas o severas, aparición de disnea aguda, síntomas respiratorios no evaluados, neumotórax presente o en el último

mes^{101, 163}. En pacientes con afectación moderada o severa de la función pulmonar, podría valorarse el tratamiento durante el vuelo con oxígeno, pues la hipoxemia suele ser mal tolerada por este tipo de pacientes¹⁰¹.

2.12.5 Tabaco.- Se desaconseja el tabaquismo por posible empeoramiento en su función pulmonar¹⁰⁵ y además de ser un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones quísticas²¹⁶.

2.12.6 Donación de sangre.- Dadas las similitudes entre LAM y cáncer, se podría aplicar el mismo razonamiento para considerar que puede existir un riesgo para el receptor de la transfusión (aunque no se han documentado casos de transmisión de cáncer a través de transfusiones de sangre) pues las personas con evidencia de cáncer, o que actualmente están siendo tratadas por cáncer, no son aceptadas como donantes, tanto como medida de precaución, como para proteger su salud²⁹⁶, pero, exceptuando tumores hematológicos malignos, en distintos centros de donación de sangre, aceptan individuos que han completado el tratamiento para el cáncer no hematológico después de períodos variables de tiempo sin recaída, generalmente de 1 a 5 años²⁹⁶. Pero por analogía con el proceso neoplásico a estos pacientes se les recomienda evitar de forma permanente la donación de sangre²⁹⁶.

En la tabla 8 se resumen las principales diferencias de las dos formas de LAM.

3. HIPERPLASIA MICRONODULAR NEUMOCITARIA MULTIFOCAL

3.1 Definición y antecedentes históricos.- La HMNM o MMPH (*Multifocal Micronodular Pneumocyte Hyperplasia*), es una enfermedad infrecuente, caracterizada por nódulos pulmonares (NP) de pequeño tamaño dispersos en el parénquima pulmonar, asociada en la mayoría de los casos, a CET, siendo la segunda manifestación pulmonar más frecuente en este complejo.

Dada la proliferación epitelial micronodular han sido enfatizados otros nombres descriptivos de esta enfermedad:

I. “proliferación adenomatoide acinar atípica epitelial”²⁴³.

II. “hiperplasia micronodular de neumocitos tipo II”²⁹⁷.

III. “hiperplasia multifocal alveolar”⁶⁷.

Pero, debido a su patogénesis y a la localización de la afectación, el nombre definitivo que actualmente sigue vigente es el de hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, acuñado en 1995²⁹⁸.

Ya en 1975, Corrin describe hallazgos que podrían ser lesiones correspondientes a HMNM que define como proliferación adenomatoide atípica¹⁵⁴, pero no es hasta 1991 cuando por primera vez en Graz (Austria), Popper y colaboradores, describen los hallazgos histológicos en una paciente con CET de 38 años, con afectación renal, cerebral y dermatológica, que, tras el segundo neumotórax, inician estudio pulmonar. Se le realiza TC de tórax (donde se observan áreas enfisematosas y afectación quística difusa sugestiva de LAM) y toracotomía con biopsia pulmonar del lóbulo medio junto con pleurectomía parietal terapéutica, describiendo en la inspección macroscópica de la biopsia la ausencia de NP, sin embargo, en el exhaustivo estudio microscópico observaron nódulos de pequeño y medio tamaño (de hasta 8 mm), correspondientes a conglomerados de neumocitos tipo II, sin características neoplásicas y sin mención a las características histológicas de la posible LAM²⁹⁹.

La HMNM es la causa más probable de NP en pacientes con CET y estos, habitualmente, son de pequeño tamaño (< 10 mm), múltiples, sólidos o en GGO, no calcificados, distribuidos de forma difusa y en la mayoría de los casos, estables en el tiempo⁶¹.

3.2 Epidemiología.- En pacientes CET, la probabilidad de HMNM, según características radiológicas en TC de tórax, está en torno al 40-70%^{57, 65, 66}, no existiendo estudios histológicos amplios para confirmar la prevalencia. Si se ha observado que más del 80% de los pacientes con HMNM asocian CET³⁰⁰ (Tabla 9).

Hasta hace poco se pensaba que la enfermedad más frecuente dentro de CET podría ser la LAM, sin embargo, y dada la detección precoz de lesiones nodulares en TC de tórax en estos pacientes, la prevalencia puede aumentar con los avances en los análisis de imágenes. La prevalencia de HMNM, con diagnóstico radiológico, entre 95 pacientes CET fue del 71% vs al 39% con LAM y con ambas patologías (HMNM y LAM) del 31%⁶⁵ por lo que la prevalencia de HMNM podría ser superior a la LAM³⁰¹.

Dentro de CET, la asociación de las dos patologías pulmonares, fue descrita por primera vez en 1918, pero el autor asoció los hallazgos nodulares a un posible fibrosarcoma renal⁹².

Aproximadamente, ambas pueden estar presentes, en torno al 20-52% de los pacientes CET (con un número de nódulos por encima de 10)^{57, 66, 300, 302} pero si se analiza cuando los NP son escasos, la prevalencia puede aumentar hasta el 78%⁵⁷ siendo más frecuente la asociación de ambas en CET, que la presencia de LAM-CET sin NP, con diferencias estadísticas⁶⁵.

En 2001, existían 28 casos publicados³⁰³, en 2013 menos de 50 y el primer artículo en castellano data de ese mismo año³⁰⁴. En 2017, Nishida, analiza 24 casos; predominando el género femenino en un 92%³⁰⁰, al igual que en otro con un 80%³⁰². En varones se publica el primer caso asociada a CET en 1998²⁹⁷, aunque su incidencia no está clara, según las series la afectación en el varón varía entre el 8-43%^{66, 300, 302}.

La edad al diagnóstico de HMNM suele ser alrededor de los 37 años³⁰² pero ha oscilado entre los 4 años³⁰⁵, adolescentes^{66, 306} y 63 años⁶⁸.

Sin asociación a CET se publicó el primer caso en un varón en 1993³⁰⁷, cinco años más tarde en dos mujeres y dos varones^{297, 308}, así como también muy infrecuentemente, visible en la LAM-S²⁹⁷.

3.2.1 Asociada a CET.- La presencia de HMNM se asocia, en más del 80% a CET³⁰⁰ y es la causa más probable de NP en CET⁶¹. Padeciendo CET la probabilidad de HMNM, según hallazgos radiológicos, se encuentra en torno al 40-70%^{57, 65, 66}.

3.2.1.1 Sin LAM-CET.- Varía según las series; desde un 80%³⁰⁰ sin observar asociación a LAM (no se especifica el número de nódulos para alcanzar diagnóstico de HMNM) y en otras (donde sí se especifica el número de NP diagnósticos) era del 14% (con la presencia de algún NP), y se reducía al 7% si el número de NP era mayor a diez⁵⁷.

I. Varones: primer caso publicado en 1998²⁹⁷. El siguiente caso fue publicado en una revista radiológica; varón de 51 años con tos y disnea de esfuerzo, sin lesiones quísticas en la TC de tórax y con diagnóstico histológico de HMNM obtenida mediante videotoracosopia³⁰⁹, otros pacientes asintomáticos estudiados por sospecha en TC de tórax (solicitado durante

protocolo de seguimiento en CET) confirmándolos de forma similar que en el caso previo³¹⁰⁻³¹². Y el último caso publicado, asintomático y con discapacidad intelectual (con hermana y madre afectas también por HMNM) con NP en GGO confirmando diagnóstico mediante BTB del lóbulo superior derecho, sin complicaciones³⁰¹.

II. Mujeres:

a) Pre menopáusicas: primer caso en 1998 en una paciente de 23 años²⁹⁷, años más tarde, Fujitaka describe a una paciente de 39 años con hiperplasia adenomatosa atípica (AAH) (diagnóstico mediante BTB, nunca antes esta patología descrita en CET) que tras biopsia quirúrgica para asegurar diagnóstico previo (mediante toracoscopia en lóbulo medio y apical inferior ipsilateral) se confirma finalmente la presencia de HMNM³¹³. Otro caso en el único artículo español, en una paciente de 23 años³⁰⁴. También una paciente en el primer artículo que trata sobre la progresión en número y tamaño de los NP a lo largo de los años³¹⁴. Y otros^{301, 315}. Todos con toma de biopsia pulmonar quirúrgica, excepto en algunos donde el diagnóstico se asume por radiología^{300, 316, 317}.

b) Post menopáusicas: Yamanaka publica el primer caso; además es el caso con la edad más avanzada; 56 años (existe el caso de una paciente con 63 años, pero no se especifica si se acompañaba de quistes o no⁶⁸) que describe, a través de las imágenes de la TC torácica, múltiples NP dispersos en GGO, menores a 5 mm, y sin lesiones quísticas, confirmando HMNM sin LAM en el estudio histológico mediante biopsia por toracotomía³¹⁸. Y en 2008 se publica el segundo caso en una paciente de 54 años³¹⁹.

3.2.1.2 *Con LAM-CET*.- Las probabilidades de que ambas enfermedades coexistan se han descrito desde 12 al 53%, incluso hasta 78% con quistes vs 21% sin quistes, con diferencias estadísticas⁵⁷, pero frecuentemente la prevalencia se encuentra entre el 20-30%^{57, 171, 300, 302}.

I. Varones: un único caso publicado ha sido en 2004, un niño de 4 años con diagnóstico histológico, que además, es el segundo caso de fallecimiento conocido por la enfermedad³⁰⁵.

II. Mujeres: confirmados histológicamente mediante biopsia pulmonar quirúrgica en pacientes vivas, el primer caso, el publicado por Popper²⁹⁹ posteriormente otros^{61, 67, 297, 298, 320, 321}, otro asumido por radiología³⁰⁰ e incluso alguno confirmado mediante autopsia²⁴³. Otros casos de mujeres sin confirmación histológica pero con diagnóstico radiológico, fue la serie descrita por Franz, donde el 78% de las pacientes con LAM eran diagnosticadas de algún NP en TC de tórax y si se analizaban aquellas con NP por encima de 10 y LAM, el porcentaje disminuía al 43%⁵⁷.

También se ha descrito el primer caso en una mujer CET embarazada con diagnóstico de ambas patologías (confirmadas por biopsia pulmonar quirúrgica (años antes del embarazo)), con deterioro radiológico pulmonar durante la gestación, así como de los AML renales, con mejoría de ambas afecciones sin tratamiento al mes del nacimiento de su hijo²⁹⁴.

3.2.2 No asociada a CET.- Se han descrito casos, aunque muy inusuales, sin CET, con una frecuencia de menos del 15%³⁰⁰.

I. Varones: Popper describe un caso en 1998 con biopsia pulmonar tras dos neumotórax y sin datos histológicos de LAM³⁰⁸, otro caso donde se encontró tuberculosis (TBC) sincrónica²⁹⁷ y otro caso asociado a la enfermedad de Von Recklinghausen³⁰⁷.

II. Mujeres: primer caso publicado en el año 1998²⁹⁷ y una adolescente de 16 años con pronóstico infausto²⁵².

3.2.3 Asociada a LAM-S.- Su frecuencia es muy baja (1%)¹⁷¹. 3 mujeres en el descriptivo de Muir²⁹⁷ y otros 3 casos, años más tarde¹⁷¹.

3.3 Fundamentos Genéticos.- No están claros y se requieren más estudios³⁰¹. Se han descrito pacientes con HMNM y mutaciones en alguno de los dos tipos del gen TSC, pudiendo

compartir el mismo tipo de mutación entre LAM y HMNM⁵⁷. Franz publicó 10 casos de HMNM asociados a CET, asintomáticos, y obtuvo análisis genético en 7 con una eficiencia en la detección mutacional del 82%. Obtuvo 1 mutación para TSC1 (en una paciente sin LAM (HMNM sólo) y 6 mutaciones para TSC2, todas ellas en pacientes con ambas enfermedades (LAM-HMNM)⁵⁷.

Las mutaciones también son visibles en tejido pulmonar afecto²⁹⁷, aunque no siempre son detectables³⁰³, en ocasiones, la sensibilidad para la detección es baja³²². Por lo que sigue siendo necesario más estudios para comprender mejor la relación de HMNM y su genética³⁰⁰.

Hasta 2019 no se observó agregación familiar en HMNM, un estudio japonés evidenció que en tres miembros de una familia (madre (con posible CET), hija e hijo (ambos con CET definitivo)) presentaban una novedosa mutación germinal en TSC1; descrita como mutación puntual en el intrón 5 del TSC1; con pérdida de la función en TSC1. Esto se observó en las muestras parenquimatosas afectas obtenidas mediante videotoracoscopia (madre e hija, pues no se analizó en la BTB del hijo por tejido escaso) y en sangre periférica de los tres³⁰¹.

Pero en los casos de HMNM sin CET^{297, 308}, la explicación desde el punto de vista genético/patológico, pudiera ser debida a que fuera un CET sin diagnóstico correcto, pues en estas publicaciones probablemente no se evaluaron lo suficiente, pues si el CET surge de una mutación en el gen TSC1 es menos florido que si lo hace desde el TSC2, pudiendo ser más difícil de diagnosticar.

Por lo tanto, la evaluación detallada de todo el cuerpo (incluyendo RMN cerebral), la recopilación de antecedentes familiares extensos y el análisis genético (incluido los más específicos para pacientes menos sintomáticos) son necesarios, en ocasiones, para diagnosticar CET³⁰¹.

3.4 Histología Pulmonar.- Macroscópicamente se pueden observar nódulos blanquecinos normalmente hasta 1 cm, claramente definidos^{304, 318, 319, 323}. A nivel microscópico, se trata de proliferación de neumocitos tipo II a lo largo del septo alveolar, agrandados, con morfología tipo micronodular, múltiple y bien delimitados. La fase temprana se caracteriza por neumocitos hiperplásicos que recubren los tabiques alveolares con poca penetración en estos, y la fase tardía por nódulos dentro de la pared alveolar, agregación intra-alveolar de

macrófagos, vasos linfáticos y alvéolos quísticos dilatados³¹⁸, pudiéndose encontrar ambas fases en el pulmón CET¹⁹. No se han descrito cambios atípicos, destrucción de la estructura alveolar^{300, 319} o invasión a vasos sanguíneos o linfáticos³¹⁸. Los hallazgos ultraestructurales muestran que la proliferación de células epiteliales carecen de electrones lipofílicos o gránulos neurosecretores, lo que sugiere que estas células son derivadas de los neumocitos tipo II¹⁹ y que la mayoría de las células HMNM se transforman en neumocitos cuboides²⁹⁹.

HMB45 es reconocido como un marcador para LAM pero en células HMNM no se ha descrito esta inmunorreactividad, esto, junto con resultados negativos para ER y PR, lo diferencia de LAM³¹⁸ con patogénesis distinta a la proliferación de células lisas en la LAM^{67, 298, 324}. La proliferación epitelial de las células es positiva para queratina, apoproteína tensioactiva, antígeno de membrana epitelial aglutinina 1 ulex europaeus (UEA1), anticuerpos monoclonales para las proteínas surfactantes (SP) A y B, anticuerpos del antígeno epitelial de la membrana (EMA). Pero no para el antígeno carcinoembrionario (CEA) (excepto en un artículo²⁹⁷), desmina, vimentina, alfa-1-actina o HMB45. Los microvasos dentro de los septos alveolares están engrosados y puede ser positivos para alfa-1 actina del músculo liso, pero rara vez positivos para desmina.

El antígeno antinuclear de células en proliferación (PCNA) mostró una reactividad fuertemente positiva en el células de HMNM (90% de las células), también reaccionó positivamente con neumocitos normales y en epitelios bronquiales^{19, 318}.

La histología, cuando coexisten LAM-HMNM, muestra que las células HMB45, positivas de LAM, terminaban en el borde del inicio de la lesión de HMNM²⁹⁷.

3.5 Fisiopatología.- La patogenia de la HMNM no está clara³⁰¹. El desarrollo de HMNM puede requerir la activación de la vía de señalización mTOR derivada de la pérdida de la función en alguno de los genes TSC³²², haciendo que las proteínas alteradas produzcan la proliferación benigna de neumocitos tipo II con la hiperplasia micronodular de neumocitos multifocal consecuente³²². Se encontró LOH en el gen TSC y proteínas relacionadas con mTOR en HMNM en mayor cantidad que en las lesiones preinvasivas de neumocitos³²². Aunque la patogenia de la HMNM no está clara, la LOH se ha observado en tejido pulmonar afecto por HMNM en varios miembros de una misma familia, por lo que parece que puede contribuir a la patogénesis³⁰¹.

Además de la relación causal entre HMNM y los genes TSC, existe similitud morfológica con AAH y con el carcinoma bronquioloalveolar, por lo que, el diagnóstico diferencial con estas patologías debe ser considerado^{297, 302, 322}.

3.6 Manifestaciones clínicas.- Los pacientes con HMNM en la mayoría de los casos son asintomáticos (93%)^{69, 302} y la clínica, cuando está presente, suele ser no progresiva^{69, 73, 110, 302, 309}. Puede haber síntomas respiratorios en aproximadamente el 12% de los pacientes⁶⁸ como la tos seca, disnea y distintos grados de hipoxemia^{73, 110, 302, 309} aunque existen casos en los que puede progresar lentamente siendo bien tolerado sin necesidad de tratamiento³⁰⁰ o en cambio, sufrir un deterioro grave incluso llegando a fallecer, esto ha sido descrito en la literatura en dos casos, ambos, pacientes menores de edad^{252, 305}. Y por otra parte es poco probable que degenere a la malignización^{110, 302}.

Antes del año 2000, se habían publicado muy poco con respecto a la descripción del curso clínico de HMNM⁶⁷ posteriormente algún otro, especialmente con limitación del seguimiento de esta afectación a largo plazo³⁰⁰ con un único estudio⁶⁹.

En el 2012 se publica el primer estudio radiológico retrospectivo para evaluar HMNM en CET, analizando a 73 pacientes CET con TC de tórax disponible: se alcanzó diagnóstico de HMNM radiológico en 42 pacientes con NP compatibles (58%), la mayoría mujeres y en el 38% (16 pacientes) se asociaba LAM-HMNM. Se observaron síntomas respiratorios en el 29% de los pacientes que padecían LAM-HMNM y en el 12% de los HMNM sólo⁶⁸.

Un estudio japonés (el único que estudia la evolución clínica a largo plazo) con 9 pacientes HMNM (diagnóstico histológico) describe estabilidad, tanto clínica en 8 de ellos (uno fallecido por carcinoma broncogénico al año del estudio) como en las PFR, con un período de seguimiento medio de 7 años (4 y 13 años)⁶⁹.

En 2016 Tanaka describe más incidencia de epilepsia en pacientes con HMNM con diferencias estadísticas con respecto a los pacientes sin NP⁶⁶.

Los AML renales son frecuentes en pacientes con CET llegando incluso al 80% y también en pacientes con HMNM. Se han descrito casos de AML en HMNM hasta en el 73% (bilaterales en el 60% de los pacientes) y si se asocia LAM-HMNM su frecuencia aumenta hasta el 83%²⁹⁷,

^{302, 316, 321}. En otro estudio; 60% de los HMNM vs en 34% (con diferencias estadísticas) de los pacientes sin NP⁶⁶.

3.7 Diagnóstico.- No existen guías diagnósticas acerca de HMNM. Esta enfermedad debe considerarse en pacientes con CET y NP bilaterales de pequeño tamaño en TC de tórax^{300, 301}.

La HMNM es la causa más probable de NP en pacientes con CET, habitualmente de pequeño tamaño (< 10 mm), múltiples, sólidos o en GGO, no calcificados, distribuidos de forma difusa y en la mayoría de los casos, estables en el tiempo^{61, 73}. Es tan frecuente que se asocie HMNM a CET, que ha sido publicado el caso de diagnóstico de CET a través del hallazgo histológico de HMNM⁷⁰.

Se pueden observar NP sospechosos de HMNM: en la radiografía de tórax^{300, 304, 309, 313, 321}, en la TC torácica solicitado por otras causas ajenas a CET³¹⁴, frecuentemente en la TC torácica de rutina durante el seguimiento por el propio CET^{300, 310, 318} o hasta ser diagnosticada tras los resultados histológicos de una biopsia pulmonar solicitada sin sospecha previa de HMNM²⁹⁹.

Aunque la mayoría de los estudios se basan en criterios histológicos y/o radiológicos, en algún estudio reciente, se ha encontrado algún marcador analítico orientativo para HMNM, como el caso de las SP; A y D, elevadas en HMNM, con diferencias estadísticas con respecto a pacientes con LAM, aunque se necesitan más estudios para continuar investigando⁶⁹.

El diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia pulmonar, teniendo en cuenta que en muestras pequeñas es muy difícil diferenciarlo del adenoma papilar³⁰⁴.

El diagnóstico histológico se basa en el hallazgo de engrosamiento fibroso de las paredes alveolares y una sola capa de neumocitos tipo II, ligeramente agrandados en la superficie alveolar y sin cambios atípicos o cualquier destrucción de la estructura alveolar³⁰⁰, sin invasión a vasos sanguíneos o linfáticos³¹⁸. En la mayoría de los casos publicados el método diagnóstico más frecuente fue el histológico (habitualmente obtenida la muestra mediante videotoracosopia) habiéndose encontrado sólo cinco mediante BTB, el primero fue en 2017, donde se obtuvieron más de 20 muestras de ambos lóbulos izquierdos³¹⁵, en otro donde, dentro de un estudio, se diagnostican 3 casos⁶⁹ y el último en 2019 no especificando el número de muestras obtenidas (procedentes del lóbulo superior derecho) en un paciente con

afectación radiológica discreta y debido al escaso material histológico obtenido, no se consiguió realizar estudio genético³⁰¹.

También el diagnóstico radiológico, mediante TC de tórax y el hallazgo de NP característicos, se ha asumido en distintos artículos^{300, 316, 317}.

3.7.1 Diagnóstico diferencial.- Las alteraciones radiológicas observadas, no son específicas de esta enfermedad, por tanto, el diagnóstico diferencial con otras enfermedades debe estar presente. Ya en el primer artículo publicado sobre HMNM²⁹⁹, se trataba de diferenciar esta patología con la NID, a esta la definían como una proliferación difusa de neumocitos, limitada por la pared alveolar y su membrana basal, siendo la penetración a las paredes alveolares muy poco común, con infiltrados inflamatorios de granulocitos³²⁵ en los septos alveolares y no una proliferación nodular de células epiteliales. Además se continúa exponiendo las diferencias con los adenomas pulmonares periféricos (pues ambas entidades expresan marcadores similares), sin embargo, en este caso, la posibilidad de que la HMNM se tratara de una etapa temprana del adenoma alveolar, no se pudo descartar²⁹⁹.

Las siguientes enfermedades son las principales para su diagnóstico diferencial:

- I. Adenoma papilar de neumocitos tipo II: dispone de una proliferación papilar, compuesta por una mezcla de células derivadas de la unión bronco-alveolar, por lo tanto, diferentes de la HMNM²⁹⁹.
- II. AAH: habitualmente se encuentra como lesión única y generalmente tienen menos de 5 mm de diámetro^{302, 323} aunque puede coexistir con adenocarcinoma (en este caso, se observan lesiones múltiples³⁰²). Ambas pueden tener tabiques alveolares engrosados con un aumento de fibras elásticas³²³.

La HMNM presenta frecuentemente más de un NP. A nivel histológico, posee un engrosamiento fibroso y aumento de fibras elásticas en los septos alveolares de forma discontinúa o agrupada, no presente en la AAH³⁰¹ y la agregación de macrófagos alveolares en los espacios aéreos y la infiltración linfocítica son comunes en la HMNM³²³.

En la AAH se observan células epiteliales con atipia nuclear de una forma más homogénea entre sus células y una alta relación núcleo-citoplasma, con una estructura alveolar con menos macrófagos intraalveolares que en la HMNM y pueden tener además, tabiques alveolares engrosados con un aumento de fibras elásticas ensambladas de forma reticular³²³. Además muestran inmunorreactividad ocasional para CEA y para la proteína supresora de tumores p53, no presentes en las células HMNM^{302, 323}.

Fujitaka describe a una paciente con 38 años donde la sospecha inicial tras BTB fue de AAH, que tras la biopsia quirúrgica para confirmar esta patología, fue finalmente diagnosticada de HMNM³¹³.

Y el único caso de AAH publicado en la literatura en una paciente con LAM-S ha sido en 2010³²⁶.

III. Carcinoma bronquioloalveolar o adenocarcinoma in situ: específicamente en relación con los NP en GGO. La AAH y el adenocarcinoma bien diferenciado deben ser los diagnósticos diferenciales principales a estudio cuando estos NP están presentes³⁰¹. El carcinoma se puede diferenciar de la HMNM pues esta última no presenta atipia nuclear, mitosis ni componente lepidico periférico. Además el carcinoma puede mostrar un patrón mucinoso o no mucinoso y las paredes alveolares pueden estar intactas y no fibróticas, a diferencia de HMNM³¹⁸. Se han descrito adenocarcinomas con un tamaño < 1 mm³²⁷.

IV. TBC miliar: hay dos casos descritos con patrón micronodular en TC de tórax donde se inicia terapia anti-TBC (sin aislamiento microbiológico) y tras no mejoría radiológica pasado un mes de tratamiento, se le realiza videotoracoscopia alcanzando el diagnóstico de HMNM (asociada a CET)^{328,323}.

V. HPCL: además de la historia clínica, la distribución de nódulos es la clave para diferenciar estas entidades. La HPCL se manifiesta, en su etapa inicial, como NP centrolobulares en la parte inferior pulmonar y progresa a enfermedad pulmonar quística desde el ápice a las bases, con preservación de los ángulos costofrénicos y desaparición de los NP en la etapa final^{202, 309}.

- VI. Neumonitis inducida por inhibidores de mTOR: aunque la frecuencia es baja (6%), la neumonitis farmacológica inducida por los fármacos utilizados en pacientes CET se han descrito, las imágenes radiológicas están descritas como NP en GGO, tanto difusos como de predominio en lóbulos inferiores, así como nódulos de pequeño tamaño, resolviéndose tras la suspensión del fármacos desde semanas a algunos meses o incluso a veces es necesario la utilización de un pulso de corticoides sistémicos²⁶¹.
- VII. Hemangioma esclerosante (neumocitoma) y adenoma alveolar: lesiones benignas que a menudo se presentan como una masa solitaria³²³, el hemangioma además muestra densidad mixta, con un patrón en circunferencia bien delimitado en el margen^{299, 318, 323}.
- VIII. Tumorlets: consisten en pequeñas proliferaciones de células neuroendocrinas que se pueden encontrar en un estroma fibroso y muestran crecimiento peribronquiolar o intraalveolar y proliferan dentro del epitelio de las vías respiratorias^{304, 318}.
- IX. Otras: quimiodectoma, nódulos de tipo meningotelial³⁰³.

3.8 Radiología torácica.- Según la última guía para la definición de alteraciones radiológicas torácicas podemos definir al NP como una opacidad redondeada, que mide hasta 3 cm de diámetro. Un micronódulo mide menos de 3 mm diámetro y una masa es una opacidad mayor de 3 cm de diámetro (sin tener en cuenta el contorno, el borde o características de su densidad), generalmente la masa implica una opacidad sólida o parcialmente sólida que con TC se puede evaluar su tamaño, ubicación, atenuación junto con otras características²¹³.

Según la densidad del NP se puede clasificar en:

- I. NP sólido: tiene atenuación, o señal de tejido homogénea al de los tejidos blandos.
- II. NP en GGO: se manifiesta como aumento brumoso de la atenuación en el pulmón que no borra el bronquio ni los márgenes vasculares. Es causado por un llenado parcial de los espacios aéreos, engrosamiento intersticial (debido a líquido, a células y/o a fibrosis), colapso parcial de alvéolos, aumento volumen de sangre capilar o una

combinación de estos, siendo el factor común el desplazamiento parcial del aire. El GGO es menos opaco que la consolidación.

III. NP parcialmente sólido o semisólido: consta de ambas densidades; componente en GGO y sólido.

Según el patrón de distribución, el patrón nodular se caracteriza por la presencia de innumerables pequeñas opacidades redondeadas de diámetro de 2 a 10 mm con distribución habitualmente uniforme, pudiendo ser clasificado en una de las tres distribuciones anatómicas: centro lobular (separados por varios milímetros de las superficies pleurales y tabiques interlobulares), linfática o aleatoria²¹³.

3.8.1 Características nodulares en HMNM según los estudios disponibles.- Según las publicaciones^{57-59, 61, 66-69, 103, 120, 171, 302, 303, 329, 330} se concluye con las siguientes características:

- I. Morfología: redondeada^{57, 67, 68, 103, 120, 171, 302}.
- II. Tamaño: de 1 a 14 mm^{57, 61, 67, 68, 103, 171, 302} e incluso alcanzando 20 mm³⁰² pero el tamaño medio suele ser de 6,6 mm⁶⁸ y la mayoría por encima de 3 mm⁵⁷.
- III. Número: el diagnóstico de HMNM con una sola lesión pulmonar de 8 mm tipo GGO en una paciente sin CET ha sido publicado³³¹. Por encima de 3 nódulos pulmonares es donde se encuentran la mayoría de estudios con HMNM^{57, 68, 171, 302}, si se toma en cuenta al menos uno también se ha analizado⁶⁸. Cuando se analiza por subgrupos en el número, hasta el 58% presentan entre 3 y 10 NP, un 31% entre 11 y 30 nódulos y por encima de treinta el 12%⁶⁸.
- IV. Densidad: sólidos no calcificados o en vidrio deslustrado^{57, 59, 67, 103, 120, 171, 302, 329}. En un estudio, se subclasificó las densidades y se obtuvo la mayoría para densidad mixta 67%, sólidos en un 26% y GGO puro 7%⁶⁸ en otros estudios el 100% fueron en GGO³⁰².
- V. Distribución: aleatoria o difusa^{59, 61, 67, 69, 302} en el 90%⁶⁸. Sólo en un estudio se publicó predominio en lóbulos superiores y regiones periféricas⁵⁷.
- VI. Comportamiento temporal: estables sin variación en el tiempo en cuanto al tamaño o número^{61, 67-69}, incluso en 9 años³³⁰ y hasta 13 años en algún paciente⁶⁹. En un

estudio donde se incluyeron a tres pacientes con antecedentes de melanoma, cáncer (ca) colon y ca uterino, con más de 11 NP sugestivos de HMNM, no se observaron cambios en los 4 años de seguimiento⁶⁸. Un caso con HMNM diagnosticado un año antes, falleció por ca de células grandes pulmonar un año después del diagnóstico tumoral⁶⁹. Otro caso que no presentó NP al inicio del estudio, debutó a los 6 meses con un NP de 6 mm junto con un carcinoma de mama metastásico, asumiendo el diagnóstico como depósito secundario⁶⁸.

También se ha constatado progresión discreta en número y tamaño (con buen pronóstico ambos casos): primer caso publicado demostrado histológicamente³¹⁴ y otro anterior, con diagnóstico previo de HMNM pero sin biopsia durante el deterioro (paciente en estado de gestación)²⁹⁴.

VII. Captación radiológica: según el único estudio donde se valora la captación patológica de 18-fluorodeoxiglucosa en la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) de estos NP, fue negativa³¹⁵.

VIII. Transformación neoplásica: la transformación de HMNM a tumor maligno se considera inusual³⁰⁰. Sin demostración histológica clara en ningún artículo, se ha encontrado un caso en un artículo, con el texto principal en japonés, donde en una paciente de 69 años es diagnosticada de un NP de 3 cm en lóbulo superior derecho con PET-TC positivo y otros muchos NP dispersos PET-TC negativos, donde tras la resección terapéutica del segmento anterior del lóbulo superior derecho se evidencia adenocarcinoma, la mayoría de los nódulos dispersos eran compatibles con HMNM, pero lo llamativo del caso es que observan múltiples focos de adenocarcinomas microscópicos con patrón lepidico, señalando el riesgo en estos pacientes, la necesidad de seguimiento e incremento de estudios³³² y otro caso de neoplasia pulmonar en un paciente con HMNM (ca de células grandes) falleciendo a los dos años del diagnóstico de HMNM, sin demostración tampoco de transformación neoplásica⁶⁹.

IX. Otras características: no se han descrito adenopatías mediastínicas. Así como cambios en el número, tamaño, distribución o comportamiento, ante la presencia o no de LAM.

3.9 Pruebas de función pulmonar.- Existen pocos estudios donde se analicen las PFR en pacientes con HMNM. En la mayoría de los pacientes, no se observa ninguna alteración. Se analizan los escasos estudios que las describen:

- I. Primer estudio⁶⁸: analiza las PFR en 9 pacientes con HMNM; más del 50% de las PFR fueron normales (no se muestran los resultados clasificados de las distintas PFR). Las que presentaban alguna alteración, 4 casos con HMNM; 3 con LAM-HMNM y 1 caso con HMNM sólo.
- II. Segundo estudio⁵⁸: se comparan 24 pacientes HMNM sólo vs 24 pacientes CET sin afectación pulmonar (CET sólo): no observando diferencias estadísticas en cuanto a la función pulmonar en espirometría, pletismografía, DLCO o 6MWT, así como tampoco diferencias en la presencia de algún síntoma respiratorio.
- III. Tercer estudio⁶⁹: analiza la función pulmonar en 7 pacientes HMNM y observa un FEV1 medio del 97% y una DLCO media del 84%, por lo tanto, sin alteración en las PFR realizadas.

3.10 Tratamiento.- No existen guías terapéuticas para el tratamiento de HMNM por lo tanto no se conoce el tratamiento específico. Dada la estabilidad en el tiempo y la escasísima evidencia de deterioro clínico o funcional en el tiempo, las evidencias en cuanto al inicio de algún tratamiento son muy escasas.

En la mayoría de los estudios con los inhibidores mTOR se focalizan en LAM^{87, 88, 260, 261, 264, 333-335} junto con AML renales^{85, 86, 255, 263} sin alusión a HMNM, tampoco en otros, con sirolimus inhalado²⁵⁶ o con simvastatina²⁶⁷.

Se ha publicado exacerbación radiológica de HMNM y LAM durante la gestación con regresión de ambas, al año del nacimiento del bebé, sin tratamiento activo²⁹⁴.

Y el único y primer artículo publicado sobre el efecto del tratamiento con inhibidores de mTOR en HMNM ha sido en 2019, donde en el caso de una paciente con diagnóstico radiológico, asintomática respiratoria y sin PFR, inicia everolimus 5 mg/día para el control de AML renales bilaterales que tras repetir TC de tórax al año se observó mejoría en la afectación pulmonar por HMNM³³⁶.

3.11 Pronóstico.- Aunque su historia natural no está clara, lo más frecuente es que se mantengan estables a lo largo del tiempo tanto en número como en tamaño^{61, 67-69} con un pronóstico favorable.

No obstante, también se ha informado de la progresión de los NP en una paciente de 35 años (con diagnóstico histológico previo a los 27 años) con deterioro radiológico tanto en número como en tamaño de los NP (probablemente pudiera ser deterioro leve (pues aunque no especifica el número de NP o medidas distintas entre ellos para valorar el deterioro, en los cortes de TC de tórax comparativos que se muestran en el artículo, existe un aumento de 2 NP)) en todo momento asintomática respiratoria y sin alteración en las PFR realizadas, incluso durante los 4 años de seguimiento³¹⁴.

Un caso de deterioro respiratorio grave en una adolescente de 16 años con HMNM (confirmada en biopsia pulmonar quirúrgica) que requirió trasplante unilateral izquierdo con fallecimiento al tercer día post-trasplante por fracaso respiratorio y renal, con resultados en autopsia de daño alveolar agudo en el implante y HMNM en pulmón derecho²⁵². Dos años más tarde, el caso de un niño de 4 años con CET y ambas patologías asociadas, LAM-HMNM, (diagnosticado mediante toracoscopia) con cuadros infecciosos pulmonares de repetición desde el nacimiento, falleciendo finalmente por distress respiratorio secundario a HMNM según curso y evolución clínica, pues la necropsia no fue autorizada³⁰⁵.

Por otra parte, el riesgo de malignización es muy poco probable^{19, 300}.

El único caso tumor de células claras o tumor sugar, de 1 cm de diámetro en una paciente de 32 años con LAM-HMNM se publicó en 1997 se trataba de un NP de 2 cm GGO y con buen pronóstico tras la resección³²⁴. Se ha publicado el caso de una paciente con 69 años y adenocarcinoma pulmonar, un NP sólido PET positivo de 3 cm, con múltiples focos tumorales milimétricos, en el seno de una HMNM³³².

3.12 Recomendaciones.- No existen guías en estos pacientes.

En todos los estudios sobre HMNM, recomiendan evaluaciones y seguimiento a largo plazo^{68, 69} sin especificar ni el número de años ni qué tipo de programación temporal para la TC torácica, y aunque en la gran parte de los casos se observa estabilidad, es necesario un seguimiento a largo plazo además de una evaluación individual adicional si los NP aumentan

de tamaño o número, además de estudios para el desarrollo de protocolos de diagnósticos y manejo en HMNM^{68, 69}.

Hasta que algún protocolo o guía sea publicada podemos basarnos en el seguimiento de nódulos de pequeño tamaño y GGO, según las guías europeas:

3.12.1 Nódulos pulmonares de pequeño tamaño.- Definidos como NP < 5 mm. En pacientes sin historia de ca y no fumadores, el riesgo de que un NP < 5 mm sea maligno es del 1%, siendo en pacientes fumadores diez veces superior³³⁷.

En 1999 se publica un estudio sobre la probabilidad de ser diagnosticado de NP; se realizó TC de tórax a 1000 pacientes mayores de 60 años, no fumadores o exfumadores (con baja carga tabáquica, < 10 paquetes/año (paq-año)) y se describieron NP en el 23% (2,7% resultaron neoplásicos)³³⁸.

Otro estudio con 2832 fumadores (carga tabáquica media de 20 paq-año) y mayores de 50 años se observó que en 36 pacientes fueron diagnosticados de ca broncogénico, el 80% > 8 mm, y sólo en uno se diagnosticó un ca con un NP < 5 mm³³⁹. Benjamin publica el seguimiento a lo largo de 2 años de 87 pacientes con NP de 1 cm y confirma etiología neoplásica en el 11%³⁴⁰. Por lo tanto³³⁷;

- 0,2% malignidad en NP $\leq$ 3 mm. Si existe factor de riesgo (FR), se recomienda TC de tórax al año.
- 0,9% malignidad en NP 4-7 mm: si no FR: TC al año. Si FR, TC de tórax a los 6 meses hasta 2 años.

3.12.2 GGO.- Las recomendaciones para el manejo de nódulos en GGO según la guía Fleischner³⁴¹ son las siguientes:

I. GGO solitario puro:

- si tamaño $\leq$ 5 mm; no realizar TC de tórax de seguimiento.
- si > 5 mm; TC de tórax a los 3 meses y confirmar la presencia del NP y si persiste; realizar TC de tórax anual hasta completar seguimiento de 3 años.

II. GGO solitario componente mixto:

- realizar PET-TC si parte sólida > 1 cm.
- si parte sólida < 5 mm; TC de tórax anual hasta completar 3 años.
- si parte sólida $\geq$ 5 mm; biopsia o resección quirúrgica.

III. GGO múltiples:

a) GGO múltiples puros:

- si tamaño $\leq$ 5 mm; descartar otras causas de GGO. TC de tórax a los 2 y 4 años.
- si tamaño > 5 mm; TC de tórax a los 3 meses y posterior anual hasta 3 años.

b) GGO múltiples con parte sólida:

- TC de tórax a los 3 meses, si persisten; biopsia o resección quirúrgica.

En la tabla 10 se resumen las características resumen de la HMNM.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El estudio global respiratorio de pacientes con CET es imprescindible para el diagnóstico de la afectación pulmonar en esta enfermedad, para ello, se ha seleccionado a los pacientes CET sin discapacidad intelectual que puedan llegar a completar el estudio, e independientemente de la presencia, o no, de síntomas respiratorios, se ha realizado una evaluación de las posibles manifestaciones clínicas respiratorias, de la función pulmonar completa, así como de imágenes de pulmón actualizadas mediante TC de tórax para definir con precisión la posible afectación del aparato respiratorio en esta población.

Este estudio aporta el conocimiento de la posible afectación respiratoria en una población con una enfermedad rara procedente de una unidad de referencia en un centro hospitalario terciario.

Es importante la realización de este estudio, pues a nivel nacional, y desde 2009¹¹⁸, no se han encontrado publicaciones con la evaluación global respiratoria de un grupo de pacientes con CET.

Ayudaría a completar conocimientos sobre estos pacientes con el fin de continuar la investigación y progreso para el avance en la precocidad en el diagnóstico y evaluación periódica ante posible deterioro funcional, así como la posibilidad de terapias apropiadas aplicadas precozmente en aquellos casos que así lo requirieran.

OBJETIVOS

1. OBJETIVOS PRINCIPALES.-

- I. Calcular la prevalencia de LAM en los pacientes con el complejo esclerosis tuberosa del Hospital Universitario 12 de Octubre.
- II. Calcular la prevalencia de HMNM en los pacientes con el complejo esclerosis tuberosa del Hospital Universitario 12 de Octubre.
- III. Evaluar las manifestaciones clínicas respiratorias actuales en los pacientes con el complejo esclerosis tuberosa del Hospital Universitario 12 de Octubre.
 - a) Disnea, mediante la escala Medical Research Council.
 - b) Neumotórax.
 - c) Insuficiencia respiratoria.
 - d) Dolor torácico.
 - e) Tos.
 - f) Sibilancias.
 - g) Hemoptisis.
- IV. Describir las alteraciones radiológicas, mediante TC de tórax, en los pacientes con el complejo esclerosis tuberosa del Hospital Universitario 12 de Octubre.
 - a) Presencia de sólo quistes.
 - b) Presencia de sólo nódulos pulmonares.
 - c) Presencia de quistes junto con nódulos pulmonares.
 - d) Ausencia de afectación radiológica pulmonar.
- V. Conocer la función pulmonar en los pacientes con el complejo esclerosis tuberosa del Hospital Universitario 12 de Octubre.
 - a) Volúmenes dinámicos mediante espirometría y test broncodilatador.

- b) Volúmenes estáticos mediante pletismografía.
- c) Capacidad de difusión del monóxido de carbono mediante test de difusión.
- d) Parámetros respiratorios de esfuerzo mediante test de la marcha de los 6 minutos.
- e) Saturación de oxígeno basal mediante pulsioximetría digital.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.-

I. Describir la afectación extrapulmonar en los pacientes con el complejo esclerosis tuberosa del Hospital Universitario 12 de Octubre.

- a) Afectación neurológica.
- b) Afectación renal.
- c) Afectación dermatológica.
- d) Afectación ósea.
- e) Afectación cardíaca.
- f) Afectación hepática.
- g) Afectación ocular.

II. Comparar variables clínicas respiratorias, radiológicas, función pulmonar y manifestaciones extrapulmonares entre los siguientes grupos:

- a) Pacientes con quistes vs sin quistes.
- b) Pacientes con nódulos pulmonares vs sin nódulos pulmonares.
- c) Pacientes con afectación pulmonar vs sin afectación pulmonar.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional descriptivo unicéntrico realizado en pacientes con Complejo Esclerosis Tuberosa (CET) del Hospital Universitario 12 de Octubre (HU12Oct) seleccionados entre octubre 2015 y agosto 2017. A todos aquellos que cumplían criterios de inclusión se les realizó una entrevista personal clínica y respiratoria, exploración física respiratoria, pruebas de función respiratoria (PFR) completas; espirometría basal forzada (espirometría), test broncodilatador (test BD), pletismografía, difusión de monóxido de carbono (DLCO) y test de la marcha de seis minutos (6MWT), y por último estudio radiológico torácico mediante tomografía computarizada (TC) de tórax. Describiendo en cada uno de ellos, las características clínicas respiratorias y extrapulmonares, exploración física respiratoria, los resultados en las PFR y los hallazgos radiológicos en TC de tórax, todo ello realizado entre septiembre 2017 y julio 2019 en el HU12Oct, Madrid.

2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

2.1 Selección de la población.-

En el presente estudio se han incluido consecutivamente a todos los pacientes diagnosticados de CET del HU12Oct por la unidad de referencia de CET desde octubre 2015, hasta agosto 2017.

2.2 Criterios de participación en el estudio.-

2.2.1 Criterios de inclusión.-

- I. Edad igual o superior a 18 años.
- II. Diagnóstico de CET definitivo³⁶ mediante test genético (identificación de alguna mutación en el gen TSC1 o en el TSC2) o por criterios clínicos (Tabla2), realizados en la Unidad de CET del HU12Oct.

Los criterios clínicos que deben cumplirse (dos criterios mayores o, uno mayor y dos menores) son los siguientes:

- a) Criterios mayores:

- Máculas hipocrómicas: al menos 3 o más. De tamaño igual o superior a 5 mm.
- Angiofibromas faciales: al menos 3 o más.
- Placa fibrosa cefálica.
- Fibromas ungueales o tumores de Koenen: al menos 2 o más.
- Parche de shagreen o chagrin.
- Múltiples hamartomas retinianos.
- Displasias o túberes corticales.
- Nódulos subependimarios (SEN).
- Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA).
- Rabdomiomas cardíacos.
- Linfangioleiomiomatosis (LAM).
- Angiomiolipomas (AML) renales: al menos dos o más.

b) Criterios menores:

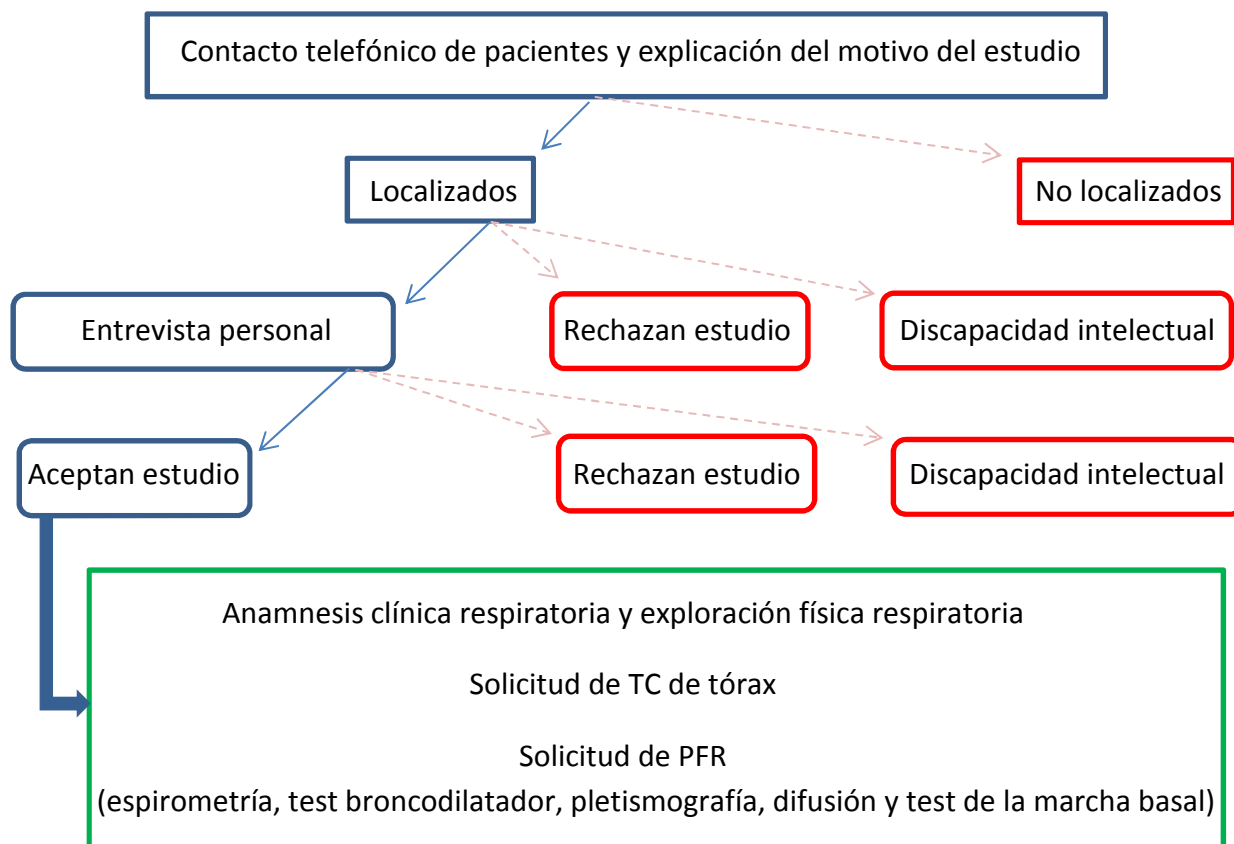
- Lesiones dérmicas en “confeti”.
- Puntos dentales: al menos 3 o más.
- Fibromas bucales: al menos 2 o más.
- Parches acrómicos retinianos.
- Múltiples quistes renales.
- Hamartomas no renales.

III. Firma del consentimiento informado (CI).

2.2.2 Criterios de exclusión.-

- I. Mujeres embarazadas.
- II. Pacientes con sospecha o diagnóstico de proceso neoplásico activo o diagnosticado en un período inferior a 5 años desde la fecha del inicio del estudio.
- III. Pacientes con discapacidad mental que impida tanto la comprensión del estudio como la colaboración en la realización del total de las pruebas diagnósticas.
- IV. Cirugía ocular o desprendimiento de retina previo que pueda provocarle complicaciones oculares en relación con el esfuerzo físico durante las pruebas de función respiratoria (PFR).
- V. Neumotórax reciente, < 1 mes, que pueda recidivar en relación con el esfuerzo físico durante la realización de las PFR.
- VI. Diagnóstico previo de aneurisma torácico, abdominal o cerebral (de cualquier tamaño) que puedan sufrir alguna complicación en relación con el esfuerzo físico durante la realización de las PFR.
- VII. Patología cardiovascular inestable reciente, < 1 mes, que pueda recidivar o padecer alguna complicación en relación con el esfuerzo físico durante la realización de las PFR.
- VIII. Cirugía de tórax o abdomen reciente, < 1mes, que pueda complicarse en relación con el esfuerzo físico durante la realización de las PFR.
- IX. Pacientes con rechazo a la participación en el estudio.
- X. Pacientes no localizados.

3. PROCEDIMIENTOS



3.1 Anamnesis a través de cita médica especializada presencial.-

A través del número de historia clínica se localizó el contacto telefónico de cada paciente. Con los que se logró contactar, se les explicó brevemente el estudio, en el que de forma voluntaria, podrían participar. En aquellos que no presentaban discapacidad intelectual severa y donde la respuesta a la participación en el estudio fue afirmativa, se les facilitó una cita personal médica especialista con la responsable del estudio (Dra. Antolina Gómez López) en el HU12Oct, Madrid.

Una vez en la consulta, tras la presentación personal y acomodación del paciente, se le explicaba de forma detallada el estudio así como sus objetivos, se les hacía entrega de esta información por escrito y se especificaba la libertad de participación en el mismo, tras todo esto, se procedía a la firma del CI, con entrega de copia para el paciente.

Tras la firma del CI, se procedía a la anamnesis completa del paciente, incluyendo método diagnóstico de CET, edad al diagnóstico de éste, antecedentes familiares de CET, clínica debut de la enfermedad, paternidad/maternidad y si tenían hijos afectos, antecedentes tumorales y fecha de los mismos y otras comorbilidades. Además se valoró los síntomas respiratorios tanto actuales (inicio en un período inferior a tres meses) o pasados (iniciados en un período superior a tres meses), en el caso de neumotórax y quilotórax se especificó si fue unilateral o bilateral, lateralidad torácica y si hubo recidiva con registro de la fecha, También se registró el diagnóstico de linfangioleiomiomatosis (LAM) o de hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal (HMNM) ya existentes. Y finalmente, la afectación extrapulmonar en cada paciente.

Se consideraron los siguientes síntomas respiratorios:

- I. Disnea: dificultad para respirar, falta de aire o ahogo. La subjetividad del síntoma hace difícil su medición, por lo que es necesario cuantificarla mediante herramientas diseñadas para tal fin como la escala clínica Medical Research Council (MRC) que valora la disnea durante el ejercicio (Tabla 11)³⁴².
- II. Tos: expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones, puede ser; aguda (menor a ocho semanas) o crónica (mayor a ocho semanas)³⁴³.
- III. Expectorcación: expulsión mediante la tos, o el carraspeo, de flemas u otras secreciones formadas en las vías respiratorias³⁴⁴.
- IV. Dolor torácico: presencia de dolor o molestia anómala localizada en el tórax³⁴⁵.
- V. Hemoptisis: expulsión de sangre por la boca mediante la tos³⁴⁶.
- VI. Neumotórax: presencia de aire dentro del espacio pleural, que modifica la presión subatmosférica (negativa) intrapleural y ocasiona un colapso pulmonar parcial o total. El neumotórax espontáneo puede ser; primario: cuando no hay una evidente enfermedad pulmonar, o secundario: cuando hay enfermedad pleuropulmonar subyacente³⁴⁷.
- VII. Quilotórax: acumulación del líquido linfático en la cavidad torácica³⁴⁵.

VIII. Insuficiencia respiratoria: existencia de un valor de la presión arterial de oxígeno (PaO₂) inferior a 60 milímetros de mercurio (mmHg) o de la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) igual o superior a 45 mmHg³⁴⁸.

Las afectaciones extrapulmonares analizadas fueron las siguientes:

- I. AML renales: tumores benignos compuestos por grasa, músculo liso, células linfangioleiomiomatosas y estructuras vasculares dismórficas de bajo grado de malignidad visualizados en una prueba de imagen abdominal¹⁵³.
- II. Quistes renales: dilataciones saculares o fusiformes benignas de contenido líquido visualizados en una prueba de imagen abdominal³⁴⁹.
- III. Epilepsia: aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro valorada por Neurología³⁵⁰.
- IV. Túberes o displasias corticales: alteraciones de la corteza cerebral con displasia, arborización dendrítica y axonal, astrocitos dismórficos gigantes, con zonas de gliosis y desmielinización visualizados en una prueba de imagen cerebral³⁵¹.
- V. SEN: hamartomas formados por astrocitos displásicos y células gigantes que tienden a calcificarse visualizados en una prueba de imagen cerebral³⁵¹.
- VI. SEGA: tumor subependimal de células gigantes cerebral de bajo grado de malignidad visualizado en una prueba de imagen cerebral³⁵¹.
- VII. Manchas hipomelanocíticas: manchas lanceoladas o en hoja de fresno, de escasos milímetros a varios centímetros, número variable (desde dos hasta 40), con distribución asimétrica, presentes en tronco y glúteos e infrecuentemente en la cara, visibles en la exploración física dermatológica³⁵¹.
- VIII. Lesiones en “confeti”: manchas hipomelanocíticas, blancas múltiples, de 1 a 2 milímetros (mm), distribuidas en las extremidades, visibles en la exploración física dermatológica³⁵¹.
- IX. Angiofibromas faciales: neoformaciones de aspecto papular distribuidas de forma bilateral y simétrica en áreas centofaciales, especialmente en los pliegues

nasolabiales, mejillas y mentón, tienden a respetar el labio superior. Tienen una elevada proliferación vascular que les confiere una coloración rojiza visible en la exploración física dermatológica³⁵¹.

- X. Placas de shagreen o chagrin: lesiones irregulares, elevadas, de tamaño variable con textura de piel de naranja y consistencia de goma. Se localiza en superficies dorsales, especialmente en la región lumbosacra y con menos frecuencia en región anterior del tronco, visibles en la exploración física dermatológica³⁵¹.
- XI. Placas fibrosas: placas elevadas de color amarillo marrón o del color de la piel, de forma y tamaño variable, que miden desde pocos mm hasta varios centímetros (cm). Se localizan en la frente y cuero cabelludo, consistencia dura y superficie lisa o rugosa, visibles en la exploración física dermatológica³⁵¹.
- XII. Fibromas ungueales o tumores de Koenen: son neoformaciones de aspecto nodular del color de la piel o rosados, localizados en los pliegues periungueales laterales, la lámina ungueal o los pliegues ungueales proximales de los dedos de las manos o los pies, visibles en la exploración física dermatológica³⁵¹.
- XIII. Fibromas orales: tumores benignos subcentimétricos localizados en las encías o en mucosa bucal, visibles en la exploración física dermatológica³⁵¹.
- XIV. AML hepáticos: tumores compuestos por grasa, músculo liso, células linfangioleiomiomatosas y estructuras vasculares dismórficas de bajo grado de malignidad, visualizados en una prueba de imagen abdominal³⁵².
- XV. Rabdomiomas cardíacos: hamartoma cardíaco, generalmente múltiples y se originan en el septo ventricular o en las paredes de los ventrículos visualizados en una prueba de imagen cardiológica³⁵¹.
- XVI. Hamartomas retiniano: tumores congénitos benignos, solitarios o múltiples, compuestos por células gliales de predominio astrocítico, visualizados en una prueba de imagen oftalmológica³⁵¹.
- XVII. Lesiones óseas escleróticas: visualizados en una prueba de imagen³⁵¹.

XVIII. Trastorno de ansiedad y/o depresión: diagnosticados previamente³⁵³.

Y finalmente se procedía a la exploración física respiratoria:

- I. Medición de la saturación de oxígeno (SpO₂) mediante pulsioximetría (“*MINOLTA, Modelo Pulsox-7*”): la SpO₂ se realizaba como primer paso en la exploración física tras la anamnesis clínica. Con el paciente en sedestación, se introducía el dedo índice de una de las dos manos en el pulsioxímetro y tras diez minutos en reposo, y tras observar estabilidad en la cifra de SpO₂, se registraba el resultado en porcentaje.

Es la prueba clínica no invasiva más importante para evaluar la eficacia del transporte de oxígeno en la hemoglobina (Hb). Esto se debe a que, la gran mayoría del O₂ en la sangre está unido a la Hb, mientras que una cantidad mínima se disuelve en el agua plasmática. La saturación de Hb se puede determinar en un entorno clínico mediante el uso de la oximetría de pulso, que mide las diferencias en la absorción de la luz en longitudes de onda específicas³⁵⁴.

La oximetría de pulso es un monitor no invasivo que mide la SpO₂ en la sangre al iluminar la luz en longitudes de onda específicas a través del tejido (más comúnmente el lecho de la uña). La Hb desoxigenada y oxigenada absorbe luz a diferentes longitudes de onda (660 nanómetro (nm) y 940 nm respectivamente), y la luz absorbida es procesada por un algoritmo para mostrar un valor de saturación. Los oxímetros de pulso generalmente se calibran a un rango de saturación de 70% a 100% con una precisión de 2% a 4%, lo que significa que el oxímetro de pulso si está leyendo a menos del 70%, puede no ser preciso en comparación con el gas de sangre invasivo estándar. Los oxímetros de pulso no son invasivos y son bien tolerados. Los niveles de SpO₂ de alrededor del 96% al 100% se consideran normales al nivel del mar³⁵⁴.

- II. Auscultación pulmonar mediante fonendoscopio (*Littmann Master Cardiology Modelo 2167*): realizada por la Dra. Gómez López, especialista en Neumología. Se procedía a ello mediante la colocación dinámica sobre la caja torácica y comparando las posiciones equivalentes en ambos lados del tórax; derecho e izquierdo y en cada plano; anterior y posterior, así como en caras laterales de ambos hemitórax, para

tratar de identificar asimetrías en la calidad o el volumen de los ruidos respiratorios si existiesen. Los ruidos respiratorios normales están directamente relacionados con la velocidad del flujo aéreo y el área total de la vía aérea, pudiendo diferenciar³⁵⁵:

- a) Murmullo vesicular conservado (MVC): producido por el movimiento de aire dentro y fuera del pulmón. Consta de un pico de potencia entre los 40 y 100 hertzios (Hz) con una posterior disminución exponencial del orden de 30 decibelios (dB) a 300 Hz. El sonido inspiratorio tiene su origen en las vías aéreas lobares y segmentarias, mientras que el sonido espiratorio se origina en las vías aéreas de mayor calibre³⁵⁵.
- b) Crepitantes: pequeños ruidos chasqueantes, burbujeantes o estrepitosos en los pulmones. Se pueden describir como húmedos, secos, finos o roncos³⁵⁶.
- c) Roncus: ruidos que parecen ronquidos y ocurren cuando el aire queda obstruido o el flujo de aire se vuelve áspero a través de las grandes vías respiratorias³⁵⁶.
- d) Sibilancias: sonidos continuos de carácter musical que se originan por la oscilación inducida por el flujo aéreo sobre las paredes de las vías aéreas en los bronquios que presentan una mucosa edematosa o cuya luz está ocupada, con un diámetro por debajo de un cierto valor crítico, todo ello contribuye a la vibración de la pared y, en consecuencia, a la generación del sonido agudo musical, parecido a un silbido durando más de 250 milisegundos (ms).^{355, 357}.

III. Valoración de acropaquias digitales o dedos en palillo de tambor: agrandamiento indoloro y redondeado de las falanges terminales³⁵⁸.

3.2 Estudio radiológico mediante TC de tórax.-

En un primer lugar se valoró, a través de la historia clínica del paciente en el HU12Oct, la existencia de tomografía computarizada (TC) de tórax realizado en los doce meses previos al inicio del estudio, si existía esta prueba de imagen, no se les solicitaba de nuevo. Para el estudio del pulmón, la TC torácica tipo helicoidal sin contraste intravenoso (CIV) fue la técnica de imagen torácica de elección para el estudio de nuestros pacientes con CET.

La TC de tórax consiste en la transmisión de los rayos X a través del paciente en un gran número de proyecciones, estas, se obtienen mediante la acción combinada del tubo de rayos X, rotando alrededor del paciente, y de sistemas detectores que cuentan con cientos de elementos a lo largo del arco detector (generalmente unos 800 - 1000 elementos), con decenas, e incluso cientos, de filas contiguas de detectores alineadas a lo largo del eje de rotación. Los valores de píxel que se asignan en las imágenes de TC están relacionados con la atenuación en el tejido correspondiente, o más concretamente, con el coeficiente de atenuación lineal μ ³⁵⁹.

La ley de Beer-Lambert establece la relación entre la intensidad del haz inicial de rayos X (I_0), el coeficiente de atenuación lineal μ , el espesor del material x (x), y la intensidad del haz atenuado de rayos X, $I(x)$.

El coeficiente de atenuación lineal μ , depende de la composición y densidad del material y de la energía de los fotones³⁵⁹:

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x}$$

El principio básico de funcionamiento de la TC arranca con la medida de las intensidades del haz de rayos X inicial y final³⁵⁹. La adquisición de las imágenes se realiza con valores intermedios de tensión (120 kilovoltios (kV) y valores bajos de intensidad de corriente del tubo (entre 20 y 100 miliamperios (mA)). En la TC helicoidal la geometría de una adquisición es la trayectoria circular del tubo de rayos X que se transforma en una hélice desde la perspectiva del paciente, el desplazamiento de la camilla se expresa generalmente en relación con la anchura nominal del haz (igual a la anchura de corte en equipos de corte único); el cociente entre el desplazamiento de la camilla en una rotación de 360° del tubo y la anchura nominal del haz se denomina factor de paso o *pitch*. La TC multicorte se realiza en una inspiración con espesores de corte radiológico muy por debajo de 1 mm. Antes de la reconstrucción de la TC se toma el logaritmo de la inversa de la transmisión normalizada para cada medida (es la suma de los productos de los elementos del objeto atravesados por el haz) y posteriormente se realiza el procesado de la imagen³⁵⁹.

En el estudio actual se realizó a todos los pacientes un TC torácico multidetector, marca *Philips*, modelo *Brilliance*, de 16 ó de 64 detectores con un grosor empleado de corte ≤ 2 mm.

3.3 Estudio de las pruebas de función respiratoria.-

En un primer lugar se valoró, a través de la historia clínica del paciente en el HU12Oct, la existencia de PFR realizadas en los seis meses previos al inicio del estudio, si existía alguna PFR se procedió a solicitar las necesarias restantes o el total de las mismas en los casos en los que no se disponía de ninguna PFR. Siendo necesarias para el presente estudio: espirometría, test BD, DLCO, pletismografía y 6MWT. Detallando a continuación la definición, calibración y funcionamiento de los equipos disponibles en el laboratorio de función pulmonar del Servicio de Neumología del HU12Oct.

3.3.1 Espirometría basal forzada y test broncodilatador.-

I. Definición: la espirometría mide el volumen de aire que los pulmones pueden movilizar en función del tiempo. La representación gráfica de la espirometría convencional es la llamada curva flujo/volumen (expiratoria/inspiratoria)²³⁷. El volumen de aire cuantificado en la espirometría viene definido por distintos parámetros, pero para el estudio se han tenido en cuenta los siguientes:

- a) Fracción exhalada de aire en el primer segundo (FEV1): es el mayor volumen de aire que puede ser expulsado de los pulmones en el primer segundo (seg) de una espiración forzada, expresado en mililitro (ml) o litro (L) y porcentaje (%)²³⁷.
- b) Capacidad vital forzada (FVC): es el mayor volumen de aire que puede ser expulsado de los pulmones en una maniobra forzada, expresada en ml o L y %²³⁷.
- c) Cociente entre FEV1 y FVC (FEV1/FVC): relación entre el FEV1 y la FVC, expresada en %²³⁷.
- d) El test BD valora la reversibilidad de la obstrucción bronquial considerándola positiva cuando se observa un aumento del FEV1 mayor a 200 ml y más del 12%³⁶⁰.

II. Calibración: se realiza con una jeringa certificada (en nuestro laboratorio, marca *Sibelmed*) de 3 L apta para calibración, se debe realizar de forma obligatoria diariamente. Para control de flujos: recomendable cada quince días, mediante un

“descompresor explosivo”. Para control de tiempo: quincenalmente, utilizando un cronómetro²³⁷.

III. Realización del procedimiento de espirometría y test BD: el espirométero del laboratorio del HU12Oct es el de la marca *Jaeger*, modelo *Vyntus Pneumo*. En primer lugar se registran los datos personales y los datos antropométricos siguientes; peso en kilogramos (kg), talla (en centímetros (cm)), índice de masa corporal (IMC) expresada en kg/metro cuadrado (kg/m^2), género y edad (en años). Posteriormente con el paciente cómodamente sentado, se le instruye adecuadamente sobre las maniobras que van a realizarse.

Debe situarse frente al equipo al menos cinco minutos antes de realizar la prueba y ha de permanecer sentado el tiempo que dura todo el proceso, además se le solicitará que se desabroche el cinturón o cualquier cosa que pueda dificultar su respiración y debe mantener la dentadura postiza colocada (en el caso de utilizarla) a menos que impida la realización de la prueba que en ese caso debe retirarse.

A continuación se colocan las pinzas nasales (que obstruyan ambas narinas) y se realiza una maniobra inspiratoria máxima, lenta y progresivamente (no de manera forzada) y a continuación se coloca la boquilla (desechable, plástica e indeformable) en el interior de la boca, con los labios alrededor y se realiza una maniobra espiratoria máxima, de forma rápida y forzada, hasta completar el vaciado de los pulmones. Esto se debe repetir (con un máximo de 8 intentos) hasta conseguir un mínimo de tres maniobras (dos de ellas reproducibles, es decir, tiene que existir una variabilidad en la FVC y en el FEV1 < 200 ml o 5%) finalizando tras comprobar la corrección de los trazados y la obtención de los registros. Según la sociedad española de patología del aparato respiratorio (SEPAR) los criterios de aceptación de una maniobra deben cumplir los requisitos de que los trazados no deben contener artefactos²³⁷.

Test BD: el paciente debe realizar primero una espirometría, a continuación se le insta a inhalar un broncodilatador de acción rápida (beta agonistas adrenérgicos de acción rápida (SABA) en especial se aconseja salbutamol) 4 inhalaciones separadas por intervalos de unos 30 seg y a los 15 min de la última inhalación, se debe realizar

una segunda espirometría, siguiendo los criterios habituales de aceptabilidad y reproducibilidad^{237, 360}.

3.3.2 Capacidad de difusión del monóxido de carbono, test de difusión.-

- I. Definición: la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) es una prueba funcional respiratoria que mide la cantidad de monóxido de carbono (CO) transferido desde el alvéolo a la sangre por unidad de tiempo y unidad de presión parcial del CO. Aporta información acerca de la cuantía de lecho capilar pulmonar que permanece en contacto con los alvéolos ventilados. El CO atraviesa la barrera alveolocapilar de una manera similar a la del O₂, pero dada su alta afinidad por la Hb (unas 210 veces la del O₂) el CO se fija rápidamente a la Hb y su presión parcial en sangre puede considerarse constante y cercana a cero a lo largo de todo el recorrido por el capilar pulmonar, ello permite estimar el gradiente de difusión con sólo medir la presión del CO alveolar³⁶¹.
- II. Calibración: la calibración diaria con jeringa certificada (en nuestro laboratorio, marca *Sibelmed*) de 3 litros y prueba de fugas es obligatoria, así como controlar la linealidad del analizador de gases (aunque los equipos actuales lo hacen automáticamente), también se debe calibrar las concentraciones de la mezcla de gases, que será la misma mezcla utilizada en las exploraciones. Para el control de flujos se puede realizar mediante un “descompresor explosivo” y es recomendable hacerlo con una periodicidad mensual y para el control de tiempo, en el caso de que el equipo no esté informatizado³⁶¹.
- III. Realización del procedimiento: el dispositivo utilizado para la difusión disponible en el laboratorio del HU12Oct es de la marca *Jaeger-Care Fusion*, modelo *Vyntus IOS*. Se realiza tras una espirometría, por lo que ya se tienen registrados los datos antropométricos del paciente, debiéndose introducir el valor de la Hb, para la posterior corrección del valor de la DLCO. A continuación se colocan las pinzas nasales y la boquilla tipo buzo en el interior de la boca, el paciente realizará 2-3 respiraciones normales. La maniobra de DLCO comienza con una maniobra de espiración máxima, no forzada, hasta que vacíe totalmente sus pulmones llegando a volumen residual realizará seguidamente una inspiración profunda y máxima

(tiempo inferior a 2 seg) inhalando una concentración de gases de la bombona a través de una válvula de demanda o de una bolsa (según el equipo) hasta llegar a la máxima capacidad. Después de la inspiración máxima el paciente deberá realizar una apnea de 10 ± 2 seg, tiempo en el que se produce el intercambio alveolocapilar, este tiempo deberá estar relajado y procurar no cerrar la glotis, manteniendo la posición de inspiración sin realizar ningún esfuerzo. No debe haber evidencia de pérdidas (fuga de gases) ni de excesiva presión intratorácica positiva o negativa (todo ello puede invalidar la prueba). Pasados los 10 ± 2 seg se realizará una espiración rápida (que debe durar entre 3-4 seg), utilizando el del CO a lo largo de la espiración. El análisis es continuo a lo largo de toda la espiración, despreciando el espacio muerto (anatómico y el propio del equipo) y se procede finalmente a la recogida y análisis de gas alveolar.

Entre una maniobra y otra es necesario que pasen al menos 4 min, para conseguir una adecuada eliminación de los gases que previamente se han inhalado y evitar así la contaminación de la siguiente prueba. Se recomienda realizar no más de 4-6 maniobras y un máximo de ocho maniobras. Cuando es imposible realizar dos maniobras que cumplan dichos criterios se debe hacer constar en las notas técnicas³⁶¹.

3.3.3 Pletismografía de volumen constante.-

I. Definición: la pletismografía es una prueba de función respiratoria que determina los volúmenes pulmonares estáticos, dispone de transductor que mide la presión en la boca y otro que mide la presión en la cabina donde se realiza el procedimiento con el paciente en su interior, se basa en la aplicación de la ley de Boyle-Mariotte: a temperatura constante, el volumen de un gas es inversamente proporcional a su presión, es decir, el producto de la presión por el volumen es constante. El pletismógrafo de volumen constante, registra variaciones de presión.

La suma de dos o más volúmenes pulmonares constituye una capacidad pulmonar, existen cuatro volúmenes y cuatro capacidades, para el estudio se han utilizado los siguientes valores³⁶¹:

- a) Capacidad pulmonar total (TLC): es el volumen de aire que hay en el aparato respiratorio, después de una inhalación máxima.
- b) Volumen residual (VR): es el volumen de aire que queda en los pulmones y las vías respiratorias tras una espiración máxima.
- c) Cociente entre VR y TLC (VR/TLC): relación entre ambas variables.

II. Calibración: se calibra diariamente y para ello se debe encender el equipo 30-45 min antes de realizar la prueba para permitir un calentamiento adecuado del mismo, nos aseguramos de que el sistema esté libre de fugas diariamente y anotamos las variables atmosféricas necesarias (presión atmosférica medida en mmHg, temperatura ambiente medida en grados Celsius (°C) y la humedad relativa medida en %) tras esto, nos aseguramos de que el tapón para la oclusión de la boca tiene una resistencia mínima al cierre y comprobamos que los transductores de presión están correctamente alineados. Posteriormente verificamos un adecuado cierre de la puerta de la cabina³⁶¹.

Se calibra el volumen usando una jeringa certificada (en nuestro laboratorio, marca *Sibelmed*) de 3 L, la precisión debe ser < 3%, para calibrar los transductores de presión de la boca y presión de la cabina se usa un manómetro que pueda registrar ± 30 cmH₂O y una jeringa pequeña calibrada (entre 25 y 50 ml). Las variaciones deben ser $\pm 1\%$ y aplicando 3 cmH₂O el cambio de volumen debe ser < 10 ml/min y la constante de tiempo mediante cronómetro³⁶¹.

III. Realización del procedimiento: pletismógrafo del laboratorio del HU12Oct; marca *Jaeger*, modelo *MasterScreen Body*. En primer lugar se registran los datos personales y los datos antropométricos; peso (expresado en kg), talla (cm), IMC (kg/m²), género y edad (años). Posteriormente con paciente cómodamente sentado dentro de la cabina con la espalda recta, se le instruye adecuadamente sobre las maniobras que van a realizarse y esperamos 3-5 min para que se establezca el equilibrio térmico. La cabina debe estar alejada de la luz directa del sol y de las ventanas para evitar cambios térmicos. Ajustamos la altura de la pieza de la boca para que el paciente esté cómodo y se le explica que debe permanecer sentado el tiempo que dura todo

el proceso, además se le solicitará que se desabroche el cinturón o cualquier cosa que pueda dificultar su respiración y debe mantener la dentadura postiza colocada (en el caso de utilizarla) a menos que impida la realización de la prueba que en ese caso debe retirarse.

A continuación se colocan las pinzas nasales (que obstruyan ambas narinas). Hay que asegurarse de que la boca esté bien cerrada durante la prueba. Es aconsejable que el paciente sujete las mejillas con sus dedos. Cerramos herméticamente la cabina e indicamos al paciente que respire tranquilamente hasta que esté acostumbrado al aparato y obtenga un patrón respiratorio estable. Debe realizar al menos 4 respiraciones a volumen corriente con niveles al final de la espiración que varíen menos de 100 ml. A continuación le indicamos al paciente para que respire “jadeando suavemente” intentando mover volúmenes pequeños de aire (aproximadamente 50 a 60 ml) mientras sujeta sus mejillas con los extremos de los dedos para evitar fluctuación de la presión de la boca. La frecuencia de jadeo debe ser cercana a 60 por minuto (1 Hz).

Activamos el tapón (*shutter*) durante 2-3 seg al final de la espiración, realizando de este modo maniobras suaves que comprimen y descomprimen alternativamente el gas contenido dentro del tórax produciendo cambios recíprocos en la presión de la boca y de la cabina. Cuando la válvula está cerrada, no hay flujo de aire por la boca y, en esas condiciones, los cambios en la presión de la boca reflejan los cambios de la presión alveolar. Se le indica que espire lentamente hasta que no pueda sacar más aire de sus pulmones (posición de VR). Cuando no existe más movimiento de aire se le indica que inspire hasta TLC y cuando se alcanza la TLC se le indica que retire la pieza de la boca finalizando el procedimiento³⁶¹.

3.3.4 Test de la marcha de 6 minutos.-

- I. Definición: la prueba de la marcha de los 6 min (6MWT) consiste en realizar la máxima distancia recorrida en terreno llano durante un período de tiempo determinado de 6 min. Se acompaña de monitorización de la SpO2 mediante pulsioximetría constante³⁶².

II. Realización del procedimiento: se realizó con el pulsioxímetro *“MINOLTA, Modelo Pulsox-7”* y sin aporte de oxígeno extra (6MWT basal). El paciente debe ir en compañía del examinador, quien previamente le ha informado de las características de la prueba. En condiciones basales, se tomarán los signos vitales (frecuencia cardíaca y SpO₂ en reposo) y se registrará el grado de disnea según la escala de Borg modificada (Tabla 12)³⁶².

Antes de comenzar la caminata, se recordará al paciente la idea de recorrer la mayor distancia posible en 6 min. Una vez situados en uno de los extremos del trayecto, se dará la señal verbal de empezar a caminar (*“1, 2, 3, comience”*) y se iniciará el cronometraje. El examinador seguirá al paciente durante toda la prueba, siempre por detrás, de tal forma que el ritmo o la velocidad de la marcha sean impuestos por el paciente y no por el examinador. El incentivo verbal durante la prueba se realizará cada minuto utilizando sólo las frases siguientes y evitando estímulos gestuales:

- a) Primer minuto: *“lo está haciendo muy bien, faltan 5 min para finalizar”*.
- b) Segundo minuto: *“perfecto, continúe así, faltan 4 min”*.
- c) Tercer minuto: *“está en la mitad del tiempo de la prueba, lo está haciendo muy bien”*.
- d) Cuarto minuto: *“perfecto, continúe así, faltan 2 min”*.
- e) Quinto minuto: *“lo está haciendo muy bien, falta 1 min para acabar la prueba”*.
- f) Quince segundos antes de terminar la prueba se recuerda al paciente que se deberá detener con la indicación de *“pare”*.
- g) Sexto minuto: *“pare, la prueba ha finalizado”*.

A cada minuto que pase, se registrará el pulso y la SpO₂, siendo éste el único momento en que el examinador podrá situarse junto al paciente. Deberá prestarse especial atención en no interferir la marcha durante la obtención de estas variables. La prueba continúa mientras el paciente presente una SpO₂ $\geq$ 85% y se encuentre asintomático, siempre bajo el criterio del examinador. Una vez que el paciente se ha

detenido, el examinador se acercará para registrar, lo antes posible, los datos finales de la prueba: SpO2, pulso, grado de disnea según la escala de Borg. Se registrarán el número de recorridos completos realizados y la distancia recorrida en el último tramo hasta el punto donde se detuvo. Se contabilizará el número total de metros recorridos³⁶².

4. METODOLOGÍA

4.1 Definiciones.-

Grupos:

- I. Definición de LAM: presencia de dos o más quistes en TC de tórax.
- II. Definición de HMNM: presencia de dos o más NP en TC de tórax no sugestivos de malignidad.

Subgrupos:

- I. Población CET sólo: aquellos pacientes sin LAM y sin HMNM.
- II. Población LAM sólo: aquellos pacientes con sólo quistes.
- III. Población con HMNM sólo: aquellos pacientes con sólo NP.
- IV. Población con LAM-HMNM: aquellos pacientes con quistes y NP.
- V. Población con quistes: incluyen a LAM sólo y LAM-HMNM.
- VI. Población sin quistes: incluyen a HMNM sólo y CET sólo.
- VII. Población con NP: incluyen a HMNM sólo + LAM-HMNM.
- VIII. Población sin NP: incluyen a LAM sólo + CET sólo.

Se compararán las variables clínicas respiratorias, extrapulmonares, radiológicas y funcionales entre los siguientes grupos:

- I. Población con quistes (LAM sólo y LAM-HMNM) vs población sin quistes (HMNM sólo y CET sólo).

- II. Población con NP (HMNM sólo y LAM-HMNM) vs población sin NP (LAM sólo y CET sólo).
- III. Población con afectación pulmonar en CET (LAM sólo, HMNM sólo y LAM-HMNM) vs población sin afectación pulmonar en CET (CET sólo).

4.2 Variables.-

4.2.1 *Variables generales*.-

4.2.1.1 *Variables demográficas*.-

- I. Género.
- II. Edad a fecha de inicio de estudio: expresada en años.
- III. Edad al diagnóstico de CET: expresada en años.
- IV. Síntoma inicial de sospecha de CET: epilepsia, angiofibromas faciales, AML renales, neumotórax, rabdomiolipoma cardíaco o por antecedentes familiares.
- V. Método diagnóstico de CET: por análisis genético o por criterios clínicos (Tabla 2).
- VI. Resultado de estudio genético: mutación en TSC1, TSC2 o mutación no identificable (NMI).
- VII. Antecedentes familiares pasados afectos: antecedentes presentes o ausentes.
- VIII. Maternidad o paternidad: presente o ausente.
- IX. Número de hijos.
- X. Número de hijos afectados por CET.
- XI. Tabaquismo y carga tabáquica: expresado en fumador activo, ex fumador, indicando índice acumulado (IA) de carga tabáquica en paquetes-año (paq-

año) (calculado por el producto del número de años fumando por el número de paquetes al día³⁶³) o nunca fumador.

XII. Comorbilidad: presencia de hipertensión arterial sistémica (HTA), dislipemia (DL), diabetes mellitus (DM) o ausencia.

XIII. Sobrepeso: presencia de IMC ≥ 25 kg/m² o ausencia³⁶⁴.

XIV. Obesidad: presencia de IMC ≥ 30 kg/m² o ausencia³⁶⁴.

XV. Síndrome de apneas hipopneas durante el sueño (SAHS): definido como un índice de apneas hipopneas (IAH) > 5 asociado a síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas, clasificándolo entre leve; IAH 5-14, moderado; 15-29 o grave; ≥ 30 , presente o ausente³⁶⁵.

XVI. Utilización de dispositivo de presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP) para el tratamiento de los pacientes con SAHS³⁶⁵.

XVII. Antecedente personal de patología neoplásica: presente o ausente.

XVIII. Tipo de neoplasia previa diagnosticada.

XIX. Año del diagnóstico de patología neoplásica: expresada en años.

XX. Tiempo libre de enfermedad neoplásica: expresada en años.

4.2.1.2 Variables de exploración física respiratoria.-

I. SpO2 basal mediante pulsioximetría: expresada en %.

II. Auscultación pulmonar (AP): normal; si presencia de MVC. Alterada; presencia de crepitantes, roncus y/o sibilancias.

4.2.1.3 Variables clínicas extrapulmonares.-

I. Renales: presencia de AML, mayor tamaño, embolización previa, presencia de quistes, o ausencia de afectación renal.

II. Neurológicas: presencia de epilepsia, SEGA, túberes corticales o SEN, o ausencia de afectación.

- III. Dermatológicas: presencia o ausencia.
- IV. Cardiológicas: presencia de rabdomiomas cardíacos o ausencia.
- V. Hepáticas: presencia de AML hepáticos o ausencia.
- VI. Oftalmológicas: presencia de hamartomas retinianos o parches, o ausencia.
- VII. Óseas: presencia de lesiones escleróticas o ausencia.
- VIII. Trastorno de ansiedad y/o depresión: presencia o ausencia.

4.2.1.4 Variables clínicas respiratorias.-

- I. Clínica respiratoria previa: presencia de síntomas respiratorios anterior a tres meses previos del inicio del estudio: disnea; según escala MRC, tos; crónica o aguda, expectoración, dolor torácico, hemoptisis, insuficiencia respiratoria, neumotórax secundario o quilotórax; en el caso de estos dos últimos, presencia de recidivas y si hubo manejo terapéutico definitivo. O ausencia de sintomatología respiratoria.
- II. Clínica respiratoria actual: presencia de síntomas respiratorios desde tres meses antes del inicio del estudio y presentes en la fecha del estudio: disnea; según escala MRC, tos; crónica o aguda, expectoración, dolor torácico, hemoptisis, insuficiencia respiratoria, neumotórax secundario o quilotórax; en el caso de estos dos últimos, presencia de recidivas y si hubo manejo terapéutico definitivo. O ausencia de sintomatología respiratoria.

4.2.1.5 Variables radiológicas.-

- I. TC de tórax: existencia de TC de tórax, o no.
- II. TC de tórax previas: existencia de alguna TC de tórax en el año previo.
- III. Tomografía por emisión de positrones (PET-TC): realizado o no realizado.
- IV. Quistes pulmonares: presencia o ausencia.

- V. Quistes pulmonares ≥ 2 : sugestivos de diagnóstico de LAM.
- VI. Fecha diagnóstico de LAM.
- VII. Método diagnóstico de LAM: mediante TC de tórax o biopsia.
- VIII. Número de quistes.
- IX. División según el número de quistes:
- a) grupo 1: 2-3 quistes.
 - b) grupo 2: 4-10 quistes.
 - c) grupo 3: 11-29 quistes.
 - d) grupo 4: ≥ 30 .
- X. Tipo de distribución de quistes:
- a) tercio superior: desde ápices hasta carina principal⁶⁸.
 - b) tercio medio: desde borde inferior de carina principal hasta venas pulmonares inferiores⁶⁸.
 - c) tercio inferior: desde venas pulmonares inferiores hasta bases pulmonares⁶⁸.
 - d) dispersos: sin predominio en ningún área y con distribución aleatoria⁶⁸.
- XI. Tamaño quístico medio: medido en mm.
- XII. Quiste de mayor tamaño y localización lobular.
- XIII. Deterioro de quistes con respecto a TC previa en los pacientes que disponían de este: presente o ausente.
- XIV. Tiempo transcurrido en el deterioro: expresado en años.
- XV. Nódulo endobronquial (NE): presente o ausente.

XVI. Tratamiento de NE: resección endoscópica.

XVII. Histología de NE.

XVIII. NP: presencia o ausencia.

XIX. NP $\geq$ 2: sugestivos de diagnóstico de HMNM.

XX. Fecha diagnóstico de sospecha de HMNM.

XXI. Método diagnóstico de sospecha de HMNM: TC tórax u otros.

XXII. Densidad de NP:

a) sólido.

b) en GGO.

c) mixto: ambas densidades.

XXIII. Número de NP.

XXIV. División según el número de NP:

a) grupo 1: 2 - 3 NP.

b) grupo 2: 4 - 10 NP.

c) grupo 3: 11 - 29 NP.

d) grupo 4: > 30 NP.

XXV. Tipo de distribución de NP:

a) tercio superior: desde ápices hasta carina principal⁶⁸.

b) tercio medio: desde borde inferior de carina principal hasta venas pulmonares inferiores⁶⁸.

c) tercio inferior: desde venas pulmonares inferiores hasta bases pulmonares⁶⁸.

d) dispersos: sin predominio en ningún área y con distribución aleatoria⁶⁸.

XXVI. Tamaño NP medio: medido en mm.

XXVII. NP de mayor tamaño y localización parenquimatosa.

XXVIII. NP sospechoso de patología neoplásica: presente o ausente. Seguimiento.

XXIX. Deterioro de NP en relación con sospecha de HMNM con respecto a TC previa en los pacientes que disponían de este: presente o ausente.

XXX. Tiempo transcurrido en el deterioro: expresado en años.

4.2.1.6. Variables PFR.-

I. Espirometría:

a) Cociente FEV1/FVC: expresado en % de los valores predictivos normales.

b) FEV1: expresada en ml y % de los valores predictivos normales.

c) FVC: expresada en ml y % de los valores predictivos normales.

II. Pletismografía:

a) Cociente VR/TLC: expresado en % de los valores predictivos normales.

b) TLC: expresada en ml y % de los valores predictivos normales.

c) VR: expresado en ml y % de los valores predictivos normales.

III. Difusión (DLCO): expresada en % de los valores predictivos normales.

IV. TEST BD: positivo: presente o ausente.

V. Test de la marcha basal de los 6 minutos actual:

a) Alteración de la marcha basal: presente o ausente.

b) Distancia recorrida: expresada en m.

- c) SpO2 inicial: el que consta en el pulsioxímetro digital antes de iniciar, expresada en %.
- d) SpO2 final: el que consta en el pulsioxímetro digital al finalizar, expresada en %.
- e) Caída en la SpO2 (si la alteración está presente) diferencia entre SpO2 inicial y SpO2 final.
- f) Presencia de disnea al finalizar: ausente o presente (si está presente; clasificación de ésta, según escala de Borg)³⁶².

4.2.2 Variables resultado.-

4.2.2.1. Alteraciones clínicas respiratorias.- Presencia de algún síntoma respiratorio.

4.2.2.2. Alteraciones radiológicas en TC de tórax.-

I. Diagnóstico de LAM: presencia de dos o más quistes de pared fina, distribuidos de forma difusa y rodeados de parénquima pulmonar normal¹⁰¹.

a) LAM sólo: sólo presencia de quistes.

b) Diagnóstico de LAM-HMNM: presencia quistes y NP.

II. Diagnóstico de HMNM: presencia de dos o más NP, bilaterales redondeados, de 1 a 14 mm, sólidos no calcificados o en GGO y de distribución difusa^{57, 67, 68, 120, 171, 300, 301, 319}.

a) Diagnóstico de LAM-HMNM: presencia quistes y NP.

III. CET sólo: no quistes o NP sugestivos de afectación pulmonar.

4.2.2.3. Alteraciones en las PFR.-

I. Alteración en la espirometría:

- a) Patrón obstructivo: cociente FEV1/FVC < 70% predicho, distinguiendo la gravedad de la obstrucción en función de la afectación del FEV1; leve $\geq 65\%$, moderada 50-64%, grave 35-49%, muy grave < 35%²³⁷.
 - b) Patrón sugestivo de restricción: cociente FEV1/FVC > 70% y FVC < 80% predicho²³⁷.
 - c) Patrón mixto: cociente FEV1/FVC < 70% y FVC < 80% predicho²³⁷.
- II. Test BD positivo: diferencia entre FEV1 pre BD y FEV1 post BD > 12% y > 200 ml³⁶⁰.
- III. Disminución de la difusión: si DLCO < 80% predicho, clasificación de la gravedad: leve; 60-79%, moderada 40-59% y grave < 40%^{361, 366}.
- IV. Alteración en la pletismografía:
- a) Restricción pulmonar: si TLC < 80% predicho; clasificando su afectación: leve $\geq 70\%$, moderada 60-69%, moderadamente grave 50-59%, grave 35-49% y muy grave < 34%³⁶¹.
 - b) Hiperinsuflación aérea: si VR/TLC > 120% predicho³⁶¹.
 - c) Atrapamiento aéreo: si VR > 120% predicho³⁶¹.
- V. Alteración en el 6MWT: si el recorrido es menor a 350 m, SpO2 en algún momento del procedimiento < 85% o se observa una caída de SpO2 ≥ 10 puntos^{362, 367}.

4.3 Análisis estadístico.-

Las variables cualitativas se expresaron en número absoluto y porcentaje. Los datos se expresaron en mediana (rango intercuartílico (RI)) para las variables continuas dado el tamaño muestral y su distribución no normal. Se convirtieron las variables continuas en cualitativas en función de la relevancia clínica. Las variables categóricas se compararon con el test exacto de Fisher, mientras que las variables continuas se compararon según el test de U Mann-Whitney. Se estableció la significación estadística en el valor de $p < 0,05$. Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 20.0 para Mac (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

4.4 Financiación y desarrollo.

Para el desarrollo del estudio no se ha obtenido ninguna financiación.

RESULTADOS

De los 39 pacientes, fueron excluidos 17, participando finalmente 22 (Figura 2).

La mayoría fueron mujeres, con una distribución por género de 14 (64%) mujeres y 8 varones (Figura 3) con una mediana de edad de 41 años (rango intercuartílico (RI) 27,5 - 49,5) (Tabla 13).

El método diagnóstico de CET fue, en la mayoría de los casos, mediante criterios clínicos (Figura 4). La mediana de edad al diagnóstico de CET fue de 14 años (Tabla 13), siendo la clínica neurológica la manifestación clínica más frecuente para la sospecha de CET (Figura 5).

El estudio genético estaba realizado en la mayoría de los pacientes, con predominio en la mutación TSC2 (Figura 6). El 27% tenían antecedentes familiares de CET y en más del 50% de los pacientes que tuvieron descendencia, la enfermedad se transmitió (Figura 7).

La mayoría de los pacientes nunca habían consumido tabaco y el 18% lo consumían de forma activa, con una mediana en el IA de 23 paq-año (8 – 36,5). El 68% presentaban un peso por encima del normal, padeciendo obesidad el 41% de los 22 pacientes (Tabla 13).

La exploración física respiratoria fue normal en todos los pacientes, excepto en una paciente con LAM-HMNM que presentaba crepitantes basales (4,5%) y SpO2 basal de 91%. La mediana de SpO2 de la muestra fue del 97% (96,8 – 98) (Figura 8) y en ningún paciente se observó acropaquias.

El 59% de los pacientes no presentaban clínica respiratoria alguna (Tabla 14). La disnea fue el más frecuente (36%) (MRC 1 en todos los casos) (Tabla 15) y de los pacientes que presentaban algún síntoma, la disnea fue el predominante en un 89% y neumotórax en 2 pacientes (9%) (Tabla 16).

La afectación extrapulmonar en la muestra CET más frecuente fue la asociada al SNC, a la piel y al riñón (Tabla 17).

Las características radiológicas de la muestra se obtuvieron a través de TC de tórax. No se describieron adenopatías mediastínicas significativas, así como tampoco alteraciones vasculares mediastínicas. En dos pacientes donde se disponía de varias TC, se observó deterioro quístico (ninguno nodular) con respecto a imágenes previas (Tabla 18).

El 72,7% (16 pacientes) de la muestra a estudio presentaban alguna alteración en la TC de tórax. El método diagnóstico, para LAM y HMNM, fue en todos los casos, mediante TC de tórax (en un caso de LAM se disponía también de diagnóstico histológico, realizado mediante biopsia por videotoracosopia años antes del inicio del estudio) (Tabla 19).

La prevalencia de LAM fue del 36%: 8 pacientes, el 100% mujeres.

El 75% de las pacientes, fueron diagnosticadas previamente al inicio del estudio mediante diagnóstico radiológico por TC, con una mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el estudio de 18 meses (1,7 – 43,7) y 2 de ellas (25%) fueron diagnosticadas durante el estudio (con 15 y 50 quistes en cada paciente).

La mediana del número de quistes en la muestra fue de 25 (14 – 50), no hubo ninguna paciente que presentara 2 o 3 quistes, el número inferior fue en una paciente con 5 quistes. Sólo hubo un paciente, varón, con un solo quiste pulmonar, no considerándolo diagnóstico de LAM.

El tamaño quístico descrito fue por debajo del cm en la mayoría de los pacientes, describiendo el quiste de mayor tamaño con 20 mm, en una paciente con 20 quistes, localizado en lóbulo superior derecho (LSD) y sin antecedente de neumotórax. La distribución quística fue dispersa en 7 pacientes (87,5%) y en una de ellas predominó en el tercio superior. Ninguno en tercio medio o inferior.

La función pulmonar estaba afectada de forma leve en la mayoría, incluidos los pacientes con disnea (con una mediana en el valor de la difusión del 78% (69,7 – 89,7) excepto en una paciente con afectación moderada y en las que presentaban clínica respiratoria, la referían de intensidad baja (Tabla 20).

La prevalencia de HMNM fue del 59%: 13 pacientes: 7 (53,8%) mujeres y 6 (46,2%) varones.

En 5 pacientes de los 13 con HMNM ya se visualizaban NP en TC previas, no obstante sólo se informó radiológicamente de esta posible patología en una paciente (20%) y en 8 se visualizaron NP en la TC de tórax realizada durante el estudio (53,8%).

De los pacientes con HMNM, dos pacientes (15,3%) tenían menos de 10 NP (uno con 2 y otro con 9), la mediana del número de NP en la muestra fue de 10 (10 – 30) (Tabla 19). Tres pacientes presentaron sólo un NP, no considerándolos HMNM.

El tamaño nodular descrito en la gran mayoría fue menor al centímetro y su distribución en el 84,6% de los casos (11 pacientes) fue dispersa, en dos de ellos predominaron en el tercio inferior pulmonar (un paciente con 2 NP y otro con 35).

Los pacientes que presentaron afectación funcional y/o clínica respiratoria, fue en grado leve (Tabla 21).

Hubo dos pacientes con HMNM con un NP sospechoso: en uno de ellos se observó crecimiento de 2 mm (12 a 14 mm) con respecto a TC previa, tabaquismo activo con un IA 26 paq-año y antecedente personal de carcinoma neuroendocrino pancreático 9 años antes del estudio, con remisión completa en la fecha de inicio del estudio, donde se realizó PET-TC resultando negativa, continuando con seguimiento en la actualidad.

En el otro caso, NP de 8 mm con morfología bilobulada donde en la TC de tórax de control a los 4 meses se evidenció, con mayor claridad la morfología de dos NP milimétricos, superpuestos, sugestivos de benignidad. No obstante, en este mismo paciente, se observó en TC de tórax, una lesión endobronquial compatible con hamartoma endobronquial no compatible con AML, nunca antes descrito en pacientes CET, que fue intervenido mediante broncoscopia rígida y láser desde la Unidad de Endoscopia Respiratoria para su excisión con hemorragia leve durante la misma, en seguimiento radiológico.

De los 22 pacientes CET en estudio; las PFR se realizaron en todos los pacientes (excepto un test BD en una paciente que lo rechazó por aparición de nerviosismo tras la inhalación de broncodilatador años previos).

No se observó alteración en ninguna PFR en el 55% de los pacientes (12 pacientes (66,7% mujeres) o si especificamos por género: 8 mujeres (57% de las 14 mujeres) y 4 varones (50% de los 8 varones).

La espirometría fue normal en el 82% de la muestra y en los 4 pacientes que se observó alteración en la espirometría, el 100% también tenían afectación en la difusión. El test BD fue

negativo en el 100% de la muestra evidenciando obstrucción no reversible en 3 pacientes, dos de ellos (un varón y una mujer) con historia previa de tabaquismo y grado leve de EPOC y en la otra paciente, sin consumo tabáquico previo, grado leve con FEV1 65%. La difusión fue normal en el 73% de la muestra inicial CET, alterada en 6 pacientes con afectación leve en la mayoría. La pletismografía se mostró sin alteración en el 64% y el test de la marcha basal en el 95,4% de los pacientes (Tabla 22).

Los pacientes con alteraciones en las PFR resultaron 10 (45,4%) (Tabla 23).

No hubo ningún fallecimiento durante el estudio.

1. PREVALENCIA DE LAM

La prevalencia de quistes diagnósticos de LAM en la muestra CET del HU12Oct fue del 36% (8 pacientes, 100% mujeres).

3 mujeres con sólo quistes (LAM sólo) (37,5%) y 5 mujeres con quistes y NP (LAM-HMNM) (62,5%) (Figura 9).

De los 22 pacientes, 14 pacientes (64%) no presentaron quistes.

Las 8 pacientes presentaban una mediana de edad de 41 años (26 – 47), con una mediana de la SpO2 del 98% (97 – 98) y sólo en una paciente, se observó SpO2 basal de 91% con crepitantes bibasales en la AP (número de quistes: 14 y número de NP: 35), con afectación en la espirometría de tipo obstructivo fijo leve (fumadora activa con carga tabáquica de 40 paq-año compatible con EPOC obstrucción leve), alteración leve en la difusión, atrapamiento y sin alteración en el 6MWT (Tabla 20).

La disnea estaba presente en el 50% y el neumotórax en dos pacientes (25%) (Tabla 24), el 100% padecían afectación en el SNC así como en riñón y con un 87,5% la piel (Tabla 25), la mediana del número de quistes en la muestra fue de 25 (14 – 50) y en aquellos pacientes que presentaban quistes y NP, el número de NP fue del 15 (10 – 40) (Tabla 19). Las PFR también se han analizado en función del número de quistes, observando que todas las pacientes 50 quistes presentaban alteración en las PFR, excepto una diagnosticada recientemente y asintomática (Tabla 26).

En pacientes LAM con síntomas se objetivaron valores inferiores de FEV1; 2045 ml (1620 – 3167,5) con valores en % de 72% (65,2 – 80,2) y en la difusión con DLCO de 73% (66 – 80) en comparación con pacientes LAM asintomáticas con un FEV1 3105 ml (2195 – 3167) con valor de % de 82,5% (81,2 – 92) con una difusión del 90% (73,2 – 113,5).

De los 12 pacientes con PFR normales, sólo 3 (25%) pertenecían al grupo de pacientes con quistes (2 de ellas con LAM diagnosticada durante el estudio). La mayor afectación estuvo en la prueba de difusión que la presentaban alterada un 62,5% de las pacientes LAM. Del total de los pacientes CET con la difusión alterada (6 pacientes) el 83% (5 pacientes) pertenecían al grupo con LAM, con una mediana del número de quistes de 20 (9,5 – 50), todas leves excepto una que presentó una DLCO 49% (Tabla 20, Tabla 27).

Los 14 pacientes sin quistes (6 mujeres (42,9%) y 8 varones (57,1%)), presentaban una mediana de edad de 43 años (28 – 55), con una mediana de la SpO2 del 97% (96 – 98). El 57,1% (8 pacientes, 75% varones) sólo presentaban NP (HMNM sólo) y el 42,9% (6 pacientes, 66,7% mujeres) no presentaban alteración alguna en la TC (CET sólo).

La disnea estaba presente en el 28,6% y no hubo ningún otro síntoma respiratorio (Tabla 28), el 100% padecían afectación en la piel seguida de afectación en el SNC (Tabla 29), el número medio de NP de los 8 HMNM fue de 10 (9 – 25) (Tabla 30). De los 12 pacientes con PFR normales de la muestra total CET, 9 (75%) pertenecían al grupo de pacientes sin quistes, siendo los valores medianos de las PFR normales (Tabla 31).

2. PREVALENCIA DE HMNM

La prevalencia de NP sugestivos de HMNM en la muestra CET del HU12Oct fue del 59%, 13 pacientes (7 mujeres (53,8%) y 6 varones (46,2%)).

El 61,5% (8 pacientes, 75% varones) sólo presentaban NP (HMNM sólo) y el 38,5% (5 pacientes, 100% mujeres) presentaban NP y quistes, LAM-HMNM (Figura 9).

De los 22 pacientes, 9 pacientes (41%) no presentaron NP.

Los 13 pacientes con NP presentaban una mediana de edad de 42 años (27 – 51), con una SpO2 mediana del 97% (96,5 – 98).

La disnea estaba presente en el 30,8% (Tabla 32), el 100% padecían afectación en la piel seguida de afectación en el SNC (Tabla 33), el número medio de quistes fue de 25 (14 – 50) (Tabla 19). De los 12 pacientes con PFR normales de la muestra CET total, 5 (42%), pertenecían al grupo de pacientes con NP. La difusión estaba alterada en un 38,4%, con una mediana del número de NP en los pacientes con difusión alterada de 25 (12,5 – 40), todas leves excepto una paciente con afectación moderada (paciente con LAM-HMNM). Y en un 46,2% la pletismografía, se encontraba alterada (Tabla 34).

Los 9 pacientes sin NP (7 mujeres (77,8%) y 2 varones 22,2%)), presentaban una mediana de edad de 40 años (30,5 – 57,5), con una mediana de la SpO2 del 97% (96,5 – 98). El 33,3% eran LAM sólo y en el 66,7% no se observaba alteración alguna en la TC torácica (CET sólo).

La disnea estaba presente en el 44,4% (Tabla 35), el 100% padecían afectación en el SNC (Tabla 36). El número medio de quistes de LAM sólo fue de 50 (15 – 50) (Tabla 37).

De los 12 pacientes con PFR normales de la muestra CET total, 7 (58,3%), pertenecían al grupo de pacientes sin NP, la difusión estaba alterada en una paciente (11,1%) (que padecía LAM sólo) y en un 22,2% se encontraba alterada la pletismografía (la paciente previa y otro paciente con CET sólo con atrapamiento en límite de la normalidad, asintomático) (Tabla 23 y Tabla 38).

3. DIVISIÓN DE LA MUESTRA Y DESCRIPCIÓN DE LOS SUBGRUPOS

Se realizó división en 4 grupos de la muestra para definir las características clínicas, afectación extrapulmonar, alteraciones radiológicas y funcionales en cada uno de ellos.

De los 22 pacientes CET: 3 pacientes (14%) presentaron sólo quistes (LAM sólo), 8 pacientes (36%) presentaron sólo NP (HMNM sólo), 5 pacientes (23%) presentaban quistes y NP (LAM-HMNM) y 6 pacientes (27%) no presentaban alteración radiológica torácica alguna (CET sólo).

La mayor afectación clínica respiratoria sucedió en pacientes con quistes pulmonares, las PFR más afectadas se observaron en los pacientes que presentaban quistes y NP (LAM-HMNM) y los de menor afectación aquellos sin afectación alguna en la TC de tórax (CET sólo).

3.1 LAM sólo.-

La prevalencia fue del 14% (3 pacientes, 100% mujeres) con una mediana de edad de 40 años (23 – 40).

La mediana de la SpO2 fue del 98% (97 – 98).

El estudio genético se describe en el 100%; dos sin mutación reconocible y una en TSC2, ninguna de las tres pacientes tenían antecedentes familiares de CET, sólo una fue madre, sin hijos afectados. Ninguna con hábito tabáquico activo o pasado, tampoco habían padecido patología neoplásica previa a la inclusión del estudio. La obesidad estaba presente en una paciente con IMC 39 kg/m² (en las otras dos el IMC fue normal). No se observó SAHS en ninguna de ellas y tampoco patología respiratoria acompañante. En una paciente constaba alergia a CIV. En todas las pacientes la AP fue normal y en ninguna se observó la presencia de acropaquias.

3.1.1 *Análisis de las variables clínicas respiratorias*.-

La disnea fue el síntoma predominante en un 66,7% grado MRC1, ya presente desde antes del inicio del estudio, presente en una de las tres pacientes (con un tiempo desde el diagnóstico previo de LAM de 19 meses, en las otras dos pacientes el diagnóstico de LAM se realizó durante el estudio, por lo que la evolución en los síntomas o en la aparición de estos podría estar influenciada por el tiempo de evolución). Neumotórax, dolor torácico e insuficiencia respiratoria durante el esfuerzo (33,3%) (Tabla 39).

I. Neumotórax: en una paciente (33,3%).

II. Disnea: en dos pacientes (66,7%).

III. Insuficiencia respiratoria: en una paciente (33,3%) con insuficiencia respiratoria durante el esfuerzo.

IV. Tos: ninguna paciente.

V. Sibilancias: ninguna paciente.

VI. Hemoptisis: ninguna paciente.

VII. Dolor torácico: atípico para cardiopatía isquémica, en una paciente (33,3%).

3.1.2 Análisis de las variables radiológicas torácicas.-

La mediana del número de quistes fue de 50 (15 – 50), la mayoría con un número mayor a 30 quistes (66,7%) (Tabla 37).

I. Quistes: de 2 a 3 quistes no se observó en ninguna paciente, de 4 a 10 quistes en ninguna paciente, de 11 a 29 quistes se observó en una paciente (33,3%) y más de 30 en dos pacientes (66,7%).

II. NP: no se observó en ninguna paciente.

3.1.3 Análisis de las variables funcionales respiratorias.-

Disponían de todas las PFR normales 2 pacientes (66,7%) y en una paciente (33,3%) se observó alteración en todas las PFR (Tabla 23 y Tabla 40).

3.1.4 Valoración de las manifestaciones extratorácicas.-

El 100% tenían afectación en el SNC (túberes en el 100%, el 66,7% SEN y epilepsia en el 33,3%), 100% en el riñón (AML múltiples y bilaterales, dos de ellas con sangrado, requiriendo embolización en una de ellas (33,3%) (Tabla 41).

3.2 HMNM sólo.-

La prevalencia fue del 36% (total 8 pacientes; 75% varones y 2 mujeres (25%).

La mediana de edad del grupo fue 42,5 años (26,5 – 52,5).

La mediana de la SpO2 fue del 96% (97 – 98).

El estudio genético estaba disponible en el 75%: mutación en TSC1 en 3 (50%), TSC2 en 2 (33%) y un caso NMI (17%). El 63% con antecedentes familiares de CET. Una había sido madre sin hijos afectados y de los 8 varones; dos fueron padres: uno de ellos con un hijo afecto por CET. Hábito tabáquico activo en 1 paciente (13%), con un IA de 26 paq-año, dos exfumadores (uno con hábito cesado desde hacía más de 25 años y el otro hacía 2 años). El resto nunca habían fumado. Dos pacientes obesos (25%), 4 con sobrepeso (50%) e IMC normal en el 25% restante, SAHS grave en un paciente con IMC 34 kg/m² en tratamiento con CPAP, sin otra

patología respiratoria acompañante. Dos pacientes padecían trastorno de ansiedad-depresión. Y en un paciente se describió enfermedad de Crohn. En todos los pacientes la AP fue normal y en ningún paciente se observaron acropaquias.

3.2.1 Análisis de las variables clínicas respiratorias.-

La disnea fue el único síntoma respiratorio presente en dos pacientes (25%) (un varón y una mujer) disnea grado MRC1, ya presente desde antes del inicio del estudio (Tabla 15 y Tabla 42).

- I. Neumotórax: ningún paciente.
- II. Disnea: en dos pacientes (25%).
- III. Insuficiencia respiratoria: ningún paciente.
- IV. Tos: ningún paciente.
- V. Sibilancias: ningún paciente.
- VI. Hemoptisis: ningún paciente.
- VII. Dolor torácico: ningún paciente.

3.2.2 Análisis de las variables radiológicas torácicas.-

La mediana del número de NP fue de 10 (9 – 25), el número según la franja predominante fue de 4-10 NP (4 pacientes, 50%) con una distribución dispersa en todos ellos, con una densidad sólida en el 50% y el 87,5% con un tamaño de entre 2-5 mm (Tabla 30).

- I. NP: la distribución fue de 2-3 NP en un paciente (12,5%), de 4-10 NP en 4 pacientes (50%), de 11-29 NP en 2 pacientes (25%) y más de 30 NP en un 12,5%. Sólidos 4 (50%), mixto 3 (37,5%) y GGO en un 1 paciente (12,5%). En un paciente con NP de tamaño < 2 mm (12,5%). En un paciente se identificó el NE en bronquio principal izquierdo ya descrito previamente.
- II. Quistes: no se observaron en ningún paciente.

3.2.3 Análisis de las variables funcionales respiratorias.-

El 50% disponían de PFR normales y el 50% alguna alteración (Tabla 23 y Tabla 43).

- I. Volúmenes dinámicos mediante espirometría y test broncodilatador: todas las espirometrías fueron normales excepto una (12,5%) que mostró un patrón obstructivo leve no reversible en un paciente fumador activo, compatible con EPOC grado leve. No hubo ningún paciente con test BD positivo.
- II. Volúmenes estáticos mediante pletismografía: todas las pletismografías fueron normales excepto en tres (37,5%) varones, uno con restricción grave en un paciente asintomático respiratorio y difusión normal. Otro paciente con hiperinsuflación y otro atrapamiento aéreo, ambos con difusión normal.
- III. Capacidad de difusión del monóxido de carbono mediante test de difusión: sólo alterada en un paciente (12,5%) grado leve, el mismo paciente con obstrucción no reversible.
- IV. Distancia recorrida y saturación de oxígeno mediante test de la marcha de los 6 minutos: no hubo ninguna alteración en la 6MWT.

3.2.4 Valoración de las manifestaciones extratorácicas.-

La manifestación extrapulmonar predominante fue la dermatológica con el 100% de los pacientes afectados seguida de la neurológica (87,5%) (Tabla 44).

3.3 LAM-HMNM.-

La prevalencia fue del 23% (5 pacientes, 100% mujeres).

Con una mediana de edad de 42 años (26,5 - 45).

La mediana de SpO2 fue del 98% (94 – 98).

El estudio genético se describe en 2 de ellas (40%); 1 en TSC1 (50%) y 1 en TSC2 (50%), ninguna tenían antecedentes familiares de CET, dos fueron madres (cada una tuvo un hijo afecto). Hábito tabáquico activo en 3 pacientes (60%), con una mediana del IA de 20 (4 – 20) paq-año y dos de ellas nunca fumadoras. Ninguna paciente había padecido patología neoplásica previa

a la inclusión del estudio. Se observó obesidad en dos pacientes (40%) y sobrepeso en 2 (40%), con IMC normal en el 20% restante. Una paciente padecía SAHS moderado (IMC 26 kg/m²) en tratamiento con CPAP, sin otra patología respiratoria acompañante. Se observó DL en dos e HTA en una. En una paciente la AP fue patológica con crepitantes bibasales y en ninguna paciente se observaron acropaquias.

3.3.1 Análisis de las variables clínicas respiratorias.-

Los síntomas estaban todos presentes excepto la hemoptisis o las sibilancias. 2 pacientes presentaban disnea (40%) grado MRC1, ya presente desde antes del inicio del estudio (Tabla 15, Tabla 16 y Tabla 45).

- I. Disnea: en dos pacientes (40%).
- II. Neumotórax: en una paciente (20%).
- III. Insuficiencia respiratoria: en una paciente (20%) con insuficiencia respiratoria con prescripción de oxígeno 16 h/día con regular cumplimiento.
- IV. Tos: en una paciente (20%) con reflujo gastroesofágico.
- V. Dolor torácico: en una paciente (20%) con tos y reflujo gastroesofágico.

3.3.2 Análisis de las variables radiológicas torácicas.-

La mediana del número de quistes fue de 20 (10 – 40) y el de NP fue de 15 (10 – 40), con más de 11 quistes el 80% de las pacientes y el 60% más de 11 NP (Tabla 46).

- I. Quistes: 2-3 quistes ninguna paciente, 4-10 quistes; 1 paciente (20%), de 11-29: 2 pacientes (40%) y ≥ 30 ; 2 pacientes (49%). La distribución fue en todas dispersa excepto en una que el predominio fue en lóbulos superiores. Se observó en una paciente el mayor quiste con un tamaño de 20 mm en lóbulo superior derecho sin historia de neumotórax previo.
- II. NP: 2-3 NP; ninguna paciente, 4-10 NP; 2 pacientes (40%), 11-29 NP: 1 paciente (20%) y ≥ 30 NP; 2 pacientes (40%). La distribución fue dispersa en todas ellas. Tamaño < 2 mm: 2 pacientes (40%), 2-5 mm: 2 pacientes (40%) y 5-8 mm: 1 paciente (20%).

Densidad sólida en 3 pacientes (60%), mixta en una paciente (20%) y GGO en la restante (20%).

3.3.3 Análisis de las variables funcionales respiratorias.-

Sólo se observó en 1 paciente todas las PFR normales (20%) (Tabla 20 y Tabla 47).

- I. Volúmenes dinámicos mediante espirometría y test broncodilatador: alterada en 2 pacientes (40%). Una con obstrucción no reversible y fumadora; compatible con EPOC grado leve y la otra paciente con obesidad y patrón sugestivo de restricción no confirmada posteriormente en pletismografía. Ningún test BD fue positivo.
- II. Volúmenes estáticos mediante pletismografía: alterada en 3 pacientes, grado leve (60%).
- III. Capacidad de difusión del monóxido de carbono mediante test de difusión: alterada en 4 pacientes (80%), siendo el grupo con el estudio de difusión con más alteración.
- IV. Distancia recorrida y saturación de oxígeno mediante test de la marcha de los 6 minutos: no se observó en ninguna paciente el 6MWT alterado, incluso en la paciente con insuficiencia respiratoria crónica, con 4 puntos de caída en la SpO2 (SpO2 final 89%) y una distancia recorrida de 404 m.

3.3.4 Valoración de las manifestaciones extratorácicas.-

Se observó afectación en todas las pacientes en el SNC, piel y riñón (100%), en 3 de ellas (60%) afectación ósea y en una de ellas afectación hepática (20%). Ninguna presentaba afectación cardíaca u oftalmológica (Tabla 48).

3.4 CET sólo.-

La prevalencia fue del 27% (6 pacientes; 4 mujeres (67%)).

La mediana de edad fue de 43 años (33,2 – 69,2).

La mediana de SpO2 fue del 97% (96 – 98).

Se les realizó estudio genético al 83% de los pacientes y se encontró mutación en 5 pacientes: TSC1 en 1 (20%), TSC2 en 3 (60%) y una NMI (20%), sólo un paciente tenía antecedentes

familiares de CET (17%). De las 4 mujeres: tres fueron madres y en todas, algún hijo fue afecto, (incluso en una, dos hijos afectados). Y de los 2 varones, uno fue padre con hijo afecto. Ningún paciente había fumado excepto una paciente (17%) que abandonó tabaquismo hacía más de 20 años con un IA de 20 paq-año. Se encontró un antecedente neoplásico en una paciente con un cáncer de mama 6 años antes del estudio, sin datos de enfermedad activa y en remisión completa. La obesidad estaba presente en el 67% de los pacientes y dos con IMC normal, ningún caso de SAHS o patología respiratoria acompañante. La HTA, como comorbilidad, en dos pacientes. La AP fue normal en todos los pacientes y en ningún paciente se observaron acropaquias.

3.4.1 Análisis de las variables clínicas respiratorias.-

El único síntoma fue la disnea, MRC1, presente en 2 pacientes (33,3%) (si excluimos a una mujer con patología asmática persistente y obesidad (IMC 39 kg/m²) resultaría presente en un 17%) y en un varón de 26 años con IMC normal (ambos pacientes con disnea presente antes del inicio del estudio), no se encontró alteración en ninguna PFR de ningún paciente con disnea (Tabla 49).

- I. Neumotórax: ningún paciente.
- II. Disnea: en dos pacientes (33,3%).
- III. Insuficiencia respiratoria: ningún paciente.
- IV. Tos: ningún paciente.
- V. Sibilancias: ningún paciente.
- VI. Hemoptisis: ningún paciente.
- VII. Dolor torácico: ningún paciente.

3.4.2 Análisis de las variables radiológicas torácicas.-

Ningún paciente presentó ≥ 2 quistes ni ≥ 2 NP.

- I. Quistes: se observó un quiste en un paciente varón de 36 años, asintomático.
- II. NP: se observaron en 3 pacientes, 1 NP, ninguno sospechoso de malignidad.

3.4.3 Análisis de las variables funcionales respiratorias.-

Fueron normales todas las PFR en 5 pacientes (83,3%), sólo uno presentó alteración en la pletismografía con un atrapamiento de 123% y asintomático. Este grupo obtuvo el mayor número de pacientes con todas las PFR normales (Tabla 50).

- I. Volúmenes dinámicos mediante espirometría y test broncodilatador: ninguna alteración.
- II. Volúmenes estáticos mediante pletismografía: alterada en un paciente (16,7%) con un atrapamiento (VR 123%) en límite de la normalidad.
- III. Capacidad de difusión del monóxido de carbono mediante test de difusión: ninguna alteración.
- IV. Distancia recorrida y saturación de oxígeno mediante test de la marcha de los 6 minutos: ninguna alteración.

3.4.4 Valoración de las manifestaciones extratorácicas.-

Todos los pacientes presentaban afectación del SNC y de la piel seguido del riñón (83,3%) (Tabla 51).

4. COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS

4.1 Quistes vs no quistes.-

4.1.1 Análisis de las variables clínicas respiratorias.-

Hubo diferencias en cuanto al género, pues los pacientes con quistes, fueron 100% mujeres y en ningún varón se observaron quistes diagnósticos de LAM. También presentaron hábito tabáquico superior las pacientes con quistes.

Se observa una tendencia en cuanto a los síntomas respiratorios, con mayor disnea y neumotórax en pacientes con quistes, pero probablemente por el tamaño poblacional no se encuentran diferencias estadísticas (Tabla 52).

4.1.2 Análisis de las variables radiológicas torácicas.-

Se observa una tendencia en cuanto al número de NP con mayor cantidad de estos en aquellos pacientes con quistes vs los que no los presentan (Tabla 53).

4.1.3 Análisis de las variables funcionales respiratorias.-

Se observaron diferencias estadísticas en el valor de la difusión, presentando disminución de ésta el 63% de la muestra con quistes vs 7% en muestra sin quistes (p 0,01), así como el valor del FEV1 en espirometría basal forzada con 2550 ml en quistes vs 3265 ml sin quistes (p 0,02) (Tabla 54).

4.1.4 Análisis de las manifestaciones extratorácicas.-

Se observa una fuerte tendencia en cuanto a mayor presencia de afectación renal en la muestra con quistes 100% vs 57% sin quistes (p 0,05) (Tabla 55).

4.2 NP vs no NP.

4.2.1 Análisis de las variables clínicas respiratorias.-

En ambos grupos predomina el género femenino sin diferencias estadísticas, así como tampoco se observan diferencias en cuanto a la presencia de síntomas respiratorios predominante en alguno de los dos grupos (Tabla 56).

4.2.2 Análisis de las variables radiológicas torácicas.-

No se observa un mayor número de quistes en aquellos pacientes sin NP vs a los que tienen NP (Tabla 57).

4.2.3 Análisis de las variables funcionales respiratorias.-

Se observa una tendencia a menor afectación en las PFR ante la ausencia de NP (Tabla 58), no obstante los pacientes con afectación en las PFR además de NP presentaban además quistes (LAM-HMNM) (Tabla 23), sin otras diferencias en los valores de las PFR.

4.2.4 Análisis de las manifestaciones extratorácicas.-

No se observan diferencias estadísticas en función de la presencia o no de NP, pero si se describen mayor número de pacientes con epilepsia en el grupo de NP (62%) vs pacientes sin NP (33%), así como menor afectación renal en pacientes con NP (LAM-HMNM (100% afectación renal) y HMNM sólo (38% afectación renal)) 63% vs 83% sin NP (pacientes con LAM sólo (100% afectación renal) y CET sólo (83% afectación renal) (Tabla 59).

4.3 Afectación pulmonar en CET vs sin afectación.

4.3.1 Análisis de las variables clínicas respiratorias.-

Se observa menos frecuencia en síntomas respiratorios en pacientes que no padecen afectación pulmonar y mayor número de pacientes con debut neurológico en CET en pacientes con afectación pulmonar 69% vs 17% (p 0,12) en pacientes sin afectación alguna (Tabla 60).

4.3.2 Análisis de las variables radiológicas torácicas.-

La afectación pulmonar predominante en el grupo de alteración pulmonar fueron los NP y no los quistes (Tabla 61).

4.3.3 Análisis de las variables funcionales respiratorias.-

Se observaron diferencias en cuanto a la afectación en la difusión y en la pletismografía en el grupo con afectación pulmonar (Tabla 62).

4.3.4 Análisis de las manifestaciones extratorácicas.-

No se observan diferencias en cuanto a la afectación extrapulmonar en función de la presencia de alguna alteración en el pulmón (Tabla 63).

DISCUSIÓN

1. PREVALENCIAS DE LA AFECTACIÓN PULMONAR EN CET

1.1 Prevalencia de LAM.-

La LAM está causada por la proliferación de células musculares lisas atípicas en el intersticio pulmonar y alrededor de las estructuras broncovasculares conllevando a la destrucción del tejido parenquimatoso en forma de quistes, con una pérdida progresiva de la función pulmonar pudiendo provocar incluso, el fallecimiento del paciente.

La prevalencia de LAM se encuentra en torno al 30-40%: 2,3%¹³⁶, 28% (si al menos un quiste), 25% (si más de cuatro)¹¹⁴, 26%¹¹³, 34%⁶⁶, 37%⁶⁸, 39%⁵⁷, 48% (si cuatro o más quistes), 46% (si diez o más quistes)¹¹⁵, 49%^{58, 103}.

En el estudio actual, la prevalencia de LAM fue del 36%.

1.2 Prevalencia de HMNM.-

La HMNM es la causa más probable de NP en CET, asociada a este, en más del 80%³⁰⁰. Caracterizada por NP de pequeño tamaño (< 10 mm), múltiples, sólidos, mixtos o en GGO, no calcificados, distribuidos de forma difusa y estables en el tiempo⁶¹.

Hasta hace poco se pensaba que la enfermedad más frecuente dentro del CET podría ser la LAM, no obstante, dada la detección precoz de lesiones nodulares en la TC, y en los últimos estudios publicados, la prevalencia puede ser superior³⁰¹.

No existen guías diagnósticas acerca de HMNM. Esta enfermedad debe considerarse en pacientes con CET y NP bilaterales redondeados, de 1 a 14 mm, sólidos no calcificados o en GGO y de distribución difusa^{57, 67, 68, 103, 120, 171, 300-302} en la TC de tórax, asumiendo el diagnóstico mediante esta técnica^{300, 316, 317}. Hasta la fecha, el diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia pulmonar, habitualmente videotoracoscopia. En nuestro estudio una de las limitaciones para el diagnóstico fue la ausencia de biopsia pulmonar, pero debido a su curso benigno en la mayoría de los casos, la aceptación de diagnósticos radiológicos en la literatura, la fuerte asociación diagnóstica de NP y CET para HMNM, el riesgo para el paciente de una toma de biopsia pulmonar quirúrgica y el coste-beneficio, se decidió la no

realización de toma de muestras histológicas diagnósticas, aunque sí se continúa con el seguimiento radiológico torácico.

La prevalencias se encuentra en torno al 40-70%^{57, 65, 66}; 39%¹⁰³, 43%⁵⁷, 50%⁵⁸, 51%⁶⁶ y 58%⁶⁸.

En el estudio actual, la prevalencia de HMNM fue del 59%, sería el primer estudio con muestra no exclusiva femenina con la prevalencia tan elevada, teniendo en cuenta la limitación al diagnóstico pues no se realizaron biopsias diagnósticas.

También pueden coexistir ambas patologías en CET (LAM-HMNM), esto se observa entre el 20 y el 78% de los pacientes^{57, 66, 300, 302} siendo más frecuente la asociación, que la presencia de LAM sólo, con diferencias estadísticas⁶⁵.

En el estudio actual, la prevalencia de LAM-HMNM fue del 23%.

1.3 Prevalencias de subgrupos.-

Existen diversos estudios donde la población inicial eran pacientes CET, con número variable; 23%⁵⁷ (siendo el más próximo al estudio de la Tesis, con las dos diferencias de que la inclusión de la población fue exclusivamente femenina, asintomáticas y la ausencia de PFR por subgrupos), 59%⁶⁶, 69%¹⁰³, 73%⁶⁸ y 86%⁵⁸.

Con diferencias con respecto al estudio actual en cuanto a la inclusión de la población CET exclusivamente femenina^{57, 58}, pacientes asintomáticos como criterio de inclusión⁵⁷, ausencia de estudio funcional respiratorio¹⁰³, realizado en parte de la población y no en su totalidad⁵⁸, no estudio funcional por subgrupos^{57, 66, 68}, ausencia de estudio funcional en el subgrupo de LAM sólo⁵⁸ o ausencia de la descripción de afectación extrapulmonar^{68, 103}.

En todos ellos, que se describen hallazgos radiológicos, se ha podido extraer la población por subgrupos y consecuentemente la prevalencia de estos, observando que, las prevalencias del estudio actual se encuentran en rango con respecto a las publicadas previamente.

1.3.1 LAM sólo.-

Las prevalencias de LAM sólo fueron: 9% (considerando diagnóstico de HMNM con la presencia de algún NP) o 22% (si se hizo con al menos 10 NP)⁵⁷, 23%¹⁰³, 15%⁶⁸, 17%⁶⁶ y 27%⁵⁸. La prevalencia de LAM sólo entre los 22 pacientes del estudio actual fue del 14%.

En ningún estudio se describe el número inferior de quistes necesario para el diagnóstico de LAM, en aquellos donde se describe, constan desde menos de 4¹⁰³, menos de 10⁵⁷, a menos de un tercio del parénquima afecto⁶⁶ y en algunos no se menciona el número de quistes^{58, 68}, en el estudio actual se consideró LAM a aquellos pacientes con al menos dos quistes. El tipo de técnica diagnóstica fue la TC de tórax^{57, 58, 68, 103} y sólo en un estudio se obtuvo mediante biopsia en el 15% (una de ellas mediante biopsia transbronquial⁶⁶), en el estudio actual se consideró la TC de tórax como técnica diagnóstica.

En los que participaron varones y mujeres, se describió afectación femenina de LAM sólo, en el 100%¹⁰³, 91%⁶⁸ y 90%⁶⁶, en el estudio actual, el 100% eran mujeres en este subgrupo.

La edad media, estudio genético, embarazos previos, hijos afectados, antecedentes familiares, tabaquismo, antecedente de cáncer, enfermedad respiratoria, obesidad, sobrepeso, SAHS u otras comorbilidades, en el subgrupo de LAM sólo, no constan analizadas en ningún estudio^{57, 58, 66, 68, 103}.

1.3.2 HMNM sólo.-

Las prevalencias de HMNM sólo fueron: 4%⁵⁷, 13%¹⁰³, 36%⁶⁸, 34%⁶⁶ y 28%⁵⁸, en el estudio actual la prevalencia fue del 36%.

El diagnóstico fue radiológico en algunos estudios, donde se describen a pacientes con 1 NP⁶⁸ y otros por encima de 3 NP^{57, 68}.

En los que participaron varones y mujeres^{66, 68, 103} se describió afectación en ambos géneros, con predominio en el género femenino: 78%¹⁰³, 54%⁶⁸ y 65%⁶⁶. En el estudio actual el porcentaje de mujeres fue inferior; 25%, en ningún estudio el porcentaje de varones superó al de mujeres, por lo que sería el primer estudio donde el género masculino fue superior al femenino.

La edad media sólo fue analizada en un estudio con una edad de 36 años⁵⁸, en el presente estudio la mediana de edad fue de 42 años (27 – 51). El estudio genético se describe en un estudio, con una distribución de TSC1 58%, TSC2 37% y NMI en el 1%⁵⁸, en el estudio actual el estudio genético estaba disponible en el 75%: mutación en TSC1 en 3 (50%), TSC2 en 2 (33%) y un caso NMI (17%), el 63% constaban con antecedentes familiares de CET, habían sido

madres una de las 2 mujeres de este grupo (una sin hijos afectos) y de los 8 varones, dos fueron padres y uno de ellos con hijo afecto por CET.

En los estudios previos publicados; los embarazos previos, hijos afectos o antecedentes familiares no fueron analizados^{57, 58, 66, 68, 103}. Tabaquismo sólo en un estudio específicamente en HMNM sólo, con un 4% de tabaquismo activo o pasado (no especificando situación exacta)⁵⁸, en el estudio actual el hábito tabáquico fue activo en 1 paciente (13%) y dos exfumadores (25%).

Antecedente de cáncer, enfermedad respiratoria, obesidad, sobrepeso, SAHS u otras comorbilidades, no constan analizados en ningún estudio^{57, 58, 66, 68, 103}.

1.3.3 LAM-HMNM.-

Las prevalencias de LAM-HMNM fueron: 17%^{57, 66}, 22%^{58, 68}, 26%¹⁰³. En el estudio actual la prevalencia fue del 23%.

En los que participaron varones y mujeres se describió predominio en mujeres en la mayoría; 100%^{66, 103}, 94% (con sólo un caso descrito en varón)⁶⁸. En el estudio actual, el 100% resultaron mujeres.

La edad media sólo analizada en un estudio con una edad de 39 años⁵⁸, en el estudio actual la mediana de edad en este grupo fue de 42 años (26,5 - 45).

El estudio genético, embarazos previos, hijos afectos, antecedentes familiares, tabaquismo, antecedente de cáncer, enfermedad respiratoria, obesidad, sobrepeso, SAHS u otras comorbilidades, no constan analizados en ningún estudio^{57, 58, 66, 68, 103}.

1.3.4 CET sólo.-

Las prevalencias de CET sólo fueron: 23%⁵⁸, 27%⁶⁸, 32%⁶⁶, 38%¹⁰³ y 56%⁵⁷. En el estudio actual la prevalencia fue del 27%.

En los que participaron varones y mujeres se describió afectación en ambos géneros con predominio de las mujeres; 60%⁶⁸ 63%⁶⁶ y 69%¹⁰³. En el estudio actual la proporción también predominantemente femenina con un 67%.

La edad media sólo analizada en un estudio, 27 años⁵⁸, en el estudio actual la mediana de edad fue de 43 años (33,2 – 69,2). El estudio genético sólo se observó en un solo estudio donde se analizó en el 90% de CET sólo) con una distribución de TSC1 44%, TSC2 39% y NMI en el 17%⁵⁸. En el estudio actual se realizó screening genético al 83% de los pacientes con CET sólo y se encontró mutación en TSC1 en 20%, TSC2 en el 60% y NMI en el 20%. El tabaquismo solo fue analizado en un estudio con un 5% en CET sólo con este antecedente pero no se especifica situación exacta⁵⁸. En estudio actual ningún paciente había fumado excepto en un caso (17%) con hábito tabáquico pasado.

En los estudios publicados, los embarazos previos, hijos afectos, antecedentes familiares, antecedente de cáncer, enfermedad respiratoria, obesidad, sobrepeso, SAHS u otras comorbilidades no fueron analizados en ninguno^{57, 58, 66, 68, 103}.

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS RESPIRATORIAS

En los estudios que se evalúan la presencia de síntomas respiratorios (se excluye a uno pues sólo evaluó mujeres asintomáticas⁵⁷) resultaron con escasos síntomas en la mayoría de la población CET; asintomáticas en el 55%¹⁰³, 75%⁶⁸ y 84%⁶⁶. En el estudio actual la prevalencia de ausencia de síntomas respiratorios fue del 59%, resultando sintomáticos el 41%, en los estudios previos la presencia de síntomas respiratorios también fue inferior al 50% (16%⁶⁶, 25%⁶⁸ y 45%¹⁰³).

La disnea estaba presente en el 17% de la población CET⁵⁸ y descrita en otros estudios^{66, 68}. En el estudio actual la prevalencia de la disnea fue del 36% (8 pacientes), 23% si excluimos 3 pacientes con otras patologías respiratorias que la disnea es síntoma frecuente (2 pacientes con EPOC y afectación leve en la difusión y 1 paciente asmática persistente con obesidad (IMC 39 kg/m²)).

El neumotórax presente en el 6%⁵⁸, así como descrita en otros estudios^{66, 68}, en el estudio actual la prevalencia entre la muestra total CET fue del 9%.

La tos^{66, 68}, las sibilancias⁶⁸, la hemoptisis⁶⁶ y el dolor torácico⁶⁸ se han descrito como otros síntomas respiratorios pero sin especificar porcentajes de afectación, en estudio actual no se

observó ningún paciente con sibilancias o hemoptisis y sólo 2 pacientes con dolor torácico atípico para isquemia, uno de ellos el único caso de tos que además presentaba RGE.

2.1 Población con LAM.-

Existen numerosos estudios donde se describen las características clínicas con series de pacientes LAM (LAM-CET^{58, 103, 113, 115}, incluyendo también en algunos de ellos a pacientes LAM-S¹⁶³ y en otros no se especifica la exclusividad de una u otra forma^{109, 144}, algunos estudios describen LAM por estudios nacionales^{66, 105, 112, 118-121} y otros como revisiones^{110, 123, 125, 128, 129, 138, 153, 164-166}.

Los pacientes con LAM pueden presentar síntomas incluyendo disnea, neumotórax recurrente¹¹⁰ o tos¹¹⁸, menos frecuentes; el DP, el quilotórax o la hemoptisis¹¹¹ y aún más infrecuente, la quiloptisis¹⁸⁵. O no presentar ningún síntoma (en pacientes LAM en los estudios con población inicial CET); 19%¹¹¹, 21%¹¹⁵, 40%¹¹³ o en un 63%⁶⁶. En el estudio actual la muestra LAM asintomática fue del 38%.

- I. Disnea: en los estudios donde se describen síntomas respiratorios, la disnea fue el más frecuente, se evidenció en un 100%¹¹⁸, 90%¹¹², 78%¹³⁶, 71%¹⁶³, 25%¹¹³ y 23%⁵⁸, en el estudio actual, la disnea estaba presente en 4 pacientes con LAM (50%, incluyendo a una paciente con EPOC con obstrucción leve y afectación leve en la difusión). Aunque también ha sido observada en la población sin quistes, en un 11%⁵⁸. En el estudio actual se observó disnea en 3 pacientes (14%) sin quistes (Tabla 15) dos de ellos sin afectación pulmonar alguna (una mujer asmática persistente y obesidad y en un varón sin alteración funcional alguna) y en uno de ellos se diagnosticó de HMNM sólo además de EPOC leve con afectación leve de la difusión.
- II. Neumotórax: descrito en un 12%⁵⁸, 30%¹¹³, 33%⁵⁷, 44%^{99, 136}, 47%¹⁶³ y 56%¹¹⁸. En el estudio actual el neumotórax estaba presente en dos pacientes (25%) con LAM (Tabla 16).
- III. Tos: presente en algunos estudios desde un 11%¹¹⁸, 22%¹³⁶, 27%¹⁶³ o incluso hasta en un 71%¹¹² o no descrito en ningún paciente¹¹¹. En el estudio actual en un 5%.

- IV. Dolor torácico: en un 12%¹³⁶ y 63%¹¹², o no descrito en ningún estudio^{98, 99, 111, 118, 163}, en estudio actual en un 9%.
- V. Hemoptisis: ningún paciente¹¹⁸, 3%^{99, 111}, 21%¹⁶³, 29-33%^{112, 136}, mencionada, sin especificar porcentaje, en otro estudio⁹⁸. No se han observado este síntoma en el estudio actual.
- VI. Sibilancias: descritas hasta en un 52%¹¹², 59%¹⁶³. No se han observado en el estudio actual.
- VII. Otros: expectoración 32%, quiloptisis 6%¹⁶³, cianosis 11%¹¹⁸ y DP o quilotórax 14%^{111, 163}.

2.2 Población con HMNM.-

Antes del año 2000, constaban escasos artículos con descripción del curso clínico⁶⁷, años después continúan existiendo datos disponibles de forma limitada³⁰⁰, con un único estudio a largo plazo⁶⁹. Los pacientes con HMNM en la mayoría de los casos son asintomáticos (93%)^{69, 302} y la clínica, cuando está presente, suele ser no progresiva^{69, 73, 110, 302, 309} pudiendo presentar síntomas respiratorios en aproximadamente en el 7%³⁰², 18%⁶⁸ o incluso el 33%⁶⁹, los síntomas pueden ser la tos, la disnea de esfuerzo y distintos grados de hipoxemia^{73, 110, 302, 309}.

- I. Disnea: sólo se especifica en pacientes con HMNM sólo, con un 17% o en un 23% de aquellos que suman quistes⁵⁸. En el estudio actual, la disnea estaba presente en el 31%.
- II. Neumotórax: el 20% aunque no especifica si se además se acompañaba de quistes³⁰², y si en otro donde se detalla que los neumotórax en las pacientes con HMNM sucedieron en las que compartían LAM-CET⁶⁹. Se describe neumotórax en un 12% de aquellos que suman quistes⁵⁸. En el estudio actual, se observó en un 8%, acompañada de quistes.
- III. Tos: descrita en un 14%⁶⁹. En el estudio actual, la tos en un 8%, pudiendo ser debida al RGE que la paciente padecía.

IV. Otras: Hemoptisis, dolor torácico y sibilancias: No descritas estas características en ninguno^{69, 302}.

2.3 Población dividida en subgrupos.-

Sólo existe un artículo donde se describen síntomas respiratorios en el subgrupo de HMNM sólo y CET sólo⁵⁸ y en uno se describe el porcentaje de la presencia de síntomas en los cuatro subgrupos, sin especificarlos⁶⁸.

2.3.1 LAM sólo.-

Síntomas respiratorios en un 45%⁶⁸, en estudio actual un 68%.

2.3.2 HMNM sólo.-

La disnea se observó en un 17%⁵⁸, síntomas respiratorios en el 19%⁶⁸, en el estudio actual un 22% (o el 13% si se excluye al paciente con EPOC leve y alteración leve de la difusión).

2.3.3 LAM-HMNM.-

Síntomas respiratorios en un 44%⁶⁸, en estudio actual un 40%.

2.3.4 CET sólo.-

La disnea en un 20%⁵⁸ o síntomas respiratorios en este subgrupo en un 5%⁶⁸, en el estudio actual en un 33% (o excluyendo a una paciente asmática, del 17%).

2.4 Comparación entre grupos.-

2.4.1 Quistes vs no quistes.-

En los dos estudios donde se comparan, la población inicial CET era superior a la del estudio actual, con 59⁶⁶ y 86⁵⁸ pacientes (en el estudio donde el número inicial de pacientes CET era prácticamente similar al estudio actual, sólo se comparó la presencia previa o no, de neumotórax, pues no existían otro síntomas al tratarse de pacientes asintomáticos)⁵⁷. El número de pacientes comparado era; 42 LAM vs 44 no LAM⁵⁸, 19 LAM vs 25 no LAM⁶⁶ y 9 LAM vs 14 no LAM⁵⁷. En estudio actual la muestra comparada fue de 8 LAM vs 14 no LAM.

La presencia de síntomas respiratorios en el grupo de LAM fue superior (37%) al grupo de no LAM (4%) con diferencias estadísticas⁶⁶. Los únicos síntomas comparados específicamente fueron la disnea (la mayoría grado MRC1 y sólo comparada en un estudio) presente en el 23% en LAM vs 11% en la población no LAM, sin diferencias⁵⁸ y el neumotórax, presente en el 33% de LAM vs 0% no LAM⁵⁷ o 12% vs 0%⁵⁸, con diferencias estadísticas en ambos estudios ($p < 0,05$).

En estudio actual, las comparaciones clínicas respiratorias entre quistes vs no quistes, se encuentran una tendencia de mayores síntomas respiratorios (disnea (50% vs 29%) y neumotórax (25% vs 0%)) en pacientes con quistes, 50% vs 29% en pacientes sin quistes, pero sin diferencias estadísticas, probablemente por el tamaño poblacional.

2.4.2 NP vs no NP.-

No se analizan diferencias clínicas entre los pacientes comparados con o sin NP (HMNM o no) en un estudio⁶⁶ y sí en otro donde comparan sólo la presencia de NP (HMNM sólo) vs CET sólo⁵⁸ y observan que en HMNM sólo (24 pacientes) presentan síntomas respiratorios en el 17% vs en el 20% de la población con CET sólo (20 pacientes), sin diferencias⁵⁸.

En el estudio actual, se compararon 13 pacientes con NP vs 9 pacientes sin NP, sin diferencias en la presencia de síntomas respiratorios, 31% en la muestra con NP vs 44% en no NP.

2.4.3 Afectación pulmonar vs sin afectación.-

No se ha encontrado ningún estudio que compare estos subgrupos.

En estudio actual, se han comparado 16 pacientes con afectación pulmonar vs 6 pacientes con CET sólo y se observan menor número de pacientes con síntomas respiratorios (38%) en aquellos que no padecen afectación pulmonar (17%, excluyendo a la paciente asmática) ((disnea 38% vs 17%) y neumotórax (13% vs 0%)).

3. VARIABLES RADIOLÓGICAS

En los distintos artículos publicados con población inicial CET, presentan alteración en la TC de tórax (quística o nodular) en un 53%⁵⁷, 63%¹⁰³, 68%⁶⁶, 73%⁶⁸ y 77%⁵⁸. En el estudio actual en un 64% (14 pacientes).

3.1 Población con LAM.-

En más del 90% de los pacientes afectados por LAM se visualizaran quistes en el parénquima pulmonar (también se ha descrito el diagnóstico histológico en 5 pacientes (7%) sin quistes en TC, no especificando si se trataba de LAM-CET o LAM-S)¹¹⁸.

Frecuentemente, se observan más de 10 quistes de pared fina, pudiendo variar desde un par a numerosos¹⁹⁷, en un subanálisis en el estudio de Cudzilo se describieron 2 o más quistes¹¹⁵, en otro con 3 o más¹⁹⁸ y 4 o más¹¹⁵. Su distribución es dispersa por todos los campos pulmonares, sin predominio de afectación lobular pulmonar¹⁹⁹. Su morfología es redondeada⁵⁷, tamaño variable entre 2 a 5 mm¹⁹⁹ pudiendo llegar hasta 2 cm, o incluso de gran tamaño²⁰⁰ hasta 60 mm²⁰¹, teniendo en cuenta que un tamaño superior a 5 mm se asocia a una mayor probabilidad de neumotórax¹⁸¹ y a mayor tamaño de los quistes, mayor gravedad de LAM²⁰². Su contenido es aéreo¹⁰¹ con contorno definido por una pared muy fina, normalmente con un grosor de 2 mm^{199, 203}, aunque también han sido descritos casos hasta con 4 mm de grosor²⁰¹, su entorno es parénquima pulmonar normal, con la excepción de pequeños nódulos compatibles con HMNM en pacientes CET¹⁷¹.

En la mayoría de los estudios, el diagnóstico fue radiológico mediante TC de tórax^{57, 58, 68, 69, 103, 114, 115, 120, 302}, en otros presentan ambas formas de diagnóstico: 67% biopsia, 33% radiología¹³⁶, 35% biopsia y 65% radiología (TC de tórax y/o TC abdominal con cortes torácicos)¹¹³, 39% biopsia y 61% TC de tórax¹¹¹, 48% biopsia y el resto mediante TC o rx tórax¹¹².

En nuestro estudio consideramos diagnóstico de LAM en aquellos con dos o más quistes en la TC de tórax. Cabe destacar que en nuestro estudio sólo en un caso de LAM se observaron menos de 10 quistes (una paciente con LAM-HMNM con 5 quistes y 15 NP). Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante TC de tórax y en una paciente también constaba diagnóstico histológico mediante videotoracoscopia.

El diagnóstico de lesiones quísticas pulmonares se ha incrementado por el uso generalizado de la TC de tórax y la introducción nacional e internacional al registro de enfermedades quísticas²¹². Las cuatro enfermedades más frecuentes con las que hay que realizar diagnóstico diferencial con LAM son la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (HPCL), el

síndrome Birt-Hogg-Dubé (BHD), la neumonía intersticial linfoide (LIP) y la amiloidosis¹⁷⁷. En nuestro estudio se tuvieron en cuenta las características quísticas, distribución, número de quistes, manifestaciones clínicas respiratorias y funcionales, para asumir el diagnóstico y no se plantearon dudas diagnósticas en relación con las patologías quísticas que marcan el diagnóstico diferencial, así como tampoco se realizó extracción en suero de VEGF-D¹⁹⁶.

3.2 Población con HMNM.-

El NP, lesión visible en estos pacientes, se define como una opacidad redondeada de hasta 3 cm en diámetro²¹³. Según las publicaciones^{57-59, 61, 66-69, 103, 120, 171, 302, 303, 329, 330} se pueden concluir con las siguientes características: morfología redondeada^{57, 67, 68, 103, 120, 171, 302}, su tamaño varía desde 1 a 14 mm^{57, 61, 67, 68, 103, 171, 302} (siendo el tamaño medio de 6,6 mm⁶⁸ y la mayoría por encima de 3 mm⁵⁷, aunque también ha habido casos con 20 mm³⁰²). El número para un diagnóstico de HMNM no ha sido establecido, en la mayoría de los estudios se ha considerado por encima de 3 NP^{57, 68, 171, 302}, pero se han descrito casos con una sola lesión pulmonar de 8 mm tipo GGO (con diagnóstico histológico)³³¹, y estudios con diagnóstico radiológico en pacientes con 1 NP⁶⁸. La densidad es sólida, en GGO^{57, 59, 67, 103, 120, 171, 302, 329} o mixta⁶⁸ y todos son no calcificados^{57, 59, 67, 103, 120, 171, 302, 329}. Su distribución es aleatoria o difusa^{59, 61, 67, 69, 302} en el 90%⁶⁸, y sólo en un estudio se publicó el predominio en lóbulos superiores y regiones periféricas⁵⁷. Su comportamiento es estable en el tiempo (tanto en tamaño como en número) sin adenopatías mediastínicas^{61, 67-69}, incluso en seguimientos a largo plazo; 9 años³³⁰ y 13 años⁶⁹. También hay que tener en cuenta los posibles diagnósticos diferenciales como el adenoma papilar de neumocitos tipo II²⁹⁹, la AAH^{301, 319, 323}, El carcinoma bronquioloalveolar o adenocarcinoma in situ^{301, 318}, la TBC miliar^{323, 328}, la HPCL^{202, 309}, la neumonitis inducida por inhibidores de mTOR²⁶¹, tumorlets^{304, 318}, congestión linfática o la hemorragia alveolar²⁰².

La HMNM fue diagnosticada mediante TC de tórax en la mayoría de los estudios con población inicial similar al estudio actual^{57, 58, 66, 68, 103}, en uno de ellos con parte de los pacientes (7%) diagnosticados mediante biopsia quirúrgica⁶⁶ y otros donde eran exclusivamente pacientes con HMNM, el diagnóstico se realizó mediante biopsia quirúrgica^{69, 302}. En el estudio actual, a todos los pacientes se les diagnosticó mediante TC de tórax.

3.3 Población dividida en subgrupos.-

No se han encontrado análisis de las variables radiológicas por subgrupos en los artículos publicados. En el estudio actual se han analizado estas y cabe destacar algunas peculiaridades de algunos subgrupos.

3.3.1 LAM sólo.-

Aunque el tamaño de la muestra fue muy bajo, no se observó ninguna paciente con menos de 15 quistes en el parénquima, la mayoría por encima de 30 (dos pacientes con 50 quistes).

3.3.2 HMNM sólo.-

La mayoría de los pacientes presentaban de 11 a 29 NP, sin predominio por franja numérica.

3.3.3 LAM-HMNM.-

En este subgrupo la mayoría presentaban quistes por encima de 15 quistes y NP en todas las franjas numéricas sin predominio.

3.4 Comparación entre grupos.-

No se han encontrado estudios donde se comparen variables radiológicas entre los posibles subgrupos. En el estudio actual se han encontrado algunas diferencias estadísticas.

3.4.1 Quistes vs no quistes.-

En el grupo de no quistes se encuentra la TC alterada en el 57% de los pacientes, pues en estos pacientes también se agrupan los pacientes con sólo NP (HMNM sólo) pero también los que no presentaron alteración alguna en parénquima pulmonar (CET sólo), frente al 100% de los pacientes con quistes en TC ($p\ 0,05$).

3.4.2 NP vs no NP.-

En el grupo de no NP se encuentra la TC alterada en el 33% de los pacientes, pues en estos pacientes también se agrupan los pacientes con sólo quistes (LAM sólo) pero también los que no presentaban alteración alguna en parénquima pulmonar (CET sólo), frente al 100% de los pacientes con NP ($p\ 0,001$).

3.4.3 Afectación pulmonar vs sin afectación.-

En el grupo de pacientes con afectación pulmonar presentaban alterada la TC el 100% frente al 0% en el grupo de CET sólo.

4. PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

En el único artículo donde se analizó las PFR en población inicial CET (realizándolas en 55 mujeres CET (64%)), presentaban todas las PFR normales, un 58%⁵⁸. En el estudio actual, con las PFR realizadas en el 100% de la muestra (22 pacientes iniciales CET) no se observó ninguna alteración en el 55%.

4.1 Población con LAM.-

En la última guía europea sobre el diagnóstico y manejo de pacientes con LAM se postula que el FEV1, test BD y la DLCO son pruebas fundamentales que deben realizarse inicialmente y durante su evolución¹⁰¹, deben repetirse cada 3-6 meses desde el diagnóstico de la enfermedad y tras observar estabilidad en las mismas, se podrían repetir anualmente¹⁰¹ o cada 2 años (en pacientes con diagnóstico muy precoz o enfermedad pulmonar muy estable¹¹⁰).

Las PFR pueden ser normales inicialmente pero la enfermedad suele cursar con más del 50% con obstrucción al flujo aéreo ¹⁶³ y si la enfermedad pulmonar progresa se asocia a una obstrucción creciente con peor pronóstico^{109, 144, 195}. Gupta publica la relación de la gravedad quística parenquimatosa y la función pulmonar, demostrando bajos volúmenes pulmonares en pacientes con mayor afectación quística⁶³.

De los estudios que constan PFR, estas no se realizan en toda la población CET; se llevan a cabo en el 39%⁵⁷, 49%⁶⁶, 52%¹¹², 64%⁵⁸, 89%¹³⁶, 95%¹⁶³ y sí se realizan en el 100% en dos estudios^{103, 111}. En estudio actual se realiza en el 100% de la muestra.

Todas las PFR eran normales en un 27%⁵⁸, 43%¹¹¹, 53%¹⁶³. En el estudio actual, en un 38% (independientemente de la presencia de síntomas respiratorios) o en el 67%, en pacientes asintomáticas.

La espirometría se puede encontrar sin alteración, en aquellos estudios donde se encuentra descrita de forma específica, tanto en pacientes asintomáticos^{57, 66, 103} o independientemente de la presencia o no de estos, con un porcentaje variable; 11%¹³⁶, 18%¹¹², 34%¹⁰³. Con un patrón obstructivo en un 27%¹¹², 33%¹¹¹, 38%¹⁶³, 78%¹³⁶ y con un valor medio de FEV1 en ml de $1,330 \pm 0,79$ o en % del 43%¹³⁶, 79%^{111, 123, 163} o 97%¹¹¹, con clasificación de la obstrucción en leve (9%), moderada (6%) y severa (22%)¹⁶³. En estudio actual la espirometría era normal en 63%, con patrón obstructivo en el 25% de la muestra con LAM (ambos casos grado leve, FEV1 > 80%).

En la bibliografía, los pacientes con LAM asintomáticos, presentaban un FEV1 medio del 91%⁵⁷, 100%¹⁰³, 107%⁶⁶, con síntomas; FEV1 medio 69%¹⁰³, 72%⁶⁶, independientemente de los síntomas; 79%¹⁶³, 95%⁵⁸, 97%¹¹¹. En el estudio actual la mediana del valor del FEV1 en la muestra con quistes fue del 99% (77-105).

El FVC en la población fue del 75%¹³⁶, 92%¹⁶³ y del 95%⁵⁷. En estudio actual se observó un FVC de 106% (82-114). Y FEV1/FVC del 46%¹³⁶, 70%¹⁶³, 89%⁵⁷. En estudio actual se observó una relación del 80% (69-83).

Test BD se describió positivo en el 8%¹⁶³ y en el 25% en otro estudio, no obstante en este, definen la reversibilidad como un incremento del FEV1 > 10% y > 200 ml¹³⁶. En estudio actual no se observó ningún test BD positivo.

La difusión se ha descrito como normal en pacientes asintomáticos en un 86%⁵⁸, con valores del DLCO del 112%¹⁰³ y 86%⁵⁷, pero también se ha observado alteración⁹⁹ grado leve, en pacientes asintomáticos con DLCO del 72%⁶⁶. Difusión disminuida en pacientes con síntomas, en el 34%⁵⁸, con valor del DLCO variable desde el 39%⁶⁶ hasta el 83% en pacientes con menor afectación¹⁰³. Independientemente de la presencia de síntomas, la difusión se encontraba disminuida en torno a un 38%¹⁶³, 40%¹¹¹ con alteración grave (DLCO media del 38%^{112, 136} o con menor afectación; DLCO del 77%¹⁶³ o del 95%¹¹¹). En estudio actual la difusión se encontraba disminuida (el 80% con disminución leve) en el 63% de la muestra con quistes (5 pacientes de las 8 con quistes). Se observó difusión normal en el 67% de las pacientes asintomáticas (dos de tres, la paciente asintomática con afectación fue de grado leve) y así como en dos (20%) de las cinco pacientes sintomáticas. La mediana del valor de la DLCO en la muestra con quistes fue del 73% (66-83).

La espirometría y la difusión se han visto frecuentemente disminuidas de forma conjunta, en un 27%¹²³ y en el estudio actual en un 25%.

La pletismografía se ha descrito normal en el 56%⁵⁷, en el estudio actual la pletismografía era normal en el 50%. Las alteraciones en la pletismografía han sido menos descritas; hiperinsuflación en un 3% y restricción en un 14%¹⁶³, 54%¹¹² o también descrito atrapamiento^{58, 136} en un 44%⁵⁷. En estudio actual se observó atrapamiento en el 25%, hiperinsuflación en 13% y restricción en ninguna paciente con quistes. En las dos pacientes con neumotórax previos intervenidos se describió en una de ellas atrapamiento e hiperinsuflación con VR de 132% y un cociente VR/TLC 152% y en la otra paciente un atrapamiento con VR de 128%.

En el 6MWT se observó que el 10% de la población LAM presentaba una SpO2 por debajo del 90% a lo largo del test de la marcha⁵⁸. En el estudio actual se observaron 2 pacientes (25%) con desaturación por debajo del 90% en el 6MWT.

En la población sin quistes, sólo se ha observado un estudio que describiera el porcentaje de pacientes con todas las PFR normales (56%)⁵⁸, en otro se describe el valor de FEV1 medio del 109% y de la DLCO del 86%⁶⁶. En el estudio actual no se observa alteración alguna en las PFR en un 64% con unos valores de FEV1 del 104% (95-113) y de la DLCO 88% (83-100).

4.2 Población con HMNM.-

En HMNM existen pocos estudios donde se analicen las PFR^{58, 68, 69}, en el único donde se obtiene la prevalencia de pacientes con espirometría alterada, se observó en un 31% (3 LAM-HMNM y 1 HMNM sólo)⁶⁸. En estudio actual se observa espirometría alterada en un 23% y alteración en alguna PFR de los 13 pacientes con HMNM en el 64%, con mayor afectación en la pletismografía que en la difusión. Observando que, como lo publicado en la literatura, los pacientes que presentaban quistes, también poseían peores valores en las PFR que con sólo NP; 80% alteradas en LAM-HMNM vs 50% en HMNM sólo.

4.3 Población dividida en subgrupos.-

4.3.1 LAM sólo.-

En el único estudio donde se describe la afectación en las PFR por subgrupos, se realiza espirometría en 17 pacientes CET (en tres de las once pacientes con LAM sólo (27% del total) y se observa alteración en la espirometría en las tres pacientes⁶⁸. En el estudio actual, la espirometría estaba alterada en el 33% de las pacientes con LAM sólo, de hecho, fue la única paciente con las PFR alteradas, incluido el 6MWT.

4.3.2 HMNM sólo.-

En un estudio donde se analiza la espirometría y difusión pacientes HMNM sólo no se observó alteración alguna^{58, 69}. En estudio actual se observó alteración en la espirometría y difusión, sólo en un paciente que era fumador activo y fue diagnosticado de EPOC grado leve, por lo que los valores del estudio son similares a los publicados.

4.3.3 LAM-HMNM.-

En el único estudio donde se describe alteración en la espirometría en el subgrupo de 16 pacientes, se realizó esta PFR en el 69%, hallando alteración en el 28%⁶⁸. En estudio actual se observó alteración en la espirometría en el 40% de las 5 pacientes, y si excluimos a una que padecía EPOC grado leve, se presentaba la alteración en la espirometría en un 20%.

4.3.4 CET sólo.-

Sin alteraciones en los dos únicos estudios que describen espirometría^{58, 68} y en el único que describe difusión⁵⁸ en este subgrupo. En estudio actual no se observó alteración ni en espirometría ni en difusión.

4.4 Comparación entre grupos.-

4.4.1 Quistes vs no quistes.-

Donde se comparan las PFR entre quistes y no quistes^{58, 66}, se han podido encontrar mayor afectación en las PFR en los pacientes con quistes, 73% vs 44% sin quistes (p 0,05)⁵⁸, el FEV1 presentaba valores más bajos en pacientes con quistes $72 \pm 29\%$ vs 109% en pacientes sin LAM (p 0,05)⁶⁶, no observando diferencias en el FVC o en el cociente FEV1/FVC⁵⁸. El test BD

no fue comparado en ningún estudio. En el estudio actual se observa tendencia para la significación para las PFR normales 36% vs 64% en no quistes (p 0,37), con una mediana del FEV1 en la muestra con quistes del 99% (77-105) vs 104% (95-113) (p 0,09).

Así mismo, la DLCO se observó inferior en pacientes con quistes, con un valor de $74 \pm 22\%$ vs $86 \pm 14\%$ en la población sin LAM (p 0,007)⁵⁸, 72% vs 86% en pacientes sin LAM (p 0,05)⁶⁶. En el estudio actual se observó alteración de la difusión en el 62% de la muestra con quistes vs 7% sin quistes (p 0,01), con una mediana del valor de la DLCO de 73% (66-83) vs 88% (83-100) (p 0,008).

En la pletismografía sólo se ha comparado el VR en un estudio sin diferencias entre grupos, con valor de 140% vs 127% sin LAM, así como la TLC con valores de 123% vs 112% sin LAM⁵⁸, de forma similar ha sucedido en estudio actual.

El 6MWT ha sido comparado en un estudio donde se observó desaturación por debajo del 90% en el 10% de los pacientes con quistes vs 18% sin quistes, sin diferencias⁵⁸, en otro estudio no se observaron diferencias en cuanto a la disnea y a la cantidad de caída en puntos de la SpO2 durante la marcha comparando con pacientes sin LAM (no obstante en el grupo con LAM la función pulmonar de la que partían no era grave)¹¹¹. En el estudio actual sólo se observó una paciente con desaturación por debajo del 85% durante el 6MWT.

4.4.2 NP vs no NP.-

Sólo existe un artículo donde se compara la función pulmonar entre pacientes con sólo nódulos (HMNM sólo) vs pacientes sin NP ni quistes (CET sólo) no observando diferencias en ninguna variable funcional respiratoria (espirometría, pletismografía, difusión y 6MWT) con valores normales⁵⁸. En el estudio actual las variables respiratorias comparadas entre la muestra con NP (con o sin quistes) vs sin NP (con o sin quistes), se observa una tendencia a menor afectación en las PFR ante la ausencia de NP.

4.4.3 Afectación pulmonar vs sin afectación.-

No hay ningún estudio publicado que compare las variables de función respiratoria entre pacientes con afectación quística o nodular vs sin afectación alguna en pulmón. En estudio

actual, se observaron diferencias en cuanto a la afectación en la difusión y en la pletismografía.

5. AFECTACIÓN EXTRAPULMONAR

La afectación neurológica en CET posee una alta prevalencia, la presencia de estas alteraciones como los túberes corticales se encuentra en algunos estudios en torno al 92%, SEN 76%, epilepsia en el 64 y SEGA 17%⁵⁸. En el estudio actual la prevalencia de afectación neurológica fue del 95%; túberes 77%, SEN 50%, epilepsia 50% y SEGA 14%.

La afectación renal tipo AML en alrededor de un 75%^{57, 58}, con mayor afectación en mujeres⁶⁶, siendo bilaterales en el 80% y en número superior a 3⁵⁸. Tamaño mayor a 4 cm en un 30%, embolizados un 22% y el 9% tratados quirúrgicamente⁵⁷. En estudio actual la afectación en el riñón se observó en un 73%, los AML estaban presentes en el 45%, embolizados el 20% y la presencia de quistes en un 27%.

La afectación dermatológica se ha descrito también con alta prevalencia, los angiofibromas faciales en el 97%, máculas hipocrómicas en el 91%, fibromas ungueales o tumores de Koenen en el 77% y parches shagreen 41%⁵⁸. En estudio actual la afectación dermatológica estuvo presente en un 95%; 73% angiofibromas, 50% máculas hipocrómicas, tumores de Koenen en un 56%, parches de shagreen 9% y lesiones en confeti en un 18%.

Los AML hepáticos se han observado en los estudios con población inicial CET en un 35%, hamartomas retinianos en un 46% y rabdomiomas cardíacos en un 17%⁵⁸. En estudio actual los AML hepáticos y los hamartomas retinianos con menor frecuencia, 18% y 14% respectivamente, pero con frecuencias similares los rabdomiomas cardíacos, con un 18%.

5.1 Población con LAM.

La afectación neurológica en los pacientes con LAM se ha evaluado en distintos estudios, los túberes corticales han sido descritos en un 88%, SEN en un 78%, epilepsia en un 54%⁵⁸, 56%¹³⁶, 61%⁹⁸, 85%¹¹² y SEGA en un 10%¹¹² o 22%⁵⁸ y no detalladas en otros^{99, 111, 113-115, 118, 121, 163}. En el estudio actual la afectación neurológica estaba presente en el 100% de la muestra

con LAM; los túberes corticales en un 75%, SEN en un 63%, epilepsia en un 25% y SEGA en un 13%.

Los AML renales son muy frecuentes en LAM-CET^{110, 147} con una prevalencia del 67%¹¹², 71%⁹⁸, 88%¹⁶³, 89%^{118, 136}, 92%¹¹⁵, 93%^{163, 171, 193} y 96%¹¹¹. Suelen ser múltiples, bilaterales y con un tamaño superior a los 3 cm¹⁷¹ en algunos estudios no consta su análisis^{99, 113, 114, 121}. En el estudio actual la afectación en riñón estaba presente en un 88% de la muestra LAM, predominando los AML, presentes en el 88%.

La afectación dermatológica está presente en la práctica totalidad de los pacientes con LAM: angiofibromas faciales en el 100%^{58, 112, 136}, fibromas ungueales en el 95%, máculas hipocrómicas en el 93%⁵⁸ y afectación dermatológica en general en el 6% en los primeros estudios clínicos⁹⁹, no estando especificada en otros^{98, 99, 111, 113-115, 118, 121, 163}. En el estudio actual estaba presente en el 88% de la muestra con LAM, los angiofibromas faciales en un 100% de los pacientes, fibromas ungueales en el 43%, máculas hipocrómicas en el 29%, lesiones en confeti en el 14%, no observando placas de shagreen o fibromas orales.

Los AML hepáticos con una prevalencia del 19%¹¹², 33%^{58, 171}, incluyendo la falta de análisis de AML hepáticos en otros^{98, 99, 111, 118, 121, 163}, en el estudio actual estaban presentes en un 25%. Los hamartomas retinianos han sido descritos en algún estudio¹⁷¹ y sin análisis de las posibles afectaciones oculares en otros^{98, 99, 111, 113-115, 118, 120, 121, 163, 171}, en el estudio actual no se encontró ningún caso. Los rabdomiomas cardíacos han sido descritos en algún estudio¹⁷¹, sin análisis en otros^{98, 99, 111, 113-115, 118, 120, 121, 163, 171}, no encontrando en el estudio actual. Y las lesiones óseas escleróticas han sido descritas en algún estudio¹⁷¹, sin análisis en otros¹¹³⁻¹¹⁵, presentándose en el estudio actual en un 63%.

5.2 Población con HMNM.-

La afectación neurológica también es frecuente en pacientes con HMNM incluso observando más prevalencia de epilepsia que en pacientes sin HMNM⁶⁶ (73% de los pacientes con HMNM³⁰²). Se describe afectación neurológica en el 28% (túberes y SEN) de los pacientes con HMNM sólo y en ninguno de aquellos con LAM-HMNM⁶⁹. En el estudio actual se observa afectación neurológica en un 93% de HMNM, la epilepsia en el estudio actual fue del 62% (en pacientes sin HMNM del 33%), los túberes en el 69%, SEN en el 38% y SEGA en un 8%.

La afectación renal tipo AML ha sido descrita^{316, 321} con prevalencia de 35%²⁹⁷, 56%⁶⁹, 92%³⁰². En el estudio actual, la afectación renal en general en HMNM fue del 62%, presentando AML el 38%.

La afectación dermatológica por tumores de Koenen o máculas hipocrómicas se han descrito en el 57% de HMNM sólo⁶⁹, no se describen en otros estudios con población HMNM³⁰². En el estudio actual la afectación dermatológica en la muestra con HMNM fue del 92%, los tumores de Koenen fueron descritos en un 62% y las máculas hipocrómicas en un 46%.

Los AML hepáticos, hamartomas retinianos, rabdomiomas cardíacos o lesiones óseas, no constan analizadas en ningún estudio^{69, 302}. En el estudio actual se observaron los tres primeros en un porcentaje < 16% y lesiones óseas en un 62%.

5.3 Población dividida en subgrupos.-

No existe ningún artículo donde se detalle las manifestaciones extrapulmonares en los distintos subgrupos, sólo existe publicado un artículo donde se describe la afectación extrapulmonar en el subgrupo de HMNM sólo y en CET sólo⁵⁸.

En el estudio actual podemos destacar que ningún subgrupo presentó el 100% de afectación en todos los órganos extrapulmonares analizados, siendo los más afectados el SNC (100% en LAM sólo, LAM-HMNM y CET sólo), el riñón (100% en LAM sólo y LAM-HMNM) y la piel (100% en HMNM sólo, LAM-HMNM y CET sólo). Los menos frecuentes fueron el ojo y el corazón. La prevalencia baja de afectación renal en el subgrupo de HMNM sólo, estando alterado en 3 de los 8 pacientes (38%) la mayoría de ellos en forma de quistes renales (sólo 6 pacientes de la población general CET no presentó afectación renal y el 83% pertenecían al grupo de HMNM sólo, el otro caso fue una paciente con CET sólo) podríamos asociar la presencia de quistes a la presencia de AML como lo descrito en la literatura⁶⁶. En el único estudio que describe la afectación renal en este subgrupo detalla que un 50% presentaban AML, en el SNC se describe un 75% de epilepsia, 100% túberes⁵⁸, en el estudio actual la afectación del SNC fue de un 88% en forma de epilepsia y en un 75% con túberes corticales. La afectación dermatológica se observó en un 100%, AML hepáticos en un 14%, rabdomiomas cardíacos en un 15% y afectación ocular en un 17%⁵⁸, en el estudio actual, el 100% padecían afectación cutánea, hepática en un 13%, 25% en forma de rabdomiomas cardíacos y 13% oculares.

En el subgrupo de CET sólo, la afectación neurológica fue del 70% epilepsia, 90% túberes, el 79% AML renales, el 90% afectación cutánea, AML hepáticos en el 21%, rabdomiomas cardíacos en el 31% y ningún hamartoma ocular⁵⁸, en estudio actual el 33% epilepsia, 83% túberes, el 83% afectación renal, el 100% con afectación en piel y AML hepáticos, cardiológica y ocular en el 33%.

5.4 Comparación entre grupos.-

5.4.1 Quistes vs no quistes.-

La afectación renal es más prevalente en aquellos pacientes con quistes que en aquellos sin ellos⁶⁶ 100% vs 57% ($p < 0,05$)⁵⁷, 88% vs 62% ($p < 0,05$)⁵⁸, en el estudio actual también se observa una fuerte tendencia significativas ante la presencia de AML en la muestra con quistes 100% vs 57% ($p < 0,05$).

La comparación en la prevalencia de epilepsia no muestra diferencias^{58, 66}, ni en la afectación de angiofibromas faciales, placas de shagreen, o fibromas ungueales⁵⁸ igual que en estudio actual.

Pero sí mayor afectación por AML hepáticos en el grupo de quistes; 54% vs 17% en la población sin LAM ($p < 0,002$) sin diferencias en cuanto a la afectación ocular o cardíaca⁵⁸. En el estudio actual no se encuentran diferencias, pudiendo ser debido al tamaño de la muestra.

5.4.2 NP vs no NP.-

La afectación renal, AML, en aquellos pacientes con HMNM, se describe en un único estudio, mayor con un 77% vs 52% en pacientes sin HMNM, estadísticamente significativo ($p < 0,05$)⁶⁶. En el estudio actual no se encuentra esa diferencia (62% vs 89%).

La afectación en el SNC tipo epilepsia fue superior en pacientes con HMNM; 60% vs 35% con diferencias estadísticas ($p < 0,05$)⁶⁶. En estudio actual se observa también mayor afectación de epilepsia en pacientes con NP vs sin NP (62% vs 33%) sin diferencias.

La afectación dermatológica no ha sido comparada en la bibliografía entre estos grupos, no obstante dada la alta prevalencia en CET es muy probable la ausencia de diferencias. En estudio actual ambos grupos presentan prevalencia por encima del 85%. Se ha descrito en un

estudio mayor prevalencia de hamartoma retiniano en el subgrupo de HMNM sólo 100% vs 0% en CET sólo, con tendencia estadística ($p\ 0,06$)⁵⁸. En el estudio actual no se observan diferencias.

5.4.3 Afectación pulmonar vs sin afectación.-

No se describen comparaciones en la bibliografía entre estos tipos de grupos y no se observaron diferencias en el estudio actual.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos del estudio actual permiten realizar las siguientes conclusiones:

- I. La prevalencia de LAM en los pacientes con el complejo esclerosis tuberosa del Hospital Universitario 12 de Octubre fue del 36%.
- II. La prevalencia de HMNM en los pacientes con el complejo esclerosis tuberosa del Hospital Universitario 12 de Octubre fue del 59%.
- III. La clínica respiratoria en los pacientes con el complejo esclerosis tuberosa del Hospital Universitario 12 de Octubre estuvo presente en el 41%.
 - a) Disnea en el 36%, todos MRC1.
 - b) Neumotórax en el 9%.
 - c) Insuficiencia respiratoria en el 5%.
 - d) Dolor torácico en el 9%.
 - e) Tos en el 5%.
 - f) Sibilancias en ningún paciente.
 - g) Hemoptisis en ningún paciente.
- IV. Los hallazgos radiológicos en los pacientes con el complejo esclerosis tuberosa del Hospital Universitario 12 de Octubre fueron nódulos pulmonares en el 59% y quistes en el 36%. Estando la TC alterada en el 73% de la muestra inicial.
 - a) Presencia de sólo quistes: en el 14%.
 - b) Presencia de sólo nódulos pulmonares: en el 36%.
 - c) Presencia de quistes junto con nódulos pulmonares: en el 23%.
 - d) Ausencia de afectación pulmonar: en el 27%.
- V. La función pulmonar en los pacientes con el complejo esclerosis tuberosa del Hospital Universitario 12 de Octubre resultó normal en el 55%.

- a) Volúmenes dinámicos mediante espirometría y test BD: la espirometría se encontraba alterada en el 18%, predominando el patrón obstructivo leve, sólo en una paciente se observó obstrucción moderada y no hubo ningún test BD positivo.
- b) Volúmenes estáticos mediante pletismografía: alterada en el 36% predominando el atrapamiento.
- c) Capacidad de difusión mediante test de difusión: alterada en el 27%, todos los pacientes excepto uno, padecían quistes pulmonares, la gravedad de la afectación fue en la mayoría leve.
- d) Parámetros respiratorios de esfuerzo mediante 6MWT: alterada en el 5%.
- e) Saturación de oxígeno basal mediante pulsioximetría digital: alterada en el 5%.

VI. La afectación extratorácica en los pacientes con el complejo esclerosis tuberosa del Hospital Universitario 12 de Octubre estaba presente en todos los pacientes, como mínimo en dos órganos distintos.

- a) Afectación neurológica: en el 95%.
- b) Afectación renal: en el 73%.
- c) Afectación dermatológica: en el 95%.
- d) Afectación ósea: en el 64%.
- e) Afectación cardíaca: en el 18%.
- f) Afectación hepática: en el 18%.
- g) Afectación ocular: en el 14%.

VII. La comparación de las variables clínicas respiratorias, radiológicas, de función pulmonar y extrapulmonares entre los distintos grupos se puede concluir lo siguiente:

- a) Pacientes con quistes vs no quistes.

- i. Clínica respiratoria: los pacientes con quistes presentan mayor sintomatología respiratoria (disnea y neumotórax) que aquellos sin afectación quística: 50% vs 29%, sin diferencias estadísticas.
- ii. Variables radiológicas: los pacientes con quistes mostraban una tendencia a padecer más NP que aquellos sin quistes: 15 vs 10, sin diferencias.
- iii. Variables funcionales: el 63% de la muestra con quistes presentaban afectación en la difusión vs 7% sin quistes con diferencias estadísticas y un menor FEV1 en espirometría basal forzada, 2550 ml vs 3265 ml sin quistes, con diferencias estadísticas.
- iv. Clínica extrapulmonar: se observa una tendencia significativa ($p\ 0,05$) ante la presencia de afectación renal en la muestra con quistes 100% vs 57% sin quistes.

b) Pacientes con nódulos pulmonares vs pacientes sin nódulos pulmonares.

- i. Clínica respiratoria: no se observan diferencias significativas.
- ii. Variables radiológicas: no se observan diferencias en cuanto al número de quistes entre ambos grupos.
- iii. Variables funcionales: se evidencia una tendencia a menor afectación en las PFR ante la ausencia de NP.
- iv. Clínica extrapulmonar: no se observan diferencias estadísticas entre los grupos. Se describen mayor número de pacientes con epilepsia en el grupo de NP, 62% vs 33% sin NP y menor afectación renal en pacientes con NP.

c) Pacientes con afectación pulmonar vs sin afectación pulmonar.

- i. Clínica respiratoria: se observa menor afectación clínica respiratoria en pacientes sin afectación pulmonar.
- ii. Variables radiológicas: sin conclusiones significativas.

- iii. Variables funcionales: mayor número de pacientes con PFR sin alteración en el grupo de pacientes sin afectación 83% vs 44%, menor número de pacientes con afectación en la difusión 0% vs 38% así como en la pletismografía 17% vs 44% en comparación con los pacientes con afectación pulmonar.
- iv. Clínica extrapulmonar: no se observaron diferencias estadísticas en cuanto a la presencia de alguna clínica extrapulmonar entre ambos grupos pero si se observa tendencia estadística en cuanto a mayor presencia de síntomas neurológicos como debut de la enfermedad CET en el grupo de pacientes con afectación pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Curatolo P, Bombardieri R y Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008; 372: 657-68.
2. Henske EP, Jozwiak S, Kingswood JC, Sampson JR y Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16035.
3. Boronat S, Sábado C y Vendrell T. Complejo esclerosis tuberosa. Grupo de trabajo sobre cáncer en síndromes genéticos polimalformativos GT-CSGP. 2015.
4. Rayer PFO. *Traité theorique et pratique des maladies de la peau*. 2nd ed. Paris: J.B. Bailliere. 1835.
5. Gomez MR. History of the tuberous sclerosis complex. *Brain Dev*. 1995; 17 Suppl: 55-7.
6. Von Recklinghausen F. Ein Herz von einem Neugeborene welches mehrere theils nach aussen theils nach den Hohlen prominirende Tumoren (Myomenl) trug *Monatsschr Geburtsheilk*. 1862; 20: 1-2.
7. Bourneville D. Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales: idiotie et épilepsie hémiplegique. *Arch Neurol (Paris)*. 1880; 1: 81-91.
8. Bourneville D y Brissaud E. Encéphalite ou sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales. *Arch Neurol (Paris)*. 1881; 1: 390-410.
9. Vogt H. Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der verschiedenen Idiotieform. *Hfonatsschr Psyzhtratr Neural*. 1908; 24: 106650.
10. Goodrick S. The road to Vogt's triad. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 690.
11. Kirpicznik J. Ein Fall von Tuberöser Sklerose und gleichzeitigen multiplem Nierengeschwulsten. *Virchow Arch. Pathol. Anat*. 1910; 202: 358.
12. Berg H. Vererbung der tuberösen Sklerose durch zwei bzw drei Generationen. *Z Ges Neurol Pychiatr*. 1913; 19: 528-39.
13. Schuster P. Beitrage zur Klinik der tuberösen Sklerose der Gehirns. *Dtsch 2 Nervenheilk*. 1914; 50: 96-133.

14. Osborne JP, Fryer A y Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1991; 615: 125-7.
15. O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP y Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet.* 1998; 351: 1490.
16. Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JB, Mann L, et al. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet.* 1989; 26: 28-31.
17. Northrup H, Wheless JW, Bertin TK y Lewis RA. Variability of expression in tuberous sclerosis. *J Med Genet.* 1993; 30: 41-3.
18. Povey S, Burley MW, Attwood J, Benham F, et al. Two loci for tuberous sclerosis: one on 9q34 and one on 16p13. *Ann Hum Genet.* 1994; 58: 107-27.
19. Maruyama H, Ohbayashi C, Hino O, Tsutsumi M, et al. Pathogenesis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis and association with tuberous sclerosis genes TSC1 and TSC2. *Pathol Int.* 2001; 51: 585-94.
20. Pacheco-Rodriguez G, Kristof AS, Stevens LA, Zhang Y, et al. Giles F. Filley Lecture. Genetics and gene expression in lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2002; 121: 56S-60S.
21. Darling TN. Hamartomas and tubers from defects in hamartin-tuberin. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: S9-11.
22. Ando K, Fujino N, Mitani K, Ota C, et al. Isolation of individual cellular components from lung tissues of patients with lymphangioleiomyomatosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016; 310: L899-908.
23. Caban C, Khan N, Hasbani DM y Crino PB. Genetics of tuberous sclerosis complex: implications for clinical practice. *Appl Clin Genet.* 2017; 10: 1-8.
24. Verhoef S, Bakker L, Tempelaars AM, Hesselink-Janssen AL, et al. High rate of mosaicism in tuberous sclerosis complex. *Am J Hum Genet.* 1999; 64: 1632-7.

25. Crino PB, Nathanson KL y Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1345-56.
26. Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elfferich P, 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: 731-41.
27. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971; 68: 820-3.
28. Niida Y, Stemmer-Rachamimov AO, Logrip M, Tapon D, et al. Survey of somatic mutations in tuberous sclerosis complex (TSC) hamartomas suggests different genetic mechanisms for pathogenesis of TSC lesions. *Am J Hum Genet*. 2001; 69: 493-503.
29. Kwiatkowski DJ, Whittemore VH y Thiele EA. (Ed.). (2010). *Tuberous Sclerosis Complex. Genes, Clinical Features and Therapeutics*. Weinheim, Germany: Wiley-Blackwell.
30. Fryer AE, Chalmers A, Connor JM, Fraser I, et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet*. 1987; 1: 659-61.
31. Kandt RS, Haines JL, Smith M, Northrup H, et al. Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker for polycystic kidney disease. *Nat Genet*. 1992; 2: 37-41.
32. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis C. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell*. 1993; 75: 1305-15.
33. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science*. 1997; 277: 805-8.
34. Kwiatkowski D. TSC1, TSC2, TSC3? Or mosaicism? *Eur J Hum Genet*. 2005; 13: 695-6.
35. Yates JR, van Bakel I, Sepp T, Payne SJ, et al. Female germline mosaicism in tuberous sclerosis confirmed by molecular genetic analysis. *Hum Mol Genet*. 1997; 6: 2265-9.
36. Krueger DA, Northrup H y International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the

- 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013; 49: 255-65.
37. Niida Y, Wakisaka A, Tsuji T, Yamada H, et al. Mutational analysis of TSC1 and TSC2 in Japanese patients with tuberous sclerosis complex revealed higher incidence of TSC1 patients than previously reported. *J Hum Genet.* 2013; 58: 216-25.
 38. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, 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.
 39. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, Maynard J, et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet.* 1999; 64: 1305-15.
 40. Kozlowski P, Roberts P, Dabora S, Franz D, et al. Identification of 54 large deletions/duplications in TSC1 and TSC2 using MLPA, and genotype-phenotype correlations. *Hum Genet.* 2007; 121: 389-400.
 41. Boehm D, Bacher J y Neumann HP. Gross genomic rearrangement involving the TSC2-PKD1 contiguous deletion syndrome: characterization of the deletion event by quantitative polymerase chain reaction deletion assay. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: e11-21.
 42. Van Eeghen AM, Black ME, Pulsifer MB, Kwiatkowski DJ, et al. Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20: 510-5.
 43. Humphrey A, Higgins JN, Yates JR y Bolton PF. Monozygotic twins with tuberous sclerosis discordant for the severity of developmental deficits. *Neurology.* 2004; 62: 795-8.
 44. Au KS, Williams AT, Roach ES, Batchelor L, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med.* 2007; 9: 88-100.

45. Kothare SV, Singh K, Chalifoux JR, Staley BA, et al. Severity of manifestations in tuberous sclerosis complex in relation to genotype. *Epilepsia*. 2014; 55: 1025-9.
46. Nellist M, Sancak O, Goedbloed MA, Rohe C, et al. Distinct effects of single amino-acid changes to tuberin on the function of the tuberin-hamartin complex. *Eur J Hum Genet*. 2005; 13: 59-68.
47. Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways in neurological diseases. *Biomed J*. 2013; 36: 40-50.
48. Garcia-Penas JJ y Carreras-Saez I. [Autism, epilepsy and tuberous sclerosis complex: a functional model linked to mTOR pathway]. *Rev Neurol*. 2013; 56 Suppl 1: S153-61.
49. Tomasoni R y Mondino A. The tuberous sclerosis complex: balancing proliferation and survival. *Biochem Soc Trans*. 2011; 39: 466-71.
50. Krishnan A, Kaza RK y Vummidi DR. Cross-sectional Imaging Review of Tuberous Sclerosis. *Radiol Clin North Am*. 2016; 54: 423-40.
51. Adriaensen ME, Zonnenberg BA y de Jong PA. Natural history and CT scan follow-up of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex patients. *J Clin Neurosci*. 2014; 21: 939-41.
52. Lagos JC y Gomez MR. Tuberous sclerosis: reappraisal of a clinical entity. *Mayo Clin Proc*. 1967; 42: 26-49.
53. Ebrahimi-Fakhari D, Meyer S, Vogt T, Pfohler C, et al. Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017; 15: 695-700.
54. Fardou H, Dana JM, Fabre J, Albarede JL, et al. [Respiratory manifestations in the course of Bourneville's tuberous sclerosis associated with lymphangiomyomatosis]. *Poumon Coeur*. 1971; 27: 293-308.
55. Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michalowicz R, et al. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol*. 1998; 37: 911-7.

56. Sparling JD, Hong CH, Brahim JS, Moss J, et al. Oral findings in 58 adults with tuberous sclerosis complex. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 786-90.
57. Franz DN, Brody A, Meyer C, Leonard J, 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: 661-8.
58. Di Marco F, Terraneo S, Imeri G, Palumbo G, et al. Women with TSC: Relationship between Clinical, Lung Function and Radiological Features in a Genotyped Population Investigated for Lymphangioleiomyomatosis. *PLoS One*. 2016; 11: e0155331.
59. Ajlan AM, Bilawich AM y Muller NL. Thoracic computed tomographic manifestations of tuberous sclerosis in adults. *Can Assoc Radiol J*. 2012; 63: 61-8.
60. Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, Henske EP, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 749-52.
61. Dias OM, do Nascimento EC, Carvalho CR, Araujo MS, et al. Association of Pulmonary Cysts and Nodules in a Young Female Patient. *Chest*. 2016; 149: e183-90.
62. Yamanaka S, Mizobuchi T y Kurihara M. Two Kinds of Cystic Lung Lesions with Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis in a Male. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 23: 36-39.
63. Gupta N, Lee HS, Ryu JH, Taveira-DaSilva AM, et al. The NHLBI LAM Registry: Prognostic Physiologic and Radiologic Biomarkers Emerge From a 15-Year Prospective Longitudinal Analysis. *Chest*. 2019; 155: 288-296.
64. Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1072-6.

65. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T y Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One*. 2013; 8: e63910.
66. Tanaka M, Hirata H, Wataya-Kaneda M, Yoshida M, et al. Lymphangioleiomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in Japanese patients with tuberous sclerosis complex. *Respir Investig*. 2016; 54: 8-13.
67. Lantuejoul S, Ferretti G, Negoescu A, Parent B, et al. Multifocal alveolar hyperplasia associated with lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis. *Histopathology*. 1997; 30: 570-5.
68. Muzykewicz DA, Black ME, Muse V, Numis AL, et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia: computed tomographic appearance and follow-up in tuberous sclerosis complex. *J Comput Assist Tomogr*. 2012; 36: 518-22.
69. Konno S, Shigemura M, Ogi T, Shimizu K, et al. Clinical Course of Histologically Proven Multifocal Micronodular Pneumocyte Hyperplasia in Tuberous Sclerosis Complex: A Case Series and Comparison with Lymphangiomyomatosis. *Respiration*. 2018; 95: 310-316.
70. Ishii M, Asano K, Kamiishi N, Hayashi Y, et al. Tuberous sclerosis diagnosed by incidental computed tomography findings of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia: a case report. *J Med Case Rep*. 2012; 6: 352.
71. Spalgais S, Gothi D y Verma AK. Pulmonary choriostoma in a case of tuberous sclerosis complex. *J Postgrad Med*. 2015; 61: 193-6.
72. Marx GR y Moran AM. Cardiac Tumors in Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, eds. *Moss and Adam's Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. 7ª ed. Chapter 76. New York: Lippincott Williams and Wilkins. 2008: 1479-95.
73. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, et al. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. *Radiographics*. 2008; 28: e32.

74. Moulis H, Garsten JJ, Marano AR y Elser JM. Tuberous sclerosis complex: review of the gastrointestinal manifestations and report of an unusual case. *Am J Gastroenterol.* 1992; 87: 914-8.
75. Boronat S y Barber I. Less common manifestations in TSC. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018; 178: 348-354.
76. Warth A, Herpel E, Schmahl A, Hoffmann H, et al. Mediastinal angiomyolipomas in a male patient affected by tuberous sclerosis. *Eur Respir J.* 2008; 31: 678-80.
77. Burrows NJ y Johnson SR. Pulmonary artery aneurysm and tuberous sclerosis. *Thorax.* 2004; 59: 86.
78. Roach ES, Gomez MR y Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol.* 1998; 13: 624-8.
79. Escalon JG, Richards JC, Koelsch T, Downey GP, et al. Isolated Cystic Lung Disease: An Algorithmic Approach to Distinguishing Birt-Hogg-Dube Syndrome, Lymphangioleiomyomatosis, and Lymphocytic Interstitial Pneumonia. *AJR Am J Roentgenol.* 2019: 1-5.
80. Sahin M, Henske EP, Manning BD, Ess KC, et al. Advances and Future Directions for Tuberous Sclerosis Complex Research: Recommendations From the 2015 Strategic Planning Conference. *Pediatr Neurol.* 2016; 60: 1-12.
81. Jozwiak S, Stein K y Kotulska K. Everolimus (RAD001): first systemic treatment for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Future Oncol.* 2012; 8: 1515-23.
82. Sasongko TH, Ismail NF, Nik Abdul Malik NM y Zabidi-Hussin ZA. Rapamycin and its analogues (rapalogs) for Tuberous Sclerosis Complex-associated tumors: a systematic review on non-randomized studies using meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 95.
83. Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, Hirata H, et al. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. *Int J Urol.* 2017; 24: 681-691.

84. Paul E y Thiele E. Efficacy of sirolimus in treating tuberous sclerosis and lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008; 358: 190-2.
85. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 381: 817-24.
86. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS One*. 2017; 12: e0180939.
87. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1595-606.
88. Gupta N, Lee HS, Young LR, Strange C, et al. Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2019; 53.
89. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D, Jr., et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37: 1169-1183.
90. Salman J, Ius F, Sommer W, Siemeni T, et al. Long-Term Results of Bilateral Lung Transplantation in Patients With End-Stage Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis. *Prog Transplant*. 2019; 29: 115-121.
91. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT y Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 1991; 66: 792-6.
92. Lutembacher R. Atypical kidney dysembryomas: acute submiliary carcinomatosis of the lung with emphysema and double pneumothorax. *Ann Met*. 1918; 5: 435-50.
93. Von Stossel E. Muscular cirrhosis of the lung. *Beitr Klin Tuberk*. 1937; 90: 432-42.

94. Rosendal T. Case of diffuse myomatosis and cyst formation in lung. *Acta Radiol.* 1942; 23: 138.
95. Dawson J. Pulmonary tuberous sclerosis and its relationship to other forms of the disease. *Q J Med.* 1954; 23: 113-45.
96. Bush JK, McLean RL y Sieker HO. Diffuse lung disease due to lymphangiomyoma. *Am J Med.* 1969; 46: 645-54.
97. Jao J, Gilbert S y Messer R. Lymphangiomyoma and tuberous sclerosis. *Cancer.* 1972; 29: 1188-92.
98. Valensi QJ. Pulmonary lymphangiomyoma, a probable forme frust of tuberous sclerosis. A case report and survey of the literature. *Am Rev Respir Dis.* 1973; 108: 1411-5.
99. Stovin PG, Lum LC, Flower CD, Darke CS, et al. The lungs in lymphangiomyomatosis and in tuberous sclerosis. *Thorax.* 1975; 30: 497-509.
100. Capron F, Ameille J, Leclerc P, Mornet P, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis and Bourneville's tuberous sclerosis with pulmonary involvement: the same disease? *Cancer.* 1983; 52: 851-5.
101. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2010; 35: 14-26.
102. Berg G y Vejlens G. Maladie kystique du poumon et sclerose tubereuse du cerveau. *Acta Pediat.* 1939; 26: 16.
103. Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzenberger RA, et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 669-71.
104. Ho TB, Hull JH y Hughes NC. An 86-year-old female with lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2006; 28: 1065.

105. Johnson SR y Tattersfield AE. Lymphangioleiomyomatosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002; 23: 85-92.
106. Khaddour K, Shayuk M, Ludhwani D, Gowda S, et al. Pregnancy unmasking symptoms of undiagnosed lymphangioleiomyomatosis: Case report and review of literature. *Respir Med Case Rep*. 2019; 26: 63-67.
107. Schiavina M, Di Scioscio V, Contini P, Cavazza A, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 96-8.
108. Burger CD. S-LAM in men: is pulmonary function different from that seen in women? *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 356; author reply 357.
109. Taylor JR, Ryu J, Colby TV y Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med*. 1990; 323: 1254-60.
110. Franz DN, Bissler JJ y McCormack FX. Tuberous sclerosis complex: neurological, renal and pulmonary manifestations. *Neuropediatrics*. 2010; 41: 199-208.
111. Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, Yao J, et al. Severity and outcome of cystic lung disease in women with tuberous sclerosis complex. *Eur Respir J*. 2015; 45: 171-80.
112. Hancock E, Tomkins S, Sampson J y Osborne J. Lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis. *Respir Med*. 2002; 96: 7-13.
113. Costello LC, Hartman TE y Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75: 591-4.
114. Adriaensen ME, Schaefer-Prokop CM, Duyndam DA, Zonnenberg BA, et al. Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Radiol*. 2011; 66: 625-8.
115. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS, Rattan MS, et al. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest*. 2013; 144: 578-585.

116. Ryu JH, Sykes AM, Lee AS y Burger CD. Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex. *Respir Med*. 2012; 106: 1586-90.
117. Johnson SR y Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax*. 2000; 55: 1052-7.
118. Anton E, Casanova A, Xaubet A, Roman A, et al. Lymphangioleiomyomatosis: a study of 72 patients from the Spanish registry. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009; 26: 85-91.
119. Ye L, Jin M y Bai C. Clinical analysis of patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis (PLAM) in mainland China. *Respir Med*. 2010; 104: 1521-6.
120. Park HY, Nam HS, Chung MP, Jeong SH, et al. A nationwide survey of lymphangioleiomyomatosis in Korea: recent increase in newly diagnosed patients. *J Korean Med Sci*. 2010; 25: 1182-6.
121. Kristof AS, Zhi Li P, Major P y Landry JS. Lymphangioleiomyomatosis and Tuberous Sclerosis Complex in Quebec: Prevalence and Health-care Utilization. *Chest*. 2015; 148: 444-9.
122. Carsillo T, Astrinidis A y Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97: 6085-90.
123. Johnson SR, Taveira-DaSilva AM y Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med*. 2016; 37: 389-403.
124. Astrinidis A, Khare L, Carsillo T, Smolarek T, et al. Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene TSC2 in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Med Genet*. 2000; 37: 55-7.
125. Harari S, Torre O y Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: what do we know and what are we looking for? *Eur Respir Rev*. 2011; 20: 34-44.

126. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Souma S, et al. Lymphangiogenesis-mediated shedding of LAM cell clusters as a mechanism for dissemination in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29: 1356-66.
127. Badri KR, Gao L, Hyjek E, Schuger N, et al. Exonic mutations of TSC2/TSC1 are common but not seen in all sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 663-5.
128. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update. *Chest*. 2008; 133: 507-16.
129. Valentin-Mendoza S, Nieves-Nieves J, Fernandez-Medero R, Fernandez-Gonzales R, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: literature update. *Bol Asoc Med P R*. 2013; 105: 64-9.
130. Fujita A, Ando K, Kobayashi E, Mitani K, et al. Detection of low-prevalence somatic TSC2 mutations in sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis tissues by deep sequencing. *Hum Genet*. 2016; 135: 61-8.
131. Goncharova EA y Krymskaya VP. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): progress and current challenges. *J Cell Biochem*. 2008; 103: 369-82.
132. Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, Mylet JC, et al. 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: 810-5.
133. Murphy SJ, Terra SB, Harris FR, Nasir A, et al. Genomic rearrangements in sporadic lymphangioleiomyomatosis: an evolving genetic story. *Mod Pathol*. 2017; 30: 1223-1233.
134. Sato T, Seyama K, Fujii H, Maruyama H, et al. Mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Hum Genet*. 2002; 47: 20-8.

135. Sato T, Seyama K, Kumasaka T, Fujii H, et al. A patient with TSC1 germline mutation whose clinical phenotype was limited to lymphangioleiomyomatosis. *J Intern Med.* 2004; 256: 166-73.
136. Castro M, Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, et al. Pulmonary tuberous sclerosis. *Chest.* 1995; 107: 189-95.
137. Vitto M, Fabiani F, Capuzi P, D'Angeli AL, et al. Pulmonary involvement in tuberous sclerosis complex: presentation of a case. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 1999; 3: 171-3.
138. Hohman DW, Noghrehkar D y Ratnayake S. Lymphangioleiomyomatosis: A review. *Eur J Intern Med.* 2008; 19: 319-24.
139. Taveira-DaSilva AM, Pacheco-Rodriguez G y Moss J. The natural history of lymphangioleiomyomatosis: markers of severity, rate of progression and prognosis. *Lymphat Res Biol.* 2010; 8: 9-19.
140. Berger U, Khaghani A, Pomerance A, Yacoub MH, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis and steroid receptors. An immunocytochemical study. *Am J Clin Pathol.* 1990; 93: 609-14.
141. Ohori NP, Yousem SA, Sonmez-Alpan E y Colby TV. Estrogen and progesterone receptors in lymphangioleiomyomatosis, epithelioid hemangioendothelioma, and sclerosing hemangioma of the lung. *Am J Clin Pathol.* 1991; 96: 529-35.
142. Valencia JC, Pacheco-Rodriguez G, Carmona AK, Xavier J, et al. Tissue-specific renin-angiotensin system in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006; 35: 40-7.
143. Cornog JL, Jr. y Enterline HT. Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyliferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma. *Cancer.* 1966; 19: 1909-30.
144. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H y Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 527-33.

145. Koba T, Arai T, Kitaichi M, Kasai T, et al. Efficacy and safety of transbronchial lung biopsy for the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis: A report of 24 consecutive patients. *Respirology*. 2018; 23: 331-338.
146. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, Barnes PM, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangioleiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25: 479-84.
147. Ansotegui EB, Mancheño NF, Vera-Sempere F y Padilla JA. Linfagioleiomiomatosis. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 85-93.
148. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015; 10: 1243-60.
149. Bittmann I, Dose TB, Muller C, Dienemann H, et al. Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after single lung transplantation. *Hum Pathol*. 1997; 28: 1420-3.
150. Harris JO, Waltuck BL y Swenson EW. The pathophysiology of the lungs in tuberous sclerosis. A case report and literature review. *Am Rev Respir Dis*. 1969; 100: 379-87.
151. Bonetti F, Chiodera PL, Pea M, Martignoni G, et al. Transbronchial biopsy in lymphangiomyomatosis of the lung. HMB45 for diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 1993; 17: 1092-102.
152. Krymskaya VP. Smooth muscle-like cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5: 119-26.
153. Taveira-DaSilva AM y Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. *Clin Epidemiol*. 2015; 7: 249-57.
154. Corrin B, Liebow AA y Friedman PJ. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. *Am J Pathol*. 1975; 79: 348-82.
155. Fukuda Y, Kawamoto M, Yamamoto A, Ishizaki M, et al. Role of elastic fiber degradation in emphysema-like lesions of pulmonary lymphangiomyomatosis. *Hum Pathol*. 1990; 21: 1252-61.

156. Hayashi T, Fleming MV, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Hum Pathol.* 1997; 28: 1071-8.
157. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, et al. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124: 267-75.
158. Glasgow CG, Taveira-Dasilva AM, Darling TN y Moss J. Lymphatic involvement in lymphangioleiomyomatosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1131: 206-14.
159. Matsumoto Y, Horiba K, Usuki J, Chu SC, et al. Markers of cell proliferation and expression of melanosomal antigen in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999; 21: 327-36.
160. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Valencia J, et al. Downregulation of estrogen and progesterone receptors in the abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis following therapy. An immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1002-9.
161. Yu J y Henske EP. Estrogen-induced activation of mammalian target of rapamycin is mediated via tuberlin and the small GTPase Ras homologue enriched in brain. *Cancer Res.* 2006; 66: 9461-6.
162. Seyama K, Kumasaka T, Souma S, Sato T, et al. Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangioleiomyomatosis. *Lymphat Res Biol.* 2006; 4: 143-52.
163. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 105-11.
164. Chorianopoulos D y Stratakos G. Lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *Lung.* 2008; 186: 197-207.

165. von Ranke FM, Zanetti G, e Silva JL, Araujo Neto CA, et al. Tuberous Sclerosis Complex: State-of-the-Art Review with a Focus on Pulmonary Involvement. *Lung*. 2015; 193: 619-27.
166. Gupta N y Henske EP. Pulmonary manifestations in tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018; 178: 326-337.
167. Merchant RN, Pearson MG, Rankin RN y Morgan WK. Computerized tomography in the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131: 295-7.
168. Lam B, Ooi GC, Wong MP, Lee R, et al. Extrapulmonary presentation of asymptomatic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respirology*. 2003; 8: 544-7.
169. Almoosa KF, McCormack FX y Sahn SA. Pleural disease in lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med*. 2006; 27: 355-68.
170. Cohen MM, Pollock-BarZiv S y Johnson SR. Emerging clinical picture of lymphangioleiomyomatosis. *Thorax*. 2005; 60: 875-9.
171. Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A y Moss J. Sporadic lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioleiomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology*. 2007; 242: 277-85.
172. Hagaman JT, Schauer DP, McCormack FX y Kinder BW. Screening for lymphangioleiomyomatosis by high-resolution computed tomography in young, nonsmoking women presenting with spontaneous pneumothorax is cost-effective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 1376-82.
173. Opreescu N, McCormack FX, Byrnes S y Kinder BW. Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangioleiomyomatosis: a population-based registry. *Lung*. 2013; 191: 35-42.
174. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, et al. Chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2003; 123: 623-7.

175. Brakemeier S, Grohe C, Bachmann F y Budde K. [Sporadic Lymphangioleiomyomatosis (sLAM) and Tuberous Sclerosis Complex (TSC) - Pulmonary Manifestations]. *Pneumologie*. 2017; 71: 86-95.
176. Grant L, Chipwete S, Soo Hoo S y Bhatnagar A. Extrapulmonary uterine lymphangioleiomyomatosis (LAM) and dysfunctional uterine bleeding: the first presentation of LAM in a tuberous sclerosis complex patient. *BMJ Case Rep*. 2019; 12.
177. Xu KF y Lo BH. Lymphangioleiomyomatosis: differential diagnosis and optimal management. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10: 691-700.
178. Lewandowska K, Oniszh K, Augustynowicz-Kopec E, Radwan-Rohrenschef P y Kus J. [Bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis in a patient with lymphangioleiomyomatosis accompanying tuberous sclerosis syndrome]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2011; 79: 309-14.
179. Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, et al. Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology*. 2000; 216: 147-53.
180. Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murris M, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78: 321-37.
181. Steagall WK, Glasgow CG, Hathaway OM, Avila NA, et al. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007; 293: L800-8.
182. Urban T. [Pulmonary lymphangioleiomyomatosis with or without tuberous sclerosis]. *Rev Mal Respir*. 2007; 24: 725-40.
183. Zak S, Mokhallati N, Su W, McCormack FX, et al. Lymphangioleiomyomatosis Mortality in Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *Ann Am Thorac Soc*. 2019; 16: 509-512.
184. Yamamoto K, Anzai F, Kusajima K, Yamanishi N, et al. Acute respiratory failure with gross hemoptysis in a patient with lymphangioleiomyomatosis as part of tuberous sclerosis complex. *Intern Med*. 2004; 43: 755-8.

185. Kinoshita Y, Sakamoto A y Hidaka K. Recovery of chylous pulmonary congestion in tuberous sclerosis complex-associated lymphangioleiomyomatosis. *BMJ Case Rep.* 2014; doi: 10.1136/bcr-2014-205701.
186. Maziak DE, Kesten S, Rappaport DC y Maurer J. Extrathoracic angiomyolipomas in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 1996; 9: 402-5.
187. Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 1999; 115: 1041-52.
188. Lee SJ, Yoo JY, Yoo SH, Seo YH, et al. Uterine angiomyolipoma with metastasis in a woman with tuberous sclerosis: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013; 34: 339-42.
189. Kennelly MJ, Grossman HB y Cho KJ. Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma. *J Urol.* 1994; 152: 1988-91.
190. De Pauw RA, Boelaert JR, Haenebalcke CW, Matthys EG, et al. Renal angiomyolipoma in association with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 877-83.
191. Lama A, Ferreiro L, Golpe A, Gude F, et al. Characteristics of Patients with Lymphangioleiomyomatosis and Pleural Effusion: A Systematic Review. *Respiration.* 2016; 91: 256-64.
192. Valentine VG y Raffin TA. The management of chylothorax. *Chest.* 1992; 102: 586-91.
193. Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J, Yu Z, et al. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. *Hum Pathol.* 2000; 31: 1242-8.
194. Gyure KA, Hart WR y Kennedy AW. Lymphangiomyomatosis of the uterus associated with tuberous sclerosis and malignant neoplasia of the female genital tract: a report of two cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1995; 14: 344-51.
195. Boehler A, Speich R, Russi EW y Weder W. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1275-80.

196. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194: 748-61.
197. Tobino K, Hirai T, Johkoh T, Kurihara M, et al. Differentiation between Birt-Hogg-Dube syndrome and lymphangioleiomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. *Eur J Radiol*. 2012; 81: 1340-6.
198. Ryu JH, Hartman TE, Torres VE y Decker PA. Frequency of undiagnosed cystic lung disease in patients with sporadic renal angiomyolipomas. *Chest*. 2012; 141: 163-8.
199. Muller NL, Chiles C y Kullnig P. Pulmonary lymphangiomyomatosis: correlation of CT with radiographic and functional findings. *Radiology*. 1990; 175: 335-9.
200. Welter S, Thrull P, Westhoff M, Bach P, et al. Difficult diagnosis and rare morphology of lymphangioleiomyomatosis with giant cysts. *Respir Med Case Rep*. 2019; doi: 10.1016/j.rmcr.2019.100873.
201. Lenoir S, Grenier P, Brauner MW, Frija J, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis: comparison of radiographic and thin-section CT findings. *Radiology*. 1990; 175: 329-34.
202. Crivelli P, Ledda RE, Terraneo S, Conti M, et al. Role of thoracic imaging in the management of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med*. 2019; 157: 14-20.
203. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Frazier AA, Franks TJ, et al. From the archives of the AFIP: lymphangioleiomyomatosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005; 25: 803-28.
204. Torre O y Harari S. The diagnosis of cystic lung diseases: a role for bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy? *Respir Med*. 2010; 104 Suppl 1: S81-5.
205. Meraj R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR, Byrnes S, et al. Utility of transbronchial biopsy in the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis. *Front Med*. 2012; 6: 395-405.

206. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, Fritz P, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration*. 2009; 78: 203-8.
207. Babiak A, Schumann C, Hetzel J y Hetzel M. Transbronchial cryobiopsy as a new diagnostic method: a feasibility study. *Eur Respir J*. 2004; 48: 491s.
208. Fruchter O, Fridel L, El Raouf BA, Abdel-Rahman N, et al. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology*. 2014; 19: 683-8.
209. Gupta N, Wikenheiser-Brokamp K, Zander D, Balestra R, et al. Successful diagnosis of lymphangioleiomyomatosis with transbronchial lung cryobiopsy. *Lymphology*. 2017; 50: 154-157.
210. Yoshida M, Awano N, Inomata M, Kuse N, et al. Diagnostic usefulness of transbronchial lung cryobiopsy in two patients mildly affected with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig*. 2020.
211. Feng YM, Li YS, Li YL, Wang P, et al. Successful management of isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a 50-year-old man with early diagnosis using transbronchial cryobiopsy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98: e15240.
212. Trotman-Dickenson B. Cystic lung disease: achieving a radiologic diagnosis. *Eur J Radiol*. 2014; 83: 39-46.
213. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McCloud TC, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008; 246: 697-722.
214. Lee KC, Kang EY, Yong HS, Kim C, et al. A Stepwise Diagnostic Approach to Cystic Lung Diseases for Radiologists. *Korean J Radiol*. 2019; 20: 1368-1380.
215. Obaidat B, Yazdani D, Wikenheiser-Brokamp KA y Gupta N. Diffuse Cystic Lung Diseases. *Respir Care*. 2020; 65: 111-126.
216. Gupta N, Colby TV, Meyer CA, McCormack FX, et al. Smoking-Related Diffuse Cystic Lung Disease. *Chest*. 2018; 154: e31-e35.
217. Ataya A, Riley L, Fredenburg K y Brantly M. Smoking-related diffuse cystic lung disease. *Respir Med Case Rep*. 2019; 28: 100912.

218. Birt AR, Hogg GR y Dube WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol*. 1977; 113: 1674-7.
219. Kumasaka T, Hayashi T, Mitani K, Kataoka H, et al. Characterization of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dube syndrome: histopathological and morphometric analysis of 229 pulmonary cysts from 50 unrelated patients. *Histopathology*. 2014; 65: 100-10.
220. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 1199-206.
221. Dal Sasso AA, Belem LC, Zanetti G, Souza CA, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome. State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. *Respir Med*. 2015; 109: 289-96.
222. Minnis P, Riddell P y Keane MP. A rare cause of cystic lung disease - Birt-Hogg-Dube syndrome. *Respir Med Case Rep*. 2016; 18: 90-2.
223. Toro JR, Pautler SE, Stewart L, Glenn GM, et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 1044-53.
224. Johannesma PC, Reinhard R, Kon Y, Sriram JD, et al. Prevalence of Birt-Hogg-Dube syndrome in patients with apparently primary spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J*. 2015; 45: 1191-4.
225. Park HJ, Chae EJ, Do KH, Lee SM, et al. Differentiation Between Lymphangioleiomyomatosis and Birt-Hogg-Dube Syndrome: Analysis of Pulmonary Cysts on CT Images. *AJR Am J Roentgenol*. 2019; 212: 766-772.
226. Gupta N, Sunwoo BY y Kotloff RM. Birt-Hogg-Dube Syndrome. *Clin Chest Med*. 2016; 37: 475-86.
227. Morbini P, Guddo F, Contini P, Luisetti M, et al. Rare diffuse diseases of the lung. Pulmonary alveolar proteinosis, lymphangioleiomyomatosis, amyloidosis. *Pathologica*. 2010; 102: 547-56.

228. Fielli M, Avila F, Saino A, Seimah D, et al. Diffuse cystic lung disease due to pulmonary metastasis of colorectal carcinoma. *Respir Med Case Rep.* 2016; 17: 83-5.
229. Pacheco GG, Jones AM, Yao J, Kleiner DE, et al. Mounier-Kuhn Syndrome Mimicking Lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2018; 153: e19-e23.
230. Di Marco F, Palumbo G, Terraneo S, Imeri G, et al. Lymphangioleiomyomatosis, multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia, and sarcoidosis: more pathological findings in the same chest CT, or a single pathological pathway? *BMC Pulm Med.* 2017; 17: 107.
231. Cullivan S, De La Harpe Golden P, Doyle D, Doddakula KK, et al. Coexistent sarcoidosis and lymphangioleiomyomatosis in a patient with cystic lung disease. *Respirol Case Rep.* 2019; 7: e00389.
232. Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, DeCastro RM, et al. CT of pleural abnormalities in lymphangioleiomyomatosis and comparison of pleural findings after different types of pleurodesis. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 186: 1007-12.
233. Tobino K, Johkoh T, Fujimoto K, Sakai F, et al. Computed tomographic features of lymphangioleiomyomatosis: evaluation in 138 patients. *Eur J Radiol.* 2015; 84: 534-41.
234. Yao J, Taveira-DaSilva AM, Colby TV y Moss J. CT grading of lung disease in lymphangioleiomyomatosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 199: 787-93.
235. Pollock-BarZiv SM, Cohen MM, Maclean H y Downey GP. Patients' perceptions versus medical testing of function in women with lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Respir Med.* 2005; 99: 901-9.
236. Miller A, Thornton JC, Warshaw R, Anderson H, et al. Single breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state. Predicted values, lower limits of normal, and frequencies of abnormality by smoking history. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 127: 270-7.
237. Garcia-Rio F, Calle M, Burgos F, Casan P, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2013; 49: 388-401.

238. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, et al. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest*. 2004; 126: 1867-74.
239. Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Rabel A, Hathaway O, et al. Reversible airflow obstruction in lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2009; 136: 1596-1603.
240. Burrows B, Lebowitz MD, Camilli AE y Knudson RJ. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. Methodologic considerations and findings in healthy nonsmokers. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 133: 974-80.
241. Johnson SR y Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 628-33.
242. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, et al. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology*. 2007; 12: 523-30.
243. Lie JT, Miller RD y Williams DE. Cystic disease of the lungs in tuberous sclerosis: clinicopathologic correlation, including body plethysmographic lung function tests. *Mayo Clin Proc*. 1980; 55: 547-53.
244. García-Río F, Lores V y Rojo B. Evaluación funcional respiratoria (obstrucción y atrapamiento). *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 8-14.
245. Peset R y Gimeno F. Medida del factor de transferencia (capacidad de difusión pulmonar) con monóxido de carbono según la técnica de respiración única (single breath). *Arch Bronconeumol*. 1974; 10: 6-9.
246. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Kristof AS, et al. Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 1427-31.

247. Sherrill DL, Enright PL, Kaltenborn WT y Lebowitz MD. Predictors of longitudinal change in diffusing capacity over 8 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1883-7.
248. Dowson LJ, Guest PJ y Stockley RA. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1805-9.
249. Eaton T, Young P, Milne D y Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 1150-7.
250. Crausman RS, Lynch DA, Mortenson RL, King TE, Jr., et al. Quantitative CT predicts the severity of physiologic dysfunction in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 1996; 109: 131-7.
251. Medeiros P, Jr., Lorenzi-Filho G, Pimenta SP, Kairalla RA, et al. Sleep desaturation and its relationship to lung function, exercise and quality of life in LAM. *Respir Med*. 2012; 106: 420-8.
252. Cancellieri A, Poletti V y Corrin B. Respiratory failure due to micronodular type II pneumocyte hyperplasia. *Histopathology*. 2002; 41: 263-5.
253. Wang Q, Luo M, Xiang B, Chen S y Ji Y. The efficacy and safety of pharmacological treatments for lymphangioleiomyomatosis. *Respir Res*. 2020; 21: 55.
254. Eliasson AH, Phillips YY y Tenholder MF. Treatment of lymphangioleiomyomatosis. A meta-analysis. *Chest*. 1989; 96: 1352-5.
255. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008; 358: 140-51.
256. Landh E, Moir LM, Gomes Dos Reis L, Traini D, et al. Inhaled rapamycin solid lipid nano particles for the treatment of Lymphangioleiomyomatosis. *Eur J Pharm Sci*. 2020; 142: 105098.

257. Gao N, Zhang T, Ji J, Xu KF y Tian X. The efficacy and adverse events of mTOR inhibitors in lymphangioleiomyomatosis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13: 134.
258. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, Sagalowsky A, et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and VEGF- D levels decrease. *PLoS One.* 2011; 6: e23379.
259. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, McCartney DL, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res.* 2011; 17: 4071-81.
260. Goldberg HJ, Harari S, Cottin V, Rosas IO, et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J.* 2015; 46: 783-94.
261. Takada T, Mikami A, Kitamura N, Seyama K, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Sirolimus Therapy for Asian Patients with Lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13: 1912-22.
262. Bee J, Fuller S, Miller S y Johnson SR. Lung function response and side effects to rapamycin for lymphangioleiomyomatosis: a prospective national cohort study. *Thorax.* 2018; 73: 369-75.
263. Cai Y, Guo H, Wang W, Li H, et al. Assessing the outcomes of everolimus on renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex in China: a two years trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13: 43.
264. Aghaeimeybodi F, Najafizadeh K, Razavi-Ratki SK y Namiranian N. Effects of Sirolimus on Lung function in patients with Lymphangioleiomyomatosis. *Caspian J Intern Med.* 2019; 10: 7-10.
265. Gopalakrishnan V, Yao J, Steagall WK, Avila NA, et al. Use of CT Imaging to Quantify Progression and Response to Treatment in Lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2019; 155: 962-71.

266. Yanagisawa S. Treatment of Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis during Pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197: 1506-7.
267. Krymskaya VP, Courtwright AM, Fleck V, Dorgan D, et al. A phase II clinical trial of the Safety Of Simvastatin (SOS) in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis and with tuberous sclerosis complex. *Respir Med*. 2020; doi: 10.1016/j.rmed.2020.105898.
268. Wellens F, Estenne M, de Francquen P, Goldstein J, et al. Combined heart-lung transplantation for terminal pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985; 89: 872-6.
269. Sleiman C, Mal H, Jebrak G, Darne C, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis treated by single lung transplantation. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 964-6.
270. Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, Caines A, et al. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 1247-53.
271. Pechet TT, Meyers BF, Guthrie TJ, Battafarano RJ, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23: 301-8.
272. Kurosaki T, Otani S, Miyoshi K, Okazaki M, et al. Favorable survival even with high disease-specific complication rates in lymphangioleiomyomatosis after lung transplantation-long-term follow-up of a Japanese center. *Clin Respir J*. 2020; 14: 116-23.
273. Khawar MU, Yazdani D, Zhu Z, Jandarov R, et al. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38: 949-55.
274. Zaki KS, Aryan Z, Mehta AC, Akindipe O, et al. Recurrence of lymphangioleiomyomatosis: Nine years after a bilateral lung transplantation. *World J Transplant*. 2016; 6: 249-54.

275. Bos S, Vos R, Van Raemdonck DE y Verleden GM. Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020? *Curr Opin Organ Transplant*. 2020; 25: 268-73.
276. Reynaud-Gaubert M, Mornex JF, Mal H, Treilhaud M, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the French experience. *Transplantation*. 2008; 86: 515-20.
277. Benden C, Rea F, Behr J, Corris PA, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 1-7.
278. Sakornpant P, Kasemsarn C y Yottasurodom C. Retransplantation after single lung transplantation. *Transplant Proc*. 2008; 40: 2617-9.
279. Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, Keenan R, et al. Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1994; 13: 714-9.
280. O'Brien JD, Lium JH, Parosa JF, Deyoung BR, et al. Lymphangiomyomatosis recurrence in the allograft after single-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 2033-6.
281. Chen F, Bando T, Fukuse T, Omasa M, et al. Recurrent lymphangioleiomyomatosis after living-donor lobar lung transplantation. *Transplant Proc*. 2006; 38: 3151-3.
282. Sugimoto R, Nakao A, Yamane M, Toyooka S, et al. Sirolimus amelioration of clinical symptoms of recurrent lymphangioleiomyomatosis after living-donor lobar lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27: 921-4.
283. Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR, Testa JR, et al. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 976-82.
284. Chen F, Omasa M, Kondo N, Fujinaga T, et al. Sirolimus treatment for recurrent lymphangioleiomyomatosis after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87: e6-7.

285. Nunez O, Roman A, Johnson SR, Inoue Y, et al. Study of breast cancer incidence in patients of lymphangioleiomyomatosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 156: 195-201.
286. Nunez O, Baldi BG, Radzikowska E, Carvalho CRR, et al. Risk of breast cancer in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Cancer Epidemiol.* 2019; 61: 154-156.
287. Bahmer T, Watz H, Waschki B, Gramm M, et al. Reduced physical activity in lymphangioleiomyomatosis compared with COPD and healthy controls: disease-specific impact and clinical correlates. *Thorax.* 2016; 71: 662-3.
288. Araujo MS, Baldi BG, Freitas CS, Albuquerque AL, et al. Pulmonary rehabilitation in lymphangioleiomyomatosis: a controlled clinical trial. *Eur Respir J.* 2016; 47: 1452-60.
289. Li X, Xu W, Zhang L, Zu Y, et al. Effects of yoga on exercise capacity in patients with lymphangioleiomyomatosis: a nonrandomized controlled study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15: 72.
290. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100: 13761-6.
291. Linet MS, Slovis TL, Miller DL, Kleinerman R, et al. Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62: 75-100.
292. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2012; 380: 499-505.
293. Hu-Wang E, Schuzer JL, Rollison S, Leifer ES, et al. Chest CT Scan at Radiation Dose of a Posteroanterior and Lateral Chest Radiograph Series: A Proof of Principle in Lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2019; 155: 528-533.
294. Ogawa R, Miyagawa M, Ide K, Akamune A, et al. Exacerbation and remission of pulmonary micronodules with lymphangioleiomyomatosis around the time of childbirth. *Jpn J Radiol.* 2013; 31: 633-6.

295. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax*. 2002; 57: 1085-6.
296. Eder AF, Ryu JH y Moss J. Should lymphangioleiomyomatosis patients be permitted to donate blood? *Eur Respir J*. 2016; 47: 1883-1884.
297. Muir TE, Leslie KO, Popper H, Kitaichi M, et al. Micronodular pneumocyte hyperplasia. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22: 465-72.
298. Guinee D, Singh R, Azumi N, Singh G, et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia: a distinctive pulmonary manifestation of tuberous sclerosis. *Mod Pathol*. 1995; 8: 902-6.
299. Popper HH, Juettner-Smolle FM y Pongratz MG. Micronodular hyperplasia of type II pneumocytes--a new lung lesion associated with tuberous sclerosis. *Histopathology*. 1991; 18: 347-54.
300. Nishida C, Yatera K, Kido T, Noguchi S, et al. Two Cases of Tuberous Sclerosis Complex Suggestive of Complicating Multifocal Micronodular Pneumocyte Hyperplasia: A Case Report. *J UOEH*. 2017; 39: 133-41.
301. Shoji T, Konno S, Niida Y, Ogi T, et al. Familial multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia with a novel splicing mutation in TSC1: Three cases in one family. *PLoS One*. 2019; 14: e0212370.
302. Kobashi Y, Sugiu T, Mouri K, Irei T, et al. Clinicopathological analysis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis in Japan. *Respirology*. 2008; 13: 1076-81.
303. Maruyama H, Seyama K, Sobajima J, Kitamura K, et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis with a TSC2 gene. *Mod Pathol*. 2001; 14: 609-14.
304. Miravet Sorribes L, Mancheno Franch N y Batalla Bautista L. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in a patient with tuberous sclerosis. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 36-7.

305. Vicente MP, Pons M y Medina M. Pulmonary involvement in tuberous sclerosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004; 37: 178-80.
306. Behnes CL, Schutze G, Engelke C, Bremmer F, et al. 13-year-old tuberous sclerosis patient with renal cell carcinoma associated with multiple renal angiomyolipomas developing multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia. *BMC Clin Pathol.* 2013; 13: 4.
307. Kurotaki H, Kamata Y, Kimura M y Nagai K. Multiple papillary adenomas of type II pneumocytes found in a 13-year-old boy with von Recklinghausen's disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993; 423: 319-22.
308. Popper HH. Micronodular hyperplasia of type II pneumocytes. *Histopathology.* 1992; 20: 281.
309. Ristagno RL, Biddinger PW, Pina EM y Meyer CA. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in tuberous sclerosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 184: S37-9.
310. Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, Niki Y, et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in a man with tuberous sclerosis. *Intern Med.* 2005; 44: 462-6.
311. Kobayashi T, Satoh K y Ohkawa M. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis. *Acta Radiol.* 2005; 46: 37-40.
312. Taniguchi H, Abo H, Uchiyama A y Noto H. Multifocal Micronodular Pneumocyte Hyperplasia with Tuberous Sclerosis. *Intern Med.* 2016; 55: 3407-8.
313. Fujitaka K, Isobe T, Oguri T, Yamasaki M, et al. A case of micronodular pneumocyte hyperplasia diagnosed through lung biopsy using thoracoscopy. *Respiration.* 2002; 69: 277-9.
314. Urano T, Hayama N, Tanaka J, Horio Y, et al. Progressive Multifocal Micronodular Pneumocyte Hyperplasia in the Lungs of a Patient with Tuberous Sclerosis Complex: A Case Report. *Tokai J Exp Clin Med.* 2016; 41: 230-2.
315. Zhao TT, Wang YS, Li Y, Ma M, et al. A Tuberous Sclerosis Family with TSC1 (c.1030-1G>A) Mutation Found through a Female Presenting as Multiple Ground Glass

- Nodules in Chest Computed Tomography Incidentally. *Chin Med J (Engl)*. 2017; 130: 2510-2.
316. Incedayi M, Sonmez G y Basekim C. Massive bilateral renal angiomyolipomatosis and multifocal micronodular pneumocytes hyperplasia associated with tuberous sclerosis: a case report. *Wien Klin Wochenschr*. 2011; 123: 674-6.
 317. Rodrigues M, Padrao E y Irion K. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis complex: A case report without lymphangiomyomatosis association. *Rev Port Pneumol (2006)*. 2017; 23: 239-40.
 318. Yamanaka A, Kitaichi M, Fujimoto T, Hirai T, et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in a postmenopausal woman with tuberous sclerosis. *Virchows Arch*. 2000; 436: 389-92.
 319. Kobashi Y, Sugiu T, Mouri K, Irei T, et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis: differentiation from multiple atypical adenomatous hyperplasia. *Jpn J Clin Oncol*. 2008; 38: 451-4.
 320. Chuah KL y Tan PH. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia, lymphangiomyomatosis and clear cell micronodules of the lung in a Chinese female patient with tuberous sclerosis. *Pathology*. 1998; 30: 242-6.
 321. Matsumoto S, Nishioka T y Akiyama T. Renal angiomyolipoma associated with micronodular pneumocyte hyperplasia of the lung with tuberous sclerosis. *Int J Urol*. 2001; 8: 242-4.
 322. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Yao T, et al. Loss of heterozygosity on tuberous sclerosis complex genes in multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia. *Mod Pathol*. 2010; 23: 1251-60.
 323. Sun Q, Cai HR, Mark EJ, Miao LY, et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in a Chinese man masquerading as miliary tuberculosis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8: 2165-70.

324. Flieder DB y 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: 1242-7.
325. Balloira A, Xaubet A, Rodriguez Becerra E, Romero AD, et al. [Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: data from the Spanish patient registry]. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 499-503.
326. Cho HH, Shim SS, Kim Y y Han WS. Sporadic lymphangioleiomyomatosis with multiple atypical adenomatoid hyperplasia: differentiation from multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia. *Clin Radiol*. 2010; 65: 765-7.
327. Kerr KM, Carey FA, King G y Lamb D. Atypical alveolar hyperplasia: relationship with pulmonary adenocarcinoma, p53, and c-erbB-2 expression. *J Pathol*. 1994; 174: 249-56.
328. Lee IS, Shim HS, Lee HJ y Kang YA. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia mimicking miliary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189: 225-6.
329. Kamiya H, Shinoda K, Kobayashi N, Kudo K, et al. Tuberous sclerosis complex complicated by pulmonary multinodular shadows. *Intern Med*. 2006; 45: 275-8.
330. Pannu BS, Apala DR, Kotecha A, Boland JM, et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH) in a patient with tuberous sclerosis-evidence for long term stability. *Respir Med Case Rep*. 2017; 20: 113-5.
331. Shintani Y, Ohta M, Iwasaki T, Ikeda N, et al. A case of micronodular pneumocyte hyperplasia diagnosed through surgical resection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 16: 45-7.
332. Shimoyama T, Kawasaki T, Tanoue M y Kimura B. Pulmonary Adenocarcinoma in a Patient with Tuberous Sclerosis Complex with Multifocal Micronodular Pneumocyte Hyperplasia. *JJLC*. 2014; 54: 135-40.

333. Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE, Kingswood JC, et al. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008; 358: 200-3.
334. Cai X, Pacheco-Rodriguez G, Haughey M, Samsel L, et al. Sirolimus decreases circulating lymphangioleiomyomatosis cells in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2014; 145: 108-12.
335. Yates DH. mTOR treatment in lymphangioleiomyomatosis: the role of everolimus. *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10: 249-60.
336. Lim KH, Silverstone EJ y Yates DH. Multifocal Micronodular Pneumocyte Hyperplasia in Tuberous Sclerosis Complex: Resolution with Everolimus Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201: e76.
337. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2005; 237: 395-400.
338. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999; 354: 99-105.
339. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology*. 2003; 226: 756-61.
340. Benjamin MS, Drucker EA, McLoud TC y Shepard JA. Small pulmonary nodules: detection at chest CT and outcome. *Radiology*. 2003; 226: 489-93.
341. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2013; 266: 304-17.
342. Holman WJ y Devon. Medical Research Council committee on research into chronic bronchitis: instruction for use on the questionnaire on respiratory symptoms. . 1966.

343. Pacheco A, Diego A, Domingo C, Lamas A, et al. Normativa SEPAR tos crónica. Arch Bronconeumol. 2015; 51: 579-89.
344. GesEPOC GdTd. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC) Arch Bronconeumol. 2007; 48: 2-58.
345. Villena V, Cases E, Fernández A, De Pablo A, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. Normativa SEPAR. Arch Bronconeumol. 2014; 50: 235-49.
346. Roig G, Llorente JL, Ortega F, Orriols R, et al. Normativa SEPAR sobre el manejo de la hemoptisis amenazante. Arch Bronconeumol. 1997; 33: 31-40.
347. Rivas J, Jiménez M, Molins L, Pérez A, et al. Normativa SEPAR sobre el diagnóstico y tratamiento del neumotórax espontáneo. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 437-48.
348. Rodríguez-Roisín R, Agustí A, Burgos F, Casan P, et al. Normativa SEPAR sobre la gasometría arterial. Arch Bronconeumol. 1998; 34: 142-53.
349. Durán S. Quistes renales: concepto y clasificación. Rev Cubana Pediatr. 2007; 79: 1-13.
350. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014; 55: 475-82.
351. Ruiz M, Sánchez S, Medina A, Rea A, et al. Astrocitoma subependimario de células gigantes asociado a complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones para el diagnóstico oportuno y tratamiento. Acta Pediatr Mex. 2015; 36: S1-S25.
352. Iribarren M, Lojo JL, Carracedo R, Castro G, et al. Angiomiolipoma hepático: una entidad de difícil diagnóstico preoperatorio. Rev Esp Enferm Dig. 2008; 100: 660-7.
353. de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, Moavero R, et al. A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2018; 178: 309-320.
354. García MT. Transporte de oxígeno. Arch Bronconeumol. 1979; 15: 187-95.

- 355. Fiz JA. Sonidos respiratorios. Arch Bronconeumol. 1995; 31: 141-3.
- 356. Torregrosa MJ y Frutos E. Semiología respiratoria. FAPap Monogr. 2015; 1: 7-12.
- 357. García G. Sibilancias. Rev Patol Respir. 2005; 8: 101-2.
- 358. Hansen-Flaschen J y Nordberg J. Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. Clin Chest Med. 1987; 8: 287-98.
- 359. Calzado A y Geleijns J. Computed Tomography. Evolution, technical principles and applications. Rev Fis Med. 2010; 11: 163-80.
- 360. Trisán A. Prueba broncodilatadora. Rev Asma. 2016; 1: 60-7.
- 361. Puente L, Marin JM y Burgos F. Módulo 3. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. Manual de procedimientos SEPAR. 2002: 1-80.
- 362. Burgos R y Casón P. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar II. Manual de procedimientos SEPAR. 2004: 100-14.
- 363. Jiménez CA. Normativa para el tratamiento del tabaquismo. Arch Bronconeumol. 1999; 35: 499-506.
- 364. Moreno M. DEFINITION AND CLASSIFICATION OF OBESITY. Rev Med Clin Condes. 2012; 23: 124-8.
- 365. Lloberes P, Duran-Cantolla J, Martinez-Garcia MA, Marin JM, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2011; 47: 143-56.
- 366. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005; 26: 948-68.
- 367. Gutiérrez-Clavería M, Beroíza T, Cartagena C, Caviedes I, et al. Guidelines for the six-minute walk test. Rev Chil Enf Respir. 2009; 25: 15-24.

TABLAS

Tabla 1: Diferencias entre los genes TSC1 y TSC2^{1, 3, 25}.

<i>Características</i>	<i>Gen TSC1</i>	<i>Gen TSC2</i>
Localización cromosómica	9q34	16p13.3
Número de exones	23	41
Proteína codificada	Hamartina	Tuberina
Tamaño de la proteína	1164 aminoácidos	1807 aminoácidos
Función protéica	Junto con Tuberina, regula mTOR y adhesión celular	Junto con Hamartina, regula mTOR y GTPasa. Tuberina interviene en el ciclo celular
Frecuencia mutación de novo	10-15%	75-80%
Frecuencia mutación hereditaria	15-30%	60-75%
Frecuencia 2ª mutación LOH	6%	37%
Tipo de mutación	Truncantes pequeñas: nonsense o deleciones	No truncantes pequeñas: missense o deleciones. Deleciones amplias
Fenotipo clínico	Menos grave	Más grave

TSC: tuberous sclerosis complex, mTOR: mammalian Target Of Rapamycin, GTPasa: Guanosine Triphosphate, LOH: loss of heterozygosity.

Tabla 2: Criterios diagnósticos clínicos de CET³⁶.

CRITERIOS MAYORES	NÚMERO LESIONES	CRITERIOS MENORES	NÚMERO LESIONES
1. Máculas hipocrómicas ≥ 5 mm diámetro	3 o más	a. Lesiones cutáneas hipocrómicas en “confetti” < 5 mm	
2. Angiofibromas faciales	3 o más	b. Hoyuelos múltiples en esmalte dentario	3 o más
3. Fibromas ungueales	2 o más	c. Fibromas intraorales	2 o más
4. Placa de shagreen o chagrin		d. Placa acrómica en retina	
5. Placa fibrosa cefálica		e. Quistes renales múltiples	Múltiples
6. Hamartomas retinianos	Múltiples	f. Hamartoma no renal	
7. Displasias o túberes corticales			
8. Nódulos subependimarios			
9. SEGA			
10. Rabdomioma cardíaco			
11. LAM			
12. AML	2 o más		

CET: complejo esclerosis tuberosa, mm: milímetro, SEGA: astrocitoma subependimario gigante, LAM: linfangioleiomiomatosis, AML: angiomiolipoma.

Tabla 3: Características radiológicas en TC de tórax de quistes y otras afectaciones^{213, 214}.

	MORFOLOGÍA	CONTENIDO	CONTORNO	ENTORNO
QUISTE	Esférica	Aéreo	Fino, < 2 mm	Parénquima sano
BULLA	T > 1 cm Variable	Aéreo	Fino, imperceptible	Enfisema
BLEBS	T < 1 cm Esférica	Aéreo	Fino	Pleura visceral
CAVIDAD	Irregular	Aéreo	Grueso	Consolidación Tumor Nódulo
NEUMATOCELE	Esférica	Aéreo	Fino	Infección Aspiración Trauma
ENFISEMA CENTROLOBULILLAR	Variable	Aéreo	Fino, imperceptible	Lóbulos superiores
BRONQUIECTASIAS QUÍSTICAS	Tubular	Aéreo	Fino	Engrosamiento pared bronquial Patrón ramificación
PATRÓN EN PANAL DE ABEJA	T: 3-10 mm Variable agrupadas	Aéreo	Fino, 1-3 mm Una o más capas	Lóbulos inferiores y región subpleural Patrón reticular y bronquiectasias

*T: tamaño

Tabla 4: Diagnóstico diferencial LAM y HPCL^{61, 177, 212, 214, 215}.

	<i>CARACTERÍSTICAS QUÍSTICAS</i>	<i>DISTRIBUCIÓN</i>	<i>OTROS HALLAZGOS</i>
LAM	Numerosos Uniformes Redondos Tamaño entre 2-20 mm Contorno fino Rodeados de parénquima normal	Difusa	Neumotórax AML renales Linfangioleiomiomas HMNM en pacientes LAM-CET Derrame pleural Lesiones óseas
HPCL	Formas bizarras e irregulares Tamaño entre 2-20 mm Coexisten distintos tipos de quistes	Lóbulos superiores No senos costofrénicos	Neumotórax Nódulos ± cavitación centrolobular o peribroncovasculares Lesiones óseas líticas

LAM: linfangioleiomiomatosis, HPCL: histiocitosis pulmonar células Langerhans, AML: angiomiolipomas, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, CET: complejo esclerosis tuberosa.

Tabla 5: Diagnóstico diferencial LAM y BHD^{61, 177, 212, 214, 215}.

	<i>CARACTERÍSTICAS QUÍSTICAS</i>	<i>DISTRIBUCIÓN</i>	<i>OTROS HALLAZGOS</i>
LAM	Numerosos Uniformes Redondos Tamaño entre 2-20 mm Contorno fino Rodeados de parénquima normal	Difusa	Neumotórax AML renales Linfangioleiomiomas HMNM en pacientes LAM-CET Derrame pleural Lesiones óseas
BHD	Numerosos Formas elípticas o lentiformes Lobulado, multiseptado Tamaño < 10 mm Contorno fino Rodeados de parénquima normal	Lóbulos inferiores Subpleurales A lo largo del mediastino	Neumotórax AML renales bilaterales y múltiples

LAM: linfangioleiomiomatosis, BHD: Birt-Hogg-Dubé, CET: complejo esclerosis tuberosa, AML: angiomiolipomas, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal.

Tabla 6: Diagnóstico diferencial LAM y LIP^{61, 177, 212, 214, 215}.

	<i>CARACTERÍSTICAS QUÍSTICAS</i>	<i>DISTRIBUCIÓN</i>	<i>OTROS HALLAZGOS</i>
LAM	Numerosos Uniformes Redondos Tamaño entre 2-20 mm Contorno fino Rodeados de parénquima normal	Difusa	Neumotórax AML renales Linfangioleiomiomas HMNM en pacientes LAM-CET Derrame pleural Lesiones óseas
LIP	Escasos Redondos Tamaño variable pero < 3 cm Contorno fino	Difusa Lóbulos inferiores Peribroncovascular	Nódulos Engrosamiento septal interlobular Engrosamiento broncovascular Adenopatías GGO

LAM: linfangioleiomiomatosis, LIP: neumonía intersticial linfoidea, AML: angiomiolipomas, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, CET: complejo esclerosis tuberosa, GGO: ground glass opacity.

Tabla 7: Diagnóstico diferencial LAM y amiloidosis^{214, 227}.

	<i>CARACTERÍSTICAS QUÍSTICAS</i>	<i>DISTRIBUCIÓN</i>	<i>OTROS HALLAZGOS</i>
LAM	Numerosos Uniformes Redondos Tamaño entre 2-10 mm Contorno fino Rodeados de parénquima normal	Difusa	Neumotórax AML renales Linfangioleiomiomas HMNM en pacientes LAM-CET Derrame pleural Lesiones óseas
A	Numerosos > 10 Redondos o lobulados Pequeño o moderado tamaño Contorno fino	Difusa Peribroncovascular y/o subpleural	Engrosamiento septal interlobular GGO Adenopatías

LAM: linfangioleiomiomatosis, AML: angiomiolipomas, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, CET: complejo esclerosis tuberosa, A: amiloidosis, GGO: ground glass opacity.

Tabla 8: Diferencias entre LAM-CET y LAM-S.

	LAM-S	LAM-CET
DEFINICIÓN	No CET	Asociada a CET
HISTÓRICO	Rosendal 1942	Berg 1939
EPIDEMIOLOGÍA	41 años. 0,25/100.000 Un varón descrito	36 años. 3/100.000 Afectados el 15% de los varones
FACTORES DE RIESGO	Linfangioleiomiomas	AML renales
GENÉTICA	Mutación somática TSC2 No heredable	Mutación germinal TSC1 o TSC2, somática Heredable 85%
HISTOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA	Sin diferencias	
CLÍNICA	Debut	Asintomáticos el 2% 73% disnea y 57% neumotórax
	Respiratoria	Tos, sibilancias 33% Quilotorax 15%
	Otros	Asintomáticos el 19% 29% neumotórax, 15% disnea y 12% AML
CLÍNICA		Tos 11% Quilotorax 5%
		AML riñón 32% casi exclusivamente AML únicos, unilaterales y simples Linfangioleiomiomas 30% Nunca síntomas neuro, derma u oft
		AML riñón 93% y además en hígado y bazo AML múltiples, bilaterales y complicados Linfangioleiomiomas 10% Síntomas neuro, derma y/u oftalmológicos
DTO Y DD	Sin diferencias	
TAC TÓRAX	NP 1-14% Realizarlo si síntomas	NP 64% A los 18 años, a los 30 y después si síntomas
PFR	No diferencias en la tasa de disminución del FEV1 y de la DLCO si inicio grave	
	Espirometría	Espiro normal 31% FEV1 bajo 60%. FEV1 medio 69% Test BD+ 17%. Caída anual 2,2 ml
	Pletismografía	Espiro normal 53% FEV1 bajo 38%. FEV1 medio 79% Test BD+ 19%. Caída de FEV1 al año de 1,7 ml
	Difusión	Hiperinsuflación 7%. Restricc 11% Hiperinsuflación 3%. Restricc 14%
TTO	Médico	DLCO baja 60%, caída anual 2 ml DLCO baja en 38%, caída anual 2,8 ml
	TxPulmón	
	ReTxP Recurrencia LAM	
PRONÓSTICO	Sin diferencias	
SEGUIMIENTO	Desde el inicio de síntomas	Desde el diagnóstico de CET
RECOMENDACIONES	Sin diferencias	

LAM: linfangioleiomiomatosis; -S: esporádica, -CET: asociada al complejo esclerosis tuberosa, AML: angiomiolipomas, TSC: tuberous sclerosis complex, oft: oftalmológico, DTO: diagnóstico, DD: diagnóstico diferencial, NP: nódulo pulmonar, FEV1: fracción exhalada de aire en el primer segundo, BD+: broncodilatador positivo, DLCO: difusión, ml: mililitro, Restricc: restricción, TTO: tratamiento, TxPulmón: trasplante de pulmón, ReTxP: retrasplante.

Tabla 9: Numeración de casos en la bibliografía de HMNM asociada a CET, LAM-CET o LAM-S.

CON CET				SIN CET		LAM-S
CON LAM		SIN LAM		SIN LAM		
MUJERES	VARONES	MUJERES	VARONES	MUJERES	VARONES	
- 1 caso ⁹² - 1 caso ²⁴³ - 1 caso ²⁹⁹ - 1 caso ⁶⁷ - 1 caso ²⁹⁸ - 7 casos ²⁹⁷ - 1 caso ³²⁰ - 1 caso ³²¹ - 7 casos ⁵⁷ - 1 caso ²⁹⁴ - 1 caso ⁶¹ - 1 caso ³⁰⁰	- 1 caso ³⁰⁵ - 1 caso ⁶⁸	- 1 caso ²⁹⁷ - 1 caso ³¹⁸ - 3 casos ⁵⁷ - 1 caso ³¹³ - 1 caso ³⁰² - 1 caso ³¹⁶ - 1 caso ³⁰⁴ - 1 caso ³¹⁴ - 1 caso ³¹⁷ - 1 caso ³¹⁵ - 1 caso ³⁰⁰ - 1 caso ³³⁰ - 1 caso ³⁰¹	- 1 caso ²⁹⁷ - 1 caso ³⁰⁹ - 1 caso ³¹⁰ - 1 caso ³¹¹ - 1 caso ³²³ - 1 caso ³⁰¹	- 1 caso ²⁹⁷ - 1 caso ²⁵² - 1 caso ³³¹	- 1 caso ³⁰⁷ - 1 caso ²⁹⁷ - 1 caso ³⁰⁸	- 3 casos ²⁹⁷ - 3 casos ¹⁷¹

HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, CET: complejo esclerosis tuberosa, LAM: linfangioleiomiomatosis, -S: esporádica.

Tabla 10: Resumen de las características principales de la HMNM.

HISTÓRICO	En 1991 en Graz, Austria, Popper y cols. Paciente con LAM-CET y HMNM
EPIDEMIOLOGÍA	- La mayoría asociada a CET: 80%. - HMNM en CET: 40-70%. - O asociándose LAM-HMNM: 20-50%. Probable predominio en mujeres
GENÉTICA	No está claro. Mutaciones en alguno de los genes TSC
HISTOLOGÍA	Proliferación de neumocitos tipo II a lo largo del septo alveolar. Lesiones benignas
FISIOPATOLOGÍA	No está clara. Puede requerir la activación de la vía de señalización mTOR derivada de la pérdida de la función del gen TSC
CLÍNICA	El 90% asintomáticos
DIAGNÓSTICO	No existen guías. Diagnóstico definitivo por biopsia. Diagnóstico radiológico por TC tórax: nódulos < 10 mm, múltiples, sólidos o en GGO, no calcificados y distribuidos de forma difusa. Requiere diagnóstico diferencial con otras patologías nodulares.
PFR	En la mayoría de los pacientes HMNM no se observa alteración
TRATAMIENTO	No existen guías terapéuticas Everolimus
PRONÓSTICO	Favorable Estabilidad en el tiempo de los nódulos, tanto en tamaño y número
SEGUIMIENTO	No existen guías Se recomienda evaluaciones y seguimiento a largo plazo

HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, LAM: linfangioleiomiomatosis, CET: complejo esclerosis tuberosa, TSC: tuberous sclerosis complex, mTOR: mammalian Target Of Rapamycin, TC: tomografía computarizada, GGO: ground glass opacity.

Tabla 11: Escala de disnea Medical Research Council (MRC)³⁴².

GRADO	ACTIVIDAD
0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada
2	La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso
3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o después de pocos minutos de andar en llano
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

Tabla 12: Escala de Borg modificada³⁶².

PUNTUACIÓN	DISNEA PERCIBIDA POR EL PACIENTE
0	Nada
1	Muy leve
2	Leve
3	Moderada
4	Algo grave
5	Grave
6	-
7	Muy grave
8	-
9	Muy muy grave (casi máxima)
10	Máxima

Tabla 13: Características demográficas de la muestra total CET.

<i>Variable</i>	<i>Muestra total 22 pacientes</i>	<i>14 mujeres</i>	<i>8 varones</i>	<i>p</i>
Edad actual en años*	41 (27,5-49,5)	45,5 (38,3-56,3)	32 (25,3-45,8)	0,12
Edad al diagnóstico*	14 (1-36,7)	27 (3,8-45,3)	1,5 (1-19,8)	0,04
Sexo mujer: n (%)	14 (63,6)			
Tabaquismo activo: n (%)	4 (18,2)	3 (21,4)	1 (12,5)	1
HTA: n (%)	5 (22,7)	4 (28,6)	1 (12,5)	0,61
DL: n (%)	3 (13,6)	3 (21,4)	0 (0)	0,27
Sobrepeso: n (%)	6 (27,3)	11 (78,6)	4 (50)	0,34
Obesidad: n (%)	9 (40,9)	7 (50)	2 (25)	0,38
SAHS: n (%)	2 (9,1)	1 (7,1)	1 (12,5)	1
Neoplasias previas: n (%)	2 (9,1)	1 (7,1)	1 (12,5)	1
Tienen descendencia: n (%)	9 (40,9)	7 (50)	2 (25)	0,38
Hijos afectados: n (%)	5 (55,6)	4 (57,1)	1 (50)	1

*Expresada en años, como mediana (rango intercuartílico), HTA: hipertensión arterial, DL: dislipemia, SAHS: síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño.

Tabla 14: Características clínicas respiratorias de la muestra total CET.

<i>Clínica respiratoria</i>	<i>Muestra total 22 pacientes</i>
Asintomáticos: n (%)	13 (59)
Ntx previos: n (%)	2 (9)
Disnea: n (%)	8 (36,3)
Disnea MRC 1: n (%)	8 (100)
I. Respiratoria: n (%)	1 (4,5)
Dolor torácico: n (%)	2 (9)
Tos crónica: n (%)	1 (4,5)
Hemoptisis: n (%)	0 (0)
Sibilancias: n (%)	0 (0)

CET: complejo esclerosis tuberosa, Ntx: neumotórax, MRC: Medical Research Council, I.: insuficiencia.

Tabla 15: Descripción radiológica y pruebas de función respiratoria en pacientes con disnea.

	<i>Edad</i>	<i>Género</i>	<i>LAM (Nº quistes)</i>	<i>HMNM (Nº NP)</i>	<i>Espiro alterada (FEV1 %)</i>	<i>Difusión alterada (DLCO %)</i>	<i>Pletis alterada Tipo</i>	<i>6MWT alterado (SpO2 f %)</i>	<i>Otras</i>
1	46	Mujer	-	-	-	-	-	-	Asma IMC 39
2	23	Mujer	Sí (15)	-	-	-	-	-	-
3	40	Mujer	Sí (50)	-	Obst. Mixta (65)	Leve (64)	Atrap + Hiperins	(81)	-
4	25	Varón	-	-	-	-	-	-	-
5	63	Mujer	Sí (14)	Sí (35)	Obst (84)	Leve (71)	Atrap	-	Tabaco IA 20 IMC 26
6	39	Varón	-	Sí (25)	Obst (87)	Leve (69)	-	-	Tabaco IA 26 IMC 31
7	42	Mujer	Sí (20)	Sí (10)	-	Leve (74)	-	-	Tabaco IA 20 FibroM IMC 38
8	54	Mujer	-	Sí (10)	-	-	-	-	IMC 26

LAM: linfangioleiomiomatosis, Nº: número, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, NP: nódulo pulmonar, Espiro: espirometría, Pletis: pletismografía, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, SpO2 f: saturación de oxígeno final, IMC: índice de masa corporal (kg/m²), Atrap: atrapamiento aéreo, Hiperins: hiperinsuflación, Obst; obstructivo, IA: índice tabaquismo acumulado (paquetes-año), FibroM: fibromialgia.

Tabla 16: Descripción radiológica y pruebas de función respiratoria en pacientes con neumotórax.

	Edad Género	T/Nº Ntx	LAM (Nº quistes)	HMNM (Nº NP)	Espiro alt (FEV1 %)	Difusión alt (DLCO %)	Pletis alt Tipo	6MWT alt (SpO2 f %)	Otras
1	40 M	43/5	SÍ (50)	-	Obst. Mixta (65)	Leve (64)	Atrap + Hiperins	(81)	Tto con O2 esfuerzo
2	47 M	18/1	SÍ (50)	SÍ (45)	-	Mod (49)	Atrap	-	-

T: tiempo (meses) desde el primer neumotórax hasta la fecha inicio de estudio, Nº: número, LAM: linfangioleiomiomatosis, , HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, Espiro: espirometría, Alt: alterada, FEV1: fracción exhalada de aire en el primer segundo, DLCO: difusión, Pletis: pletismografía, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, SpO2 f: saturación final, M: mujer, Obst: obstrucción, Atrap: atrapamiento, Hiperins: hiperinsuflación, Tto: tratamiento, O2: oxígeno, Mod: moderada.

Tabla 17: Manifestaciones extrapulmonares en la muestra total CET.

<i>Manifestación extrapulmonar</i>	<i>Muestra total 22 pacientes</i>
Afectación renal: n (%)	16 (72,7)
AML: n (%)	10 (45,5)
Quistes: n (%)	6 (27,2)
Afectación neurológica: n (%)	21 (95,5)
Epilepsia: n (%)	11 (50)
Túberes: n (%)	17 (77,2)
SEN: n (%)	11 (50)
SEGA: n (%)	3 (13,6)
Afectación cutánea: n (%)	21 (95,5)
Angiofibromas faciales: n (%)	16 (72,7)
Máculas hipocrómicas: n (%)	11 (50)
Tumores de Koenen: n (%)	12 (54,6)
Placas de shagreen: n (%)	2 (9)
Lesiones en confeti: n (%)	4 (18,2)
Fibromas orales: n (%)	2 (9)
Afectación cardíaca: n (%)	4 (18,2)
Afectación ósea: n (%)	14 (63,6)
Afectación hepática: n (%)	4 (18,2)
Afectación ocular: n (%)	3 (13,6)

CET: complejo esclerosis tuberosa, AML: angiomiolipomas, SEN: nódulos subependimarios, SEGA: astrocitoma subependimario gigante.

Tabla 18: Deterioro quístico en dos pacientes LAM-HMNM.

	<i>Paciente 1</i>	<i>Paciente 2</i>
Género	Mujer	Mujer
Edad al dto LAM: años	60	38
Edad al dto HMNM: años	60	45
Edad actual: años	63	47
Tiempo entre deterioro: años	3	9
Disnea previa	SI	NO
Disnea actual MRC1	SI	NO
Nº quistes actuales	14	50
Definición deterioro	Aumento en Nº	Aumento en tamaño y Nº
Nº NP	35	45
Deterioro en NP	NO	NO
Deterioro en espirometría	NO	NO
Deterioro en DLCO	NO	SI
DLCO antigua: %	61	57
DLCO actual: %	72	49
Deterioro en pletismografía	NO	NO
Atrapamiento estable	SI	SI

LAM: linfangioleiomiomatosis, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, dto: diagnóstico, MRC: medical research council, Nº: número, NP: nódulo pulmonar, espiro: espirometría, DLCO: difusión.

Tabla 19: Características radiológicas de la muestra total CET.

<i>Variable</i>	<i>Muestra total 22 pacientes</i>
Diagnóstico de LAM: n (%)	8 (36)
Edad en muestra LAM en años: mediana (RI)	41 (26 - 47)
Sexo mujer LAM: n (%)	8 (100)
Nº quistes: mediana (RI)	25 (14 – 50)
Pacientes con Nº quistes 2-3: n (%)	0
Pacientes con Nº quistes 4-10: n (%)	1 (12,5)
Pacientes con Nº quistes 11-29: n (%)	3 (37,5)
Pacientes con Nº quistes ≥ 30 : n (%)	4 (50)
Diagnóstico de HMNM: n (%)	13 (59)
Edad en muestra HMNM en años: mediana (RI)	42 (27 – 51)
Sexo mujer HMNM: n (%)	7 (53,8)
Nº de NP: mediana (RI)	10 (10-30)
Pacientes con Nº NP 2-3: n (%)	1 (7,7)
Pacientes con Nº NP 4-10: n (%)	6 (46,1)
Pacientes con Nº NP 11-29: n (%)	3 (23,1)
Pacientes con Nº NP ≥ 30 : n (%)	3 (23,1)
Pacientes con densidad en NP sólida: n (%)	8 (61,5)
Pacientes con densidad en NP GGO: n (%)	2 (15,4)
Pacientes con densidad en NP mixta: n (%)	3 (23,1)

CET: complejo esclerosis tuberosa, LAM: linfangioleiomiomatosis, *: expresada en años, mediana y rango intercuartílico, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, NP: nódulo pulmonar, GGO: ground glass opacity.

Tabla 20: Descripción de síntomas y alteraciones en las pruebas de función respiratoria de las 8 pacientes con LAM.

	Edad	Meses con LAM	Nº quistes	HMNM (Nº NP)	Síntomas	PFR alteradas
1	33	44	5	SÍ (15)	-	Espiro: sugestiva restricción Pletis: hiperins (VR/TLC 124%) Difusión: disminución leve (DLCO 70%)
2	23	0	15	-	Disnea MRC1	-
3	45	0	50	-	-	-
4	40	19	50	-	Disnea MRC1 Neumotórax Dolor torácico	Espiro: obst leve (FEV1 65%) Pletis: hiperins (VR/TLC 152%) y atrap (VR 132%) Difusión: disminución leve (DLCO 64%) 6MWT: SpO2 final 81%
5	20	17	30	SÍ (10)	-	-
6	63	19	14	SÍ (35)	Disnea MRC1	Espiro: obst leve (FEV1 84%) Tabaco IA 40 paq-año Pletis: atrap (VR 127%) Difusión: disminución leve (DLCO 71%)
7	42	7	20	SÍ (10)	Disnea MRC1 Tos crónica* Dolor torácico	Difusión: disminución leve (DLCO 74%)
8	47	111	50	SÍ (45)	Neumotórax	Pletis: atrap (VR 128%) Difusión: disminución mod (DLCO 49%)

LAM: linfangioleiomiomatosis, Nº: número, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, NP: nódulo pulmonar, PFR: pruebas de función respiratoria, Espiro: espirometría, Pletis: pletismografía, hiperins: hiperinsuflación, VR/TLC: cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total, DLCO: difusión, MRC: medical research council, obst: obstrucción, FEV1: fracción exhalada en el primer segundo, atrap: atrapamiento, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, IA: índice acumulado, paq-año: paquetes por año, *: paciente con reflujo gastroesofágico, mod: moderada.

Tabla 21: Descripción clínica y pruebas de función respiratoria en los 13 pacientes con HMNM.

	Edad Género	LAM (NºQ)	HMNM (Nº NP)	Síntomas	PFR alteradas	Otras
1	33 M	SÍ (5)	SÍ (15)	-	Espiro: sugestiva restricción Pletis: hiperins (VR/TLC 124%) Difusión: disminución leve (DLCO 70%)	-
2	20 M	SÍ (30)	SÍ (10)	-	-	-
3	48 V	-	SÍ (35)	-	Pletis: atrap (VR 162%)	1 NE
4	58 V	-	SÍ (25)	-	Pletis: restricción (TLC 43%)	-
5	26 V	-	SÍ (9)	-	-	-
6	46 M	-	SÍ (10)	-	-	-
7	28 V	-	SÍ (2)	-	-	-
8	63 M	SÍ (14)	SÍ (35)	Disnea MRC1	Espiro: obst leve (FEV1 84%) Pletis: atrap (VR 127%) Difusión: disminución leve (DLCO 71%)	Tabaco IA 40
9	39 V	-	SÍ (25)	Disnea MRC1	Espiro: obst leve (FEV1 87%) Difusión: disminución leve (DLCO 69%)	Tabaco IA 26
10	42 M	SÍ (20)	SÍ (10)	Disnea MRC1 Dolor t. Tos	Difusión: disminución leve (DLCO 74%)	RGE
11	19 V	-	SÍ (10)	-	Pletis: hiperins (VR/TLC 135%)	-
12	47 M	SÍ (50)	SÍ (45)	Ntx	Pletis: atrap (VR 128%) Difusión: disminución mod (DLCO 49%)	-
13	54 M	-	SÍ (10)	Disnea MRC1	-	Ex fumadora IA 14

LAM: linfangioleiomiomatosis, Nº: número, Q: quistes, PFR: pruebas de función respiratoria, M: mujer, Espiro: espirometría, Pletis: pletismografía, hiperins: hiperinsuflación, VR/TLC: cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total, DLCO: difusión, V: varón, atrap: atrapamiento, NE: nódulo endobronquial, MRC: Medical Research Council, obst: obstrucción, FEV1: fracción exhalada en el primer segundo, IA: índice acumulado (expresado en paquetes-año), Dolor t: dolor torácico, RGE: reflujo gastroesofágico, Ntx: neumotórax, mod: moderada.

Tabla 22: Pruebas de función respiratoria en la muestra total con CET.

<i>Variable</i>	<i>Muestra total 22 pacientes</i>
1 ^{as} PFR durante estudio: n (%)	15 (68,1)
PFR todas normales: n (%)	12 (54,5)
Espirometría normal: n (%)	18 (81,8)
Espirometría alterada: n (%)	4 (18,1)
Valores de la espirometría	
FEV1/FVC %: mediana (RI)	81,5 (78-85,2)
FEV1 ml : mediana (RI)	3145 (2377,5-3560)
FEV1 %: mediana (RI)	100 (90,2-110)
FVC ml: mediana (RI)	3785 (3065-4550)
FVC %: mediana (RI)	103,5 (99,2-113,7)
Patrón sugestivo restricción: n (%)	1 (25)
Patrón obstructivo (incluyendo 1 mixto): n (%)	3 (75)
Obstrucción leve: n (%)	3 (13,6)
Obstrucción moderada: n (%)	0 (0)
Obstrucción grave: n (%)	0 (0)
Obstrucción muy grave: n (%)	0 (0)
Test BD positivo: n (%)	0 (0)
FEV1/FVC %: mediana (RI)	84 (77,5-87)
FEV1 ml : mediana (RI)	3360 (2300-3820)
FEV1 %: mediana (RI)	107 (95-112,5)
FVC ml: mediana (RI)	3900 (3060-4645)
FVC %: mediana (RI)	107 (99-114)
Valores de la difusión	
Difusión normal: n (%)	16 (72,7)
Difusión disminuida; n (%)	6 (27,3)
DLCO (%): mediana (RI)	83 (73,5-97)
Alteración leve: n (%)	5 (83,3)
Alteración moderada: n (%)	1 (16,7)
Alteración grave: n (%)	0 (0)
Pletismografía normal: n (%)	14 (63,6)
Pletismografía alterada: n (%)	8 (36,4)
Valores de la pletismografía	
VR/TLC %: mediana (RI)	100 (90,2-114,7)
TLC medio ml: mediana (RI)	5380 (4860-6335)
TLC medio %: mediana (RI)	99,5 (89-109,5)
VR medio ml: mediana (RI)	1785 (1255-2182,5)
VR medio %: mediana (RI)	104,5 (84,2-120,7)
Restricción: n (%)	1 (12,5)
Hiperinsuflación: n (%)	2 (25)
Atrapamiento: n (%)	4 (50)

Hiperinsuflación + atrapamiento: n (%)	1 (12,5)
6MWT normal: n (%)	21 (95,4)
6MWT alterado: n (%)	1 (4,5)
Valores del 6MWT	
Distancia media (m) : mediana (RI)	511,5 (466,2-580)
Puntos de caída de la SpO2: mediana (RI)	2 (0,7-2,2)
SpO2 inicio %: mediana (RI)	97 (96-98)
SpO2 final %: mediana (RI)	96 (93,7-97)
Escala Borg: mediana (RI)	2 (1-3)

PFR: pruebas de función respiratoria, CET: complejo esclerosis tuberosa, 1as: primeras, FEV1: fracción exhalada en el primer segundo, ml: mililitro, FVC: capacidad vital forzada, BD: broncodilatador, DLCO: difusión, VR/TLC: cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, m: metros, SpO2: saturación de oxígeno.

Tabla 23: Pacientes con alteración en las pruebas de función respiratoria.

Nº	Edad	Mujer	LAM Nº Q	HMNM Nº NP	Disnea (MRC1)	Espiro tipo alt	Pletis tipo alt	Difusión grado alt	6MWT tipo alt
1	33	SÍ	5	15	-	Rest (FVC 73%)	Hip (VR/TLC 124%)	Leve (DLCO 70%)	-
2	40	SÍ	50	-	SÍ	Mixta Obst (FEV1 65%)	Hip + Atr (VR/TLC 152%, VR 132%)	Leve (DLCO 64%)	Alterada (SpO2 f 81%)
3	48	-	-	35	-	-	Atr (VR 162%)	-	-
4	58	-	-	25	-	-	Rest (TLC 43%)	-	-
5	63	SÍ	14	35	SÍ	Obst (FEV1 84%)	Atr (VR 127%)	Leve (DLCO 71%)	-
6	39	-	-	25	SÍ	Obst (FEV1 87%)	-	Leve (DLCO 69%)	-
7	42	SÍ	20	10	SÍ	-	-	Leve (DLCO 74%)	-
8	19	-	-	10	-	-	Hip (VR/TLC 135%)	-	-
9	69	SÍ	-	-	-	-	Atr (VR 123%)	-	-
10	47	SÍ	50	45	-	-	Atr (VR 123%)	Mod (DLCO 49%)	-

Nº: número de paciente, LAM: linfangioleiomiomatosis, Nº Q: número de quistes, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, Nº NP: número de nódulos pulmonares, MRC: medical research council, Espiro: espirometría, alt: alteración, Pletis: pletismografía, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, Rest: restricción, FVC: capacidad vital forzada, Hip: hiperinsuflación pulmonar, VR/TLC: cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total, DLCO: difusión, Obst: obstrucción, FEV1: fracción exhalada de aire en el primer segundo post broncodilatación, Atr: atrapamiento aéreo, SpO2 f: saturación de oxígeno al final del test de la marcha, Rest: restricción pulmonar.

Tabla 24: Clínica respiratoria en pacientes con quistes.

<i>Clínica respiratoria</i>	<i>Muestra con quistes 8 pacientes</i>
Disnea MRC1: n (%)	4 (50)
Neumotórax: n (%)	2 (25)
Insuficiencia respiratoria: n (%)	1 (12,5)
Dolor torácico: n (%)	2 (25)
Tos crónica: n (%)	1 (12,5)
Sibilancias: n (%)	0 (0)
Hemoptisis: n (%)	0 (0)

MRC: medical research council.

Tabla 25: Manifestaciones extrapulmonares en pacientes con quistes.

<i>Manifestación extrapulmonar</i>	<i>Muestra con quistes 8 pacientes</i>
Afectación renal: n (%)	8 (100)
AML: n (%)	7 (87,5)
Quistes: n (%)	1 (12,5)
Afectación neurológica: n (%)	8 (100)
Epilepsia: n (%)	2 (25)
Túberes: n (%)	6 (75)
SEN: n (%)	5 (62,5)
SEGA: n (%)	1 (12,5)
Afectación cutánea: n (%)	7 (87,5)
Angiofibromas faciales: n (%)	8 (100)
Máculas hipocrómicas: n (%)	2 (25)
Tumores de Koenen: n (%)	5 (62,5)
Placas de shagreen: n (%)	0 (0)
Lesiones en confeti: n (%)	0 (0)
Fibromas orales: n (%)	0 (0)
Afectación cardíaca: n (%)	0 (0)
Afectación ósea: n (%)	5 (62,5)
Afectación hepática: n (%)	2 (25)
Afectación ocular: n (%)	0 (0)

AML: angiomiolipomas, SEN: nódulos subependimarios, SEGA: astrocitoma subependimario gigante.

Tabla 26: Descripción de los síntomas y pruebas de función respiratoria en función del número de quistes en la muestra LAM.

	Edad	Meses con LAM	Nº quistes	Síntomas	PFR alteradas
1	33	44	5	-	Espiro: sugestiva restricción Pletis: hiperins (VR/TLC 124%) Difusión: disminución leve (DLCO 70%)
2	23	0	15	Disnea MRC1	-
3	45	0	50	-	-
4	40	19	50	Disnea MRC1 Neumotórax Dolor torácico	Espiro: obst leve (FEV1 65%) Pletis: hiperins (VR/TLC 152%) y atrap (VR 132%) Difusión: disminución leve (DLCO 64%) 6MWT: SpO2 final 81%
5	20	17	30	-	-
6	63	19	14	Disnea MRC1	Espiro: obst leve (FEV1 84%). Tabaco IA 40 paq-año Pletis: atrap (VR 127%) Difusión: disminución leve (DLCO 71%)
7	42	7	20	Disnea MRC1 Tos crónica* Dolor torácico	Difusión: disminución leve (DLCO 74%)
8	47	111	50	Neumotórax	Pletis: atrap (VR 128%) Difusión: disminución mod (DLCO 49%)

LAM: linfangioleiomiomatosis, Nº: número, PFR: pruebas de función respiratoria, Espiro: espirometría, Pletis: pletismografía, hiperins: hiperinsuflación, VR/TLC: cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total, DLCO: difusión, MRC: Medical Research Council, obst: obstrucción, FEV1: fracción exhalada en el primer segundo, atrap: atrapamiento, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, IA: índice acumulado tabaquismo, paq-año: paquetes por año, *: paciente con reflujo gastroesofágico, mod: moderada.

Tabla 27: Pruebas de función respiratoria en pacientes con quistes.

Variable	Muestra con quistes 8 pacientes
Mujeres: n (%)	100% (8)
Edad actual en años: mediana (RI)	41 (26-47)
Pulmón clasificación	
LAM sólo: n (%)	3 (37,5)
HMNM sólo: n (%)	0 (0)
LAM-HMNM: n (%)	5 (62,5)
CET sólo: n (%)	0 (0)
Pacientes con PFR normales: n (%)	3 (37,5)
Espirometría	
Espirometría alterada: n (%)	3 (37,5)
Obstrucción: n (%)	1 (33,3)
Leve: n (%)	1 (100)
Sugestiva de restricción: n (%)	1 (33,3)
Mixta: n (%)	1 (33,3)
Pletismografía	
Pletismografía alterada: n (%)	4 (50)
Restricción: n (%)	0 (0)
Hiperinsuflación: n (%)	1 (25)
Atrapamiento: n (%)	2 (50)
Hiperinsuflación y atrapamiento: n (%)	1 (25)
Difusión	
Alteración difusión: n (%)	5 (62,5)
Leve: n (%)	4 (80)
Moderada: n (%)	1 (20)
6MWT	
6MWT alterado: n (%)	1 (12,5)
Disnea al final del test: n (%)	3 (37,5)
Escala Borg leve: n (%)	1 (33,3)
Escala Borg moderada: n (%)	2 (66,7)
Valores de la espirometría	
FEV1/FVC %: mediana (RI)	80 (69-83)
FEV1 ml: mediana (RI)	2550 (1713-3168)
FEV1 %: mediana (RI)	99 (77-105)
FVC ml: mediana (RI)	3260 (2493-3895)
FVC %: mediana (RI)	106 (82-114)
Valores del test BD	
FEV1/FVC: mediana (RI)	84 (68-87)
FEV1 ml: mediana (RI)	2390 (1860-3410)
FEV1 %: mediana (RI)	97 (80-107)
FVC ml: mediana (RI)	3190 (2520-3900)
FVC %: mediana (RI)	103 (84-111)

Valores de la pletismografía	
VR/TLC %: mediana (RI)	109 (85-122)
TLC ml: mediana (RI)	4965 (4415-5390)
TLC %: mediana (RI)	104 (88-111)
VR ml: mediana (RI)	1755 (1145-2225)
VR %: mediana (RI)	110 (85-128)
Valor de la difusión	
DLCO %: mediana (RI)	73 (66-83)
Valores del 6MWT	
Recorrido (metros): mediana (RI)	484 (431-531)
Puntos caída en la SpO2: mediana (RI)	2,5 (2-4)
SpO2 inicial: mediana (RI)	97 (96-98)
SpO2 final: mediana (RI)	95 (90-97)

RI: rango intercuartílico, LAM: linfangioleiomiomatosis, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, CET: complejo esclerosis tuberosa, PFR: pruebas de función respiratoria, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, FEV1/FVC: cociente entre fracción exhalada en el primer segundo y capacidad vital forzada, ml: mililitro, BD: broncodilatador, DLCO: difusión, VR/TLC: cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total, SpO2: saturación de oxígeno.

Tabla 28: Clínica respiratoria en pacientes sin quistes.

<i>Clínica respiratoria</i>	<i>Muestra sin quistes 14 pacientes</i>
Disnea MRC1: n (%)	4 (28,6)
Neumotórax: n (%)	0 (0)
Insuficiencia respiratoria: n (%)	0 (0)
Dolor torácico: n (%)	0 (0)
Tos crónica: n (%)	0 (0)
Sibilancias: n (%)	0 (0)
Hemoptisis: n (%)	0 (0)

MRC: medical research council.

Tabla 29: Manifestaciones extrapulmonares en pacientes sin quistes.

<i>Manifestación extrapulmonar</i>	<i>Muestra sin quistes 14 pacientes</i>
Afectación renal: n (%)	8 (57,1)
AML: n (%)	3 (21,4)
Quistes: n (%)	5 (35,7)
Afectación neurológica: n (%)	13 (92,8)
Epilepsia: n (%)	9 (64,2)
Túberes: n (%)	11 (78,5)
SEN: n (%)	6 (42,9)
SEGA: n (%)	2 (14,2)
Afectación cutánea: n (%)	14 (100)
Angiofibromas faciales: n (%)	9 (64,2)
Máculas hipocrómicas: n (%)	9 (64,2)
Tumores de Koenen: n (%)	9 (64,2)
Placas de shagreen: n (%)	2 (14,2)
Lesiones en confeti: n (%)	3 (21,4)
Fibromas orales: n (%)	2 (14,2)
Afectación cardíaca: n (%)	4 (28,6)
Afectación ósea: n (%)	9 (64,2)
Afectación hepática: n (%)	2 (14,2)
Afectación ocular: n (%)	3 (21,4)

AML: angiomiolipomas, SEN: nódulos subependimarios, SEGA: astrocitoma subependimario gigante.

Tabla 30: Características radiológicas en los pacientes sin quistes.

<i>Variable</i>	<i>Muestra sin quistes 14 pacientes</i>
Edad actual en años: mediana (RI)	43 (28-55)
Sexo mujer: n (%)	6 (42,9)
Prevalencia en muestra CET %	64
Diagnóstico de HMNM sólo: n (%)	8 (57,1)
Diagnóstico de CET sólo: n (%)	6 (42,9)
Nº de NP: mediana (RI)	10 (9-25)
Pacientes con Nº NP 2-3: n (%)	1 (7,1)
Pacientes con Nº NP 4-10: n (%)	4 (28,6)
Pacientes con Nº NP 11-29: n (%)	2 (14,2)
Pacientes con Nº NP ≥ 30 : n (%)	1 (7,1)
Pacientes con densidad en NP sólida: n (%)	4 (28,6)
Pacientes con densidad en NP GGO: n (%)	1 (7,1)
Pacientes con densidad en NP mixta: n (%)	3 (21,4)

RI: rango intercuartílico, CET: complejo esclerosis tuberosa, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, Nº: número, NP: nódulo pulmonar, GGO: ground glass opacity.

Tabla 31: Pruebas de función respiratoria en pacientes sin quistes.

Variable	Muestra sin quistes 14 pacientes
Mujeres: n (%)	42,9% (6)
Varones: n (%)	57,1% (8)
Edad actual en años: mediana (RI)	43 (28-55)
Pulmón clasificación	
LAM: n (%)	0 (0)
HMNM solo: n (%)	8 (57,1)
LAM HMNM: n (%)	0 (0)
CET solo: n (%)	6 (42,9)
Pacientes con PFR normales: n (%)	9 (64,3)
Espirometría	
Espirometría alterada: n (%)	1 (7,1)
Obstrucción: n (%)	1 (100)
Leve: n (%)	1 (100)
Restricción: n (%)	0 (0)
Mixta: n (%)	0 (0)
Pletismografía	
Pletismografía alterada: n (%)	4 (28,6)
Restricción: n (%)	1 (25)
Hiperinsuflación: n (%)	1 (25)
Atrapamiento: n (%)	2 (50)
Hiperinsuflación y Atrapamiento: n (%)	0 (0)
Difusión	
Alteración difusión: n (%)	1 (7,1)
Leve: n (%)	1 (100)
6MWT	
6MWT alterado: n (%)	0 (0)
Disnea al final del test	1 (7,1)
Escala Borg leve	1 (100)
Valores de la espirometría	
FEV1/FVC %: mediana (RI)	83 (79-86)
FEV1 ml: mediana (RI)	3265 (2948-4258)
FEV1 %: mediana (RI)	104 (95-113)
FVC ml: mediana (RI)	4145 (3425-4948)
FVC %: mediana (RI)	103 (99-114)
Valores del test BD	
FEV1/FVC %: mediana (RI)	85 (81-88)
FEV1 ml: mediana (RI)	3410 (3018-4380)
FEV1 %: mediana (RI)	108 (100-114)
FVC ml: mediana (RI)	4210 (3560-5045)
FVC %: mediana (RI)	109 (101-116)
Valores de la pletismografía	

VR/TLC %: mediana (RI)	100 (84-111)
TLC ml: mediana (RI)	5830 (5143-6645)
TLC %: mediana (RI)	97 (89-110)
VR ml: mediana (RI)	1785 (1345-2185)
VR %: mediana (RI)	105 (78-119)
Valor de la difusión	
DLCO %: mediana (RI)	88 (83-100)
Valores del 6MWT	
Recorrido en metros: mediana (RI)	549 (480-582)
Puntos caída SpO2: mediana (RI)	1,5 (0-2)
SpO2 inicial: mediana (RI)	97 (96-98)
SpO2 final: mediana (RI)	96 (95-97)

PFR: pruebas de función respiratoria, RI: rango intercuartílico, LAM: linfangioleiomiomatosis, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, CET: complejo esclerosis tuberosa, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, FEV1/FVC: cociente entre la fracción exhalada en el primer segundo y capacidad vital forzada, ml: mililitro, BD: broncodilatador, VR/TLC: cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total, DLCO: difusión, SpO2: saturación de oxígeno.

Tabla 32: Clínica respiratoria en pacientes con NP.

<i>Clínica respiratoria</i>	<i>Muestra con NP 13 pacientes</i>
Disnea MRC1: n (%)	4 (30,8)
Neumotórax: n (%)	1 (7,7)
Insuficiencia respiratoria: n (%)	0 (0)
Dolor torácico: n (%)	1 (7,7)
Tos crónica: n (%)	1 (7,7)
Sibilancias: n (%)	0 (0)
Hemoptisis: n (%)	0 (0)

NP: nódulo pulmonar, MRC: medical research council.

Tabla 33: Manifestaciones extrapulmonares en pacientes con NP.

<i>Manifestación extrapulmonar</i>	<i>Muestra con NP 13 pacientes</i>
Afectación renal: n (%)	8 (61,5)
AML: n (%)	5 (38,4)
Quistes: n (%)	3 (23)
Afectación neurológica: n (%)	12 (92,3)
Epilepsia: n (%)	8 (61,5)
Túberes: n (%)	9 (69,2)
SEN: n (%)	6 (46,1)
SEGA: n (%)	2 (15,3)
Afectación cutánea: n (%)	13 (100)
Angiofibromas faciales: n (%)	11 (84,6)
Máculas hipocrómicas: n (%)	6 (46,1)
Tumores de Koenen: n (%)	8 (61,5)
Placas de shagreen: n (%)	2 (15,3)
Lesiones en confeti: n (%)	2 (15,3)
Fibromas orales: n (%)	2 (15,3)
Afectación cardíaca: n (%)	2 (15,3)
Afectación ósea: n (%)	8 (61,5)
Afectación hepática: n (%)	1 (7,7)
Afectación ocular: n (%)	1 (7,7)

NP: nódulo pulmonar, AML: angiomiolipomas, SEN: nódulos subependimarios, SEGA: astrocitoma subependimario gigante.

Tabla 34: Pruebas de función respiratoria en pacientes con NP.

<i>Variable</i>	<i>Muestra con NP 13 pacientes</i>
Mujeres: n (%)	7 (53,8)
Edad actual en años: mediana (RI)	42 (27-51)
Pulmón clasificación	
LAM sólo: n (%)	0 (0)
HMNM sólo: n (%)	8 (61,5)
LAM-HMNM: n (%)	5 (38,5)
CET sólo: n (%)	0 (0)
Pacientes con PFR normales: n (%)	5 (38,5)
Espirometría	
Espirometría alterada: n (%)	3 (23,1)
Obstrucción: n (%)	2 (66,7)
Leve: n (%)	2 (100)
Sugestiva de restricción: n (%)	1 (33,3)
Mixta: n (%)	0 (0)
Pletismografía	
Pletismografía alterada: n (%)	6 (46,2)
Restricción: n (%)	1 (17)
Hiperinsuflación: n (%)	2 (33,3)
Atrapamiento	3 (50)
Hiperinsuflación y atrapamiento	0 (0)
Difusión	
Alteración difusión	5 (38,5)
Leve	4 (80)
Moderada	1 (20)
6MWT	
6MWT alterado	0 (0)
Disnea al final del test	3 (23,1)
Escala Borg leve	2 (66,7)
Escala Borg moderada	1 (33,3)
Valores de espirometría	
FEV1/FVC %: mediana (RI)	79 (78-83,5)
FEV1 ml: mediana (RI)	3130 (2550-3895)
FEV1 %: mediana (RI)	98 (85-108)
FVC ml: mediana (RI)	3790 (3245-4825)
FVC %: mediana (RI)	103 (98,5-110)
Valores del test BD	
FEV1/FVC %: mediana (RI)	84 (77,5-87)
FEV1 ml: mediana (RI)	3360 (2535-4075)
FEV1 %: mediana (RI)	101 (90,5-110,5)
FVC ml: mediana (RI)	3900 (3200-4860)
FVC %: mediana (RI)	103 (99-111)

Valores de la pletismografía	
VR/TLC %: mediana (RI)	100 (93-117)
TLC ml: mediana (RI)	5400 (4965-6660)
TLC %: mediana (RI)	101 (88-109)
VR ml: mediana (RI)	1780 (1350-2255)
VR %: mediana (RI)	107 (89,5-123,5)
Valor de la difusión	
DLCO %: mediana (RI)	87 (71-101)
Valores del 6MWT	
Recorrido en metros: mediana (RI)	540 (478-580)
Puntos caída en la SpO2: mediana (RI)	2 (0-3,5)
SpO2 inicial: mediana (RI)	97 (96-97,5)
SpO2 final: mediana (RI)	96 (93-97)

PFR: pruebas de función respiratoria, NP: nódulo pulmonar, RI: rango intercuartílico, LAM: linfangioleiomiomatosis, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, CET: complejo esclerosis tuberosa, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, FEV1/FVC: cociente entre fracción exhalada en el primer segundo y capacidad vital forzada, ml: mililitro, BD: broncodilatador, DLCO: difusión, VR/TLC: cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total, SpO2: saturación de oxígeno.

Tabla 35: Clínica respiratoria en pacientes sin NP.

<i>Clínica respiratoria</i>	<i>Muestra sin NP 9 pacientes</i>
Disnea MRC1: n (%)	4 (44,4%)
Neumotórax: n (%)	1 (11,1%)
Insuficiencia respiratoria: n (%)	1 (11,1%)
Dolor torácico: n (%)	1 (11,1%)
Tos crónica: n (%)	0 (0)
Sibilancias: n (%)	0 (0)
Hemoptisis: n (%)	0 (0)

NP: nódulo pulmonar, MRC: medical research council.

Tabla 36: Manifestaciones extrapulmonares en pacientes sin NP.

<i>Manifestación extrapulmonar</i>	<i>Muestra sin NP 9 pacientes</i>
Afectación renal: n (%)	8 (88,9)
AML: n (%)	5 (55,6)
Quistes: n (%)	3 (33,3)
Afectación neurológica: n (%)	9 (100)
Epilepsia: n (%)	3 (33,3)
Túberes: n (%)	8 (88,9)
SEN: n (%)	6 (66,7)
SEGA: n (%)	1 (11,1)
Afectación cutánea: n (%)	8 (88,9)
Angiofibromas faciales: n (%)	5 (55,6)
Máculas hipocrómicas: n (%)	5 (55,6)
Tumores de Koenen: n (%)	4 (44,4)
Placas de shagreen: n (%)	0 (0)
Lesiones en confeti: n (%)	2 (22,2)
Fibromas orales: n (%)	0 (0)
Afectación cardíaca: n (%)	2 (22,2)
Afectación ósea: n (%)	6 (66,7)
Afectación hepática: n (%)	3 (33,3)
Afectación ocular: n (%)	2 (22,2)

NP: nódulo pulmonar, AML: angiomiolipomas, SEN: nódulos subependimarios, SEGA: astrocitoma subependimario gigante.

Tabla 37: Características radiológicas en pacientes sin NP.

Variable	Muestra sin NP 9 pacientes
Edad actual en años: mediana (RI)	40 (30,5-57,5)
Sexo mujer: n (%)	7 (77,8)
Prevalencia en muestra CET: %	41
Diagnóstico de CET sólo: n (%)	6 (66,7)
Diagnóstico de LAM sólo: n (%)	3 (33,3)
Nº de quistes: mediana (RI)	50 (15-50)
Pacientes con Nº quistes 2-3: n (%)	0 (0)
Pacientes con Nº quistes 4-10: n (%)	0 (0)
Pacientes con Nº quistes 11-29: n (%)	1 (11,1)
Pacientes con Nº quistes ≥ 30 : n (%)	2 (22,2)

NP: nódulo pulmonar, RI: rango intercuartílico, CET: complejo esclerosis tuberosa, LAM: linfangioleiomiomatosis, Nº: número, GGO: ground glass opacity.

Tabla 38: Pruebas de función respiratoria en pacientes sin NP.

Variable	Muestra sin NP 9 pacientes
Mujeres: n (%)	7 (77,8)
Edad actual en años: mediana (RI)	40 (30,5-57,5)
Pulmón clasificación	
LAM sólo: n (%)	3 (33,3)
HMNM sólo: n (%)	0 (0)
LAM-HMNM: n (%)	0 (0)
CET sólo: n (%)	6 (66,7)
Pacientes con PFR normales: n (%)	7 (77,8)
Espirometría	
Espirometría alterada: n (%)	1 (11,1)
Obstrucción mixta leve: n (%)	1 (66,7)
Sugestiva de restricción: n (%)	0 (0)
Pletismografía	
Pletismografía alterada: n (%)	2 (22,2)
Restricción: n (%)	0 (0)
Hiperinsuflación: n (%)	0 (0)
Atrapamiento: n (%)	1 (50)
Hiperinsuflación y atrapamiento: n (%)	1 (50)
Difusión	
Alteración difusión: n (%)	1 (11,1)
Leve: n (%)	1 (100)
Moderada: n (%)	0 (0)
6MWT	
6MWT alterado: n (%)	1 (11,1)
Disnea al final del test: n (%)	1 (100)
Escala Borg leve: n (%)	0 (0)
Escala Borg moderada: n (%)	1 (100)
Valores de la espirometría	
FEV1/FVC %: mediana (RI)	84 (77-86,5)
FEV1 ml: mediana (RI)	3180 (2165-3605)
FEV1 %: mediana (RI)	105 (100-111,5)
FVC ml: mediana (RI)	3720 (2740-4210)
FVC %: mediana (RI)	106 (97-116,5)
Valores del test BD	
FEV1/FVC %: mediana (RI)	83,5 (75-88,2)
FEV1 ml: mediana (RI)	3265 (2157-3767)
FEV1 %: mediana (RI)	110 (102,7-112,7)
FVC ml: mediana (RI)	3865 (2825-4292,5)
FVC %: mediana (RI)	111 (98,2-116,7)
Valores de la pletismografía	
VR/TLC %: mediana (RI)	100 (66-108)

TLC ml: mediana (RI)	5360 (4635-6100)
TLC %: mediana (RI)	96 (91,5-110,5)
VR ml: mediana (RI)	1790 (1015-2155)
VR %: mediana (RI)	93 (69,5-121,5)
Valor de la difusión	
DLCO %: mediana (RI)	83 (82-89,5)
Valores del 6MWT	
Recorrido (metros): mediana (RI)	495 (457,5-584)
Puntos caída en la SpO2: mediana (RI)	2 (1-2)
SpO2 inicial: mediana (RI)	98 (96,5-98)
SpO2 final: mediana (RI)	96 (95-97)

PFR: pruebas de función respiratoria, NP: nódulo pulmonar, RI: rango intercuartílico, LAM: linfangioleiomiomatosis, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, CET: complejo esclerosis tuberosa, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, FEV1/FVC: cociente entre la fracción exhalada en el primer segundo y capacidad vital forzada, ml: mililitro, BD: broncodilatador, VR/TLC: cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total, DLCO: difusión, SpO2: saturación de oxígeno.

Tabla 39: Clínica respiratoria en pacientes con LAM sólo.

<i>Clínica respiratoria</i>	<i>Muestra con LAM sólo 3 pacientes</i>
Disnea MRC1: n (%)	2 (66,7)
Neumotórax: n (%)	1 (33,3)
Insuficiencia respiratoria: n (%)	1 (33,3)
Dolor torácico: n (%)	1 (33,3)
Tos crónica: n (%)	0 (0)
Sibilancias: n (%)	0 (0)
Hemoptisis: n (%)	0 (0)

LAM: linfangioleiomiomatosis, MRC: medical research council.

Tabla 40: Pruebas de función respiratoria en pacientes con LAM sólo.

Variable	Muestra con LAM sólo 3 pacientes
Mujeres: n (%)	3 (100)
Edad actual en años: mediana (RI)	40 (23-40)
Pulmón clasificación	
LAM sólo: n (%)	3 (100)
HMNM sólo: n (%)	0 (0)
LAM-HMNM: n (%)	0 (0)
CET sólo: n (%)	0 (0)
Pacientes con PFR normales	2 (66,7)
Espirometría actual	
Espirometría alterada: n (%)	1 (33,3)
Obstrucción mixta leve: n (%)	1 (100)
Sugestiva de restricción: n (%)	0 (0)
Mixta: n (%)	0 (0)
Pletismografía	
Pletismografía alterada: n (%)	1 (33,3)
Restricción: n (%)	0 (0)
Hiperinsuflación: n (%)	0 (0)
Atrapamiento: n (%)	0 (0)
Hiperinsuflación y atrapamiento: n (%)	1 (100)
Difusión	
Alteración difusión: n (%)	1 (33,3)
Leve: n (%)	1 (100)
Moderada: n (%)	0 (0)
6MWT	
6MWT alterado: n (%)	1 (33,3)
Disnea al final del test: n (%)	1 (100)
Escala Borg leve: n (%)	0 (0)
Escala Borg moderada: n (%)	1 (100)
Valores de la espirometría	
FEV1/FVC %: mediana (RI)	81 (65-81)
FEV1 ml: mediana (RI)	3180 (1610-3180)
FEV1 %: mediana (RI)	107 (56-107)
FVC ml: mediana (RI)	3930 (2490-3930)
FVC %: mediana (RI)	116 (75-116)
Valores del test BD	
FEV1/FVC %: mediana (RI)	75,5 (67-75,5)
FEV1 ml: mediana (RI)	2690 (1860-2690)
FEV1 %: mediana (RI)	88,5 (65-88,5)
FVC ml: mediana (RI)	3500 (2790-3500)
FVC %: mediana (RI)	100,5 (84-100,5)
Valores de la pletismografía	

VR/TLC %: mediana (RI)	103 (74-103)
TLC ml: mediana (RI)	5360 (4390-5360)
TLC %: mediana (RI)	109 (85-109)
VR ml: mediana (RI)	2120 (1090-2120)
VR %: mediana (RI)	120 (82-120)
Valor de la difusión	
DLCO %: mediana (RI)	82 (64-82)
Valores del 6MWT	
Recorrido (metros): mediana (RI)	495 (420-495)
Puntos caída en la SpO2: mediana (RI)	2 (2-2)
SpO2 inicial: mediana (RI)	98 (97-98)
SpO2 final: mediana (RI)	96 (81-96)
Escala de Borg: mediana (RI)	0 (0-3)

LAM: linfangioleiomiomatosis, RI: rango intercuartílico, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, CET: complejo esclerosis tuberosa, PFR: pruebas de función respiratoria, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, FEV1/FVC: cociente entre fracción exhalada en el primer segundo y capacidad vital forzada, ml: mililitro, BD: broncodilatador, DLCO: difusión, VR/TLC: cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total, SpO2: saturación de oxígeno.

Tabla 41: Manifestaciones extrapulmonares en pacientes con LAM sólo.

<i>Manifestación extrapulmonar</i>	<i>Muestra con LAM sólo 3 pacientes</i>
Afectación renal: n (%)	3 (100)
AML: n (%)	3 (100)
Quistes: n (%)	0 (0)
Afectación neurológica: n (%)	3 (100)
Epilepsia: n (%)	1 (33,3)
Túberes: n (%)	3 (100)
SEN: n (%)	3 (100)
SEGA: n (%)	0 (0)
Afectación cutánea: n (%)	2 (66,7)
Angiofibromas faciales: n (%)	2 (66,7)
Máculas hipocrómicas: n (%)	1 (33,3)
Tumores de Koenen: n (%)	2 (66,7)
Placas de shagreen: n (%)	0 (0)
Lesiones en confeti: n (%)	0 (0)
Fibromas orales: n (%)	0 (0)
Afectación cardíaca: n (%)	0 (0)
Afectación ósea: n (%)	2 (66,7)
Afectación hepática: n (%)	1 (33,3)
Afectación ocular: n (%)	0 (0)

LAM: linfangioleiomiomatosis, AML: angiomiolipomas, SEN: nódulos subependimarios, SEGA: astrocitoma subependimario gigante.

Tabla 42: Clínica respiratoria en pacientes con HMNM sólo.

<i>Clínica respiratoria</i>	<i>Muestra con HMNM sólo 8 pacientes</i>
Disnea MRC1: n (%)	2 (25)
Neumotórax: n (%)	0
Insuficiencia respiratoria: n (%)	0
Dolor torácico: n (%)	0
Tos crónica: n (%)	0
Sibilancias: n (%)	0
Hemoptisis: n (%)	0

HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, MRC: medical research council.

Tabla 43: Pruebas de función pulmonar en pacientes con HMNM sólo.

Variable	Muestra con HMNM sólo 8 pacientes
Mujeres: n (%)	8 (100)
Edad actual en años: mediana (RI)	42,5 (26,5 – 52,5)
Pulmón clasificación	
LAM sólo: n (%)	0 (0)
HMNM sólo: n (%)	8 (100)
LAM-HMNM: n (%)	0 (0)
CET sólo: n (%)	0 (0)
Pacientes con PFR normales: n (%)	4 (50)
Espirometría	
Espirometría alterada: n (%)	1 (12,5)
Obstrucción: n (%)	1 (100)
Leve: n (%)	1(100)
Sugestiva de restricción: n (%)	0 (0)
Mixta: n (%)	0 (0)
Pletismografía	
Pletismografía alterada: n (%)	3 (37,5)
Restricción: n (%)	0 (0)
Hiperinsuflación: n (%)	1 (33,3)
Atrapamiento: n (%)	2 (66,7)
Hiperinsuflación y atrapamiento: n (%)	1 (33,3)
Difusión	
Alteración difusión: n (%)	1 (12,5)
Leve: n (%)	1 (100)
Moderada	0 (0)
6MWT	
6MWT alterado: n (%)	0 (0)
Disnea al final del test	0 (0)
Valores de la espirometría	
FEV1/FVC %: mediana (RI)	80,5 (78,2-83,5)
FEV1 ml: mediana (RI)	3410 (3100-4312,5)
FEV1 %: mediana (RI)	101 (88,7-113)
FVC ml: mediana (RI)	4630 (3855-5347,5)
FVC %: mediana (RI)	103 (97,7-115,7)
Valores del test BD	
FEV1/FVC %: mediana (RI)	84,5 (80,5-86,5)
FEV1 ml: mediana (RI)	3595 (3127,5-4420)
FEV1 %: mediana (RI)	104,5 (94,5-116)
FVC ml: mediana (RI)	4645 (3812,5-5375)
FVC %: mediana (RI)	103 (97,5-115,5)
Valores de la pletismografía	
VR/TLC %: mediana (RI)	99 (93-115,2)

TLC ml: mediana (RI)	6220 (5287,5-7867,5)
TLC %: mediana (RI)	99,5 (87,5-114,5)
VR ml: mediana (RI)	1865 (1550-2210)
VR %: mediana (RI)	109,5 (89,2-119,5)
Valor de la difusión	
DLCO %: mediana (RI)	93 (84-114,5)
Valores del 6MWT	
Recorrido (metros): mediana (RI)	565 (526,7-586)
Puntos caída en la SpO2: mediana (RI)	1,5 (0-2)
SpO2 inicial: mediana (RI)	97 (96,2-98,7)
SpO2 final: mediana (RI)	96,5 (95-97)
Escala de Borg: mediana (RI)	1 (1-1)

HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, RI: rango intercuartílico, LAM: linfangioleiomiomatosis, CET: complejo esclerosis tuberosa, PFR: pruebas de función respiratoria, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, FEV1/FVC: cociente entre fracción exhalada en el primer segundo y capacidad vital forzada, ml: mililitro, BD: broncodilatador, DLCO: difusión, VR/TLC: cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total, SpO2: saturación de oxígeno.

Tabla 44: Manifestaciones extrapulmonares en pacientes con HMNM sólo.

<i>Manifestación extrapulmonar</i>	<i>Muestra con HMNM sólo 8 pacientes</i>
Afectación renal: n (%)	3 (37,5)
AML: n (%)	1 (12,5)
Quistes: n (%)	2 (25)
Afectación neurológica: n (%)	7 (87,5)
Epilepsia: n (%)	7 (87,5)
Túberes: n (%)	6 (75)
SEN: n (%)	3 (37,5)
SEGA: n (%)	1 (12,5)
Afectación cutánea: n (%)	8 (100)
Angiofibromas faciales: n (%)	6 (75)
Máculas hipocrómicas: n (%)	5 (62,5)
Tumores de Koenen: n (%)	5 (62,5)
Placas de shagreen: n (%)	2 (25)
Lesiones en confeti: n (%)	1 (12,5)
Fibromas orales: n (%)	2 (25)
Afectación cardíaca: n (%)	2 (25)
Afectación ósea: n (%)	5 (62,5)
Afectación hepática: n (%)	0 (0)
Afectación ocular: n (%)	1 (12,5)

HMNM sólo: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, AML: angiomiolipomas, SEN: nódulos subependimarios, SEGA: astrocitoma subependimario gigante.

Tabla 45: Clínica respiratoria en pacientes con LAM-HMNM.

<i>Clínica respiratoria</i>	<i>Muestra con LAM-HMNM 5 pacientes</i>
Disnea MRC1: n (%)	2 (40)
Neumotórax: n (%)	1 (20)
Insuficiencia respiratoria: n (%)	1 (20)
Dolor torácico: n (%)	1 (20)
Tos crónica: n (%)	1 (20)
Sibilancias: n (%)	0 (0)
Hemoptisis: n (%)	0 (0)

LAM-HMNM: linfangioleiomiomatosis junto con hiperplasia

micronodular neumocitaria multifocal, MRC: medical research council.

Tabla 46: Características radiológicas en pacientes con LAM-HMNM.

<i>Variable</i>	<i>Muestra con LAM-HMNM 5 pacientes</i>
Edad en años: mediana (RI)	42 (26,5-45)
Sexo mujer: n (%)	5 (100)
Nº quistes: mediana (RI)	20 (10-40)
Pacientes con Nº quistes 2-3: n (%)	0 (0)
Pacientes con Nº quistes 4-10: n (%)	1 (20%)
Pacientes con Nº quistes 11-29: n (%)	2 (40%)
Pacientes con Nº quistes ≥ 30 : n (%)	2 (40%)
Nº de NP: mediana (RI)	15 (10-40)
Pacientes con Nº NP 2-3: n (%)	0 (0)
Pacientes con Nº NP 4-10: n (%)	2 (40)
Pacientes con Nº NP 11-29: n (%)	1 (20)
Pacientes con Nº NP ≥ 30 : n (%)	2 (40)
Pacientes con densidad en NP sólida: n (%)	3 (60)
Pacientes con densidad en NP GGO: n (%)	1 (20)
Pacientes con densidad en NP mixta: n (%)	1 (20)

LAM: linfangioleiomiomatosis, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, RI: rango intercuartílico, Nº: número, NP: nódulo pulmonar, GGO: ground glass opacity.

Tabla 47: Pruebas de función pulmonar en pacientes con LAM-HMNM.

Variable	Muestra con LAM-HMNM 5 pacientes
Mujeres: n (%)	5 (100)
Edad actual en años: mediana (RI)	42 (26,5 – 45)
Pulmón clasificación	
LAM sólo: n (%)	0 (0)
HMNM sólo: n (%)	0 (0)
LAM-HMNM: n (%)	5 (100)
CET sólo: n (%)	0 (0)
Pacientes con PFR normales: n (%)	1 (20)
Espirometría	
Espirometría alterada: n (%)	2 (40)
Obstrucción: n (%)	1 (50)
Leve: n (%)	1 (100)
Sugestiva de restricción: n (%)	1 (50)
Mixta: n (%)	0 (0)
Pletismografía	
Pletismografía alterada: n (%)	3 (60)
Restricción: n (%)	0 (0)
Hiperinsuflación : n (%)	1 (33,3)
Atrapamiento: n (%)	2 (66,7)
Hiperinsuflación y atrapamiento: n (%)	0 (0)
Difusión	
Alteración difusión: n (%)	4 (80)
Leve: n (%)	3 (75)
Moderada: n (%)	1 (25)
6MWT	
6MWT alterado: n (%)	0 (0)
Disnea al final del test: n (%)	2 (40)
Escala Borg leve: n (%)	1 (50)
Escala Borg moderada: n (%)	1 (50)
Valores de la espirometría	
FEV1/FVC %: mediana (RI)	78 (72-89)
FEV1 ml: mediana (RI)	2440 (1775-2895)
FEV1 %: mediana (RI)	98 (78-99)
FVC ml: mediana (RI)	3110 (2255-3600)
FVC %: mediana (RI)	104 (85-108)
Valores del test BD	
FEV1/FVC %: mediana (RI)	84 (71,5-90,5)
FEV1 ml: mediana (RI)	2390 (1855-3045)
FEV1 %: mediana (RI)	97 (82-104)
FVC ml: mediana (RI)	3190 (2330-3555)

FVC %: mediana (RI)	103 (88-109)
Valores de la pletismografía	
VR/TLC %: mediana (RI)	114 (87,5-120,5)
TLC ml: mediana (RI)	4800 (3995-5265)
TLC %: mediana (RI)	101 (89-109)
VR ml: mediana (RI)	1390 (1190-2320)
VR %: mediana (RI)	99 (87,5-127,5)
Valores de la difusión	
DLCO %: mediana (RI)	72 (59,5-85,5)
Valores del 6MWT	
Recorrido (metros): mediana (RI)	472 (433-521)
Puntos caída en la SpO2: mediana (RI)	3 (1-4)
SpO2 inicial: mediana (RI)	96 (94,5-97)
SpO2 final: mediana (RI)	93 (90,5-96,5)
Escala de Borg: mediana (RI)	2 (1-2)

LAM: linfangioleiomiomatosis, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, RI: rango intercuartílico, CET: complejo esclerosis tuberosa, PFR: pruebas de función respiratoria, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, FEV1/FVC: cociente entre fracción exhalada en el primer segundo y capacidad vital forzada, ml: mililitro, BD: broncodilatador, DLCO: difusión, VR/TLC: cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total, SpO2: saturación de oxígeno.

Tabla 48: Manifestaciones extrapulmonares en pacientes con LAM-HMNM.

<i>Manifestación extrapulmonar</i>	<i>Muestra con LAM-HMNM 5 pacientes</i>
Afectación renal: n (%)	5 (100)
AML: n (%)	4 (80)
Quistes: n (%)	1 (20)
Afectación neurológica: n (%)	5 (100)
Epilepsia: n (%)	1 (20)
Túberes: n (%)	3 (60)
SEN: n (%)	2 (40)
SEGA: n (%)	1 (20)
Afectación cutánea: n (%)	5 (100)
Angiofibromas faciales: n (%)	5 (100)
Máculas hipocrómicas: n (%)	1 (20)
Tumores de Koenen: n (%)	3 (60)
Placas de shagreen: n (%)	0 (0)
Lesiones en confeti: n (%)	1 (20)
Fibromas orales: n (%)	0 (0)
Afectación cardíaca: n (%)	0 (0)
Afectación ósea: n (%)	3 (60)
Afectación hepática: n (%)	1 (20)
Afectación ocular: n (%)	0 (0)

LAM-HMNM: linfangioleiomiomatosis junto con hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, AML: angiomiolipomas, SEN: nódulos subependimarios, SEGA: astrocitoma subependimario gigante.

Tabla 49: Clínica respiratoria en pacientes con CET sólo.

<i>Clínica respiratoria</i>	<i>Muestra con CET sólo 6 pacientes</i>
Disnea MRC1: n (%)	2 (33,3)
Neumotórax: n (%)	0 (0)
Insuficiencia respiratoria: n (%)	0 (0)
Dolor torácico: n (%)	0 (0)
Tos crónica: n (%)	0 (0)
Sibilancias: n (%)	0 (0)
Hemoptisis: n (%)	0 (0)

CET: complejo esclerosis tuberosa, MRC: medical research council.

Tabla 50: Pruebas de función pulmonar en pacientes con CET sólo.

Variable	Muestra con CET sólo 6 pacientes
Mujeres: n (%)	4 (66,7)
Edad actual en años: mediana (RI)	43 (33,2 – 69,2)
Pulmón clasificación	
LAM sólo: n (%)	0 (0)
HMNM sólo: n (%)	0 (0)
LAM-HMNM: n (%)	0 (0)
CET sólo: n (%)	6 (100)
Pacientes con PFR normales	5 (83,3)
Espirometría	
Espirometría alterada: n (%)	0 (0)
Pletismografía	
Pletismografía alterada: n (%)	1 (16,7)
Restricción: n (%)	0 (0)
Hiperinsuflación: n (%)	0 (0)
Atrapamiento: n (%)	1 (100)
Hiperinsuflación y atrapamiento: n (%)	0 (0)
Difusión	
Alteración difusión: n (%)	0 (0)
6MWT	
6MWT alterado: n (%)	0 (0)
Valores de la espirometría	
FEV1/FVC %: mediana (RI)	85,5 (81,2-87,7)
FEV1 ml: mediana (RI)	3085 (2177-3937,5)
FEV1 %: mediana (RI)	104 (100,5-114,2)
FVC ml: mediana (RI)	3580 (2835-4460)
FVC %: mediana (RI)	104,5 (99,5-116,7)
Valores del test BD	
FEV1/FVC %: mediana (RI)	84,5 (79-89)
FEV1 ml: mediana (RI)	3265 (2192,5-4055)
FEV1 %: mediana (RI)	110 (106,5-114,5)
FVC ml: mediana (RI)	3865 (2817-4680)
FVC %: mediana (RI)	111 (104,7-119)
Valores de la pletismografía	
VR/TLC %: mediana (RI)	99,5 (56,2-104)
TLC ml: mediana (RI)	5470 (4720-6335)
TLC %: mediana (RI)	95 (92,7-109,7)
VR ml: mediana (RI)	1720 (907,5-2237,5)
VR %: mediana (RI)	92,5 (55-119,2)
Valores de la difusión	
DLCO %: mediana (RI)	85 (82-93,2)
Valores del 6MWT	

Recorrido en metros: mediana (RI)	485 (458,7-583,2)
Puntos caída en la SpO2: mediana (RI)	1,5 (0,7-2)
SpO2 inicial: mediana (RI)	97,5 (95,5-98)
SpO2 final: mediana (RI)	96 (95,5-97)

CET: complejo esclerosis tuberosa, RI: rango intercuartílico, LAM: linfangioleiomiomatosis, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, PFR: pruebas de función respiratoria, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, FEV1/FVC: cociente entre fracción exhalada en el primer segundo y capacidad vital forzada, ml: mililitro, BD: broncodilatador, DLCO: difusión, VR/TLC: cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total, SpO2: saturación de oxígeno.

Tabla 51: Manifestaciones extrapulmonares en pacientes con CET sólo.

<i>Manifestación extrapulmonar</i>	<i>Muestra con CET sólo 6 pacientes</i>
Afectación renal: n (%)	5 (83,3)
AML: n (%)	2 (33,3)
Quistes: n (%)	3 (50)
Afectación neurológica: n (%)	6 (100)
Epilepsia: n (%)	2 (33,3)
Túberes: n (%)	5 (83,3)
SEN: n (%)	3 (50)
SEGA: n (%)	1 (16,7)
Afectación cutánea: n (%)	6 (100)
Angiofibromas faciales: n (%)	3 (50)
Máculas hipocrómicas: n (%)	4 (66,7)
Tumores de Koenen: n (%)	3 (50)
Placas de shagreen: n (%)	0 (0)
Lesiones en confeti: n (%)	2 (33,3)
Fibromas orales: n (%)	0 (0)
Afectación cardíaca: n (%)	2 (33,3)
Afectación ósea: n (%)	4 (66,7)
Afectación hepática: n (%)	2 (33,3)
Afectación ocular: n (%)	2 (33,3)

CET: complejo esclerosis tuberosa, AML: angiomiolipomas, SEN: nódulos subependimarios, SEGA: astrocitoma subependimario gigante.

Tabla 52: Comparación de las características demográficas y de la clínica respiratoria entre pacientes con quistes vs sin quistes.

Variable	Muestra con quistes 8 pacientes	Muestra sin quistes 14 pacientes	p
Edad en años: mediana (RI)	41 (26-47)	43 (28-55)	0,57
Sexo			
Varones: n (%)	0 (0)	8 (57,1)	0,01
Mujeres: n (%)	8 (100)	6 (42,9)	
Motivo sospecha CET			
Familiares afectos: n (%)	1 (12,5)	3 (21,4)	0,57
Clínica neurológica: n (%)	4 (50)	8 (57,1)	
Clínica cutánea: n (%)	2 (25)	2 (14,3)	
Neumotórax: n (%)	1 (12,5)	0 (0)	
Clínica cardíaca: n (%)	0 (0)	1 (7,1)	
Método diagnóstico			
Genético: n (%)	0 (0)	2 (14,3)	0,51
Clínico: n (%)	8 (100)	12 (85,7)	
Estudio genético	5 (62,5)	10 (71,4)	
TSC1: n (%)	1 (25)	4 (36,4)	0,79
TSC2: n (%)	2 (50)	5 (45,5)	
NMI: n (%)	1 (25)	1 (9,1)	
Maternidad/Paternidad: n (%)	3 (37,5)	7 (50)	0,67
Tabaquismo			
Fumador activo: n (%)	4 (50)	1 (7,1)	0,045
Ex fumador: n (%)	0 (0)	3 (21,4)	
Nunca: n (%)	4 (50)	10 (71,4)	
IMC > 25 kg/m ² : n (%)	5 (62,5)	10 (71,4)	1
IMC > 30 kg/m ² : n (%)	3 (37,5)	6 (42,9)	1
SAHS: n (%)	1 (12,5)	1 (7,1)	1
Antecedente neoplásico: n (%)	0 (0)	2 (14,3)	0,51
SpO2 %: mediana (RI)	98 (97-98)	97 (96-98)	0,26
Clínica respiratoria: n (%)	4 (50)	4 (28,6)	0,38
Neumotórax: n (%)	2 (25)	0 (0)	0,12
Disnea MRC1: n (%)	4 (50)	4 (28,6)	0,38
IR: n (%)	1 (12,5)	0 (0)	0,36
Dolor torácico: n (%)	2 (25)	0 (0)	0,12
Tos: n (%)	1 (12,5)	0 (0)	0,36
Sibilancias: n (%)	0 (0)	0 (0)	1
Hemoptisis: n (%)	0 (0)	0 (0)	1

RI: rango intercuartílico, CET: complejo esclerosis tuberosa, TSC: tuberous sclerosis complex gen, NMI: no mutación identificable, IMC: índice de masa corporal, SAHS: síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño, SpO2: saturación de oxígeno, MRC: medical research council, IR: insuficiencia respiratoria.

Tabla 53: Comparación de las variables radiológicas entre pacientes con quistes vs sin quistes.

<i>Variable</i>	<i>Muestra con quistes 8 pacientes</i>	<i>Muestra sin quistes 14 pacientes</i>	<i>p</i>
Alteraciones en TC: n (%)	8 (100)	8 (57,1)	0,05
LAM sólo: n (%)	3 (37,5)	0 (0)	0,03
HMNM sólo: n (%)	0 (0)	8 (57,1)	0,01
LAM-HMNM: n (%)	5 (62,5)	0 (0)	0,002
CET sólo: n (%)	0 (0)	6 (42,9)	0,05
Pacientes con NP: n (%)	5 (62,5)	8 (57,1)	1
Nº quistes: mediana (RI)	25 (14-50)	0 (0-0)	
Nº NP: mediana (RI)	15 (10-40)	10 (1-25)	0,09
Pacientes con NP sólido: n (%)	3 (60)	4 (50)	0,78
Pacientes con NP en GGO: n (%)	1 (20)	1 (12,5)	
Pacientes con NP mixto: n (%)	1 (20)	3 (37,5)	

TC: tomografía computarizada, LAM: linfangioleiomiomatosis, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, CET: complejo esclerosis tuberosa, NP: nódulo pulmonar, Nº: número, RI: rango intercuartílico, GGO: ground glass opacity.

Tabla 54: Comparación de las pruebas de función respiratoria entre pacientes con quistes vs sin quistes.

<i>Variable</i>	<i>Muestra con quistes 8 pacientes</i>	<i>Muestra sin quistes 14 pacientes</i>	<i>p</i>
Pacientes con PFR normales: n (%)	3 (37,5)	9 (64,2)	0,37
Espirometría			
Espirometría alterada: n (%)	3 (37,5)	1 (7,1)	0,11
Obstructiva: n (%)	1 (33,3)	1 (100)	0,51
Leve: n (%)	1 (100)	1 (100)	1
Sugestiva de restricción: n (%)	1 (33,3)	0 (0)	
Mixta: n (%)	1 (33,3)	0 (0)	
Pletismografía			
Pletismografía alterada: n (%)	4 (50)	4 (28,6)	0,38
Restricción: n (%)	0 (0)	1 (25)	0,53
Hiperinsuflación: n (%)	1 (25)	1 (25)	
Atrapamiento: n (%)	2 (50)	2 (50)	
A e H: n (%)	1 (25)	0 (0)	
Difusión			
Difusión alterada: n (%)	5 (62,5)	1 (7,1)	0,01
Leve: n (%)	4 (80)	1 (100)	1
6MWT			
6MWT alterado: n (%)	1 (12,5)	0 (0)	0,36
Disnea al final: n (%)	3 (37,5)	1 (7,1)	0,11
Escala Borg leve: n (%)	1 (33,3)	1 (100)	1
Valores de la espirometría			
FEV1/FVC %: mediana (RI)	80 (69-83)	83 (79-86)	0,18
FEV1 ml: mediana (RI)	2550 (1713-3168)	3265 (2948-4258)	0,02
FEV1 %: mediana (RI)	99 (77-105)	104 (95-113)	0,09
FVC ml: mediana (RI)	3260 (2493-3895)	4145 (3425-4948)	0,02
FVC %: mediana (RI)	106 (82-114)	103 (99-114)	0,86
Valores del test BD			
FEV1/FVC %: mediana (RI)	84 (68-87)	85 (81-88)	0,48
FEV1 ml: mediana (RI)	2390 (1860-3410)	3410 (3018-4380)	0,02
FEV1 %: mediana (RI)	97 (80-107)	108 (100-114)	0,03
FVC ml: mediana (RI)	3190 (2520-3900)	4210 (3560-5045)	0,02
FVC %: mediana (RI)	103 (84-111)	109 (101-116)	0,36
Valores de la pletismografía			
VR/TLC %: mediana (RI)	109 (85-122)	100 (84-111)	0,29
TLC ml: mediana (RI)	4965 (4415-5390)	5830 (5143-6645)	0,02
TLC %: mediana (RI)	104 (88-111)	97 (89-110)	0,76
VR ml: mediana (RI)	1755 (1145-2225)	1785 (1345-2185)	0,97
VR %: mediana (RI)	110 (85-128)	105 (78-119)	0,40
Valor de la difusión			

DLCO %: mediana (RI)	73 (66-83)	88 (83-100)	0,008
Valores del 6MWT			
Recorrido en m: mediana (RI)	484 (431-531)	549 (480-582)	0,95
Puntos caída SpO2: mediana (RI)	2,5 (2-4)	1,5 (0-2)	0,05
SpO2 inicial: mediana (RI)	97 (96-98)	97 (96-98)	0,44
SpO2 final: mediana (RI)	95 (90-97)	96 (95-97)	0,14

PFR: pruebas de función respiratoria, A e H: atrapamiento e hiperinsuflación, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, FEV1/FVC: cociente entre fracción exhalada en el primer segundo y capacidad vital forzada, RI: rango intercuartílico, ml: mililitro, BD: broncodilatador, VR/TLC: cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total, DLCO: difusión, m: metro, SpO2: saturación de oxígeno.

Tabla 55: Comparación de las manifestaciones extrapulmonares entre pacientes con quistes vs sin quistes.

Variable	Muestra con quistes 8 pacientes	Muestra sin quistes 14 pacientes	p
Afectación sistémica: n (%)	8 (100)	14 (100)	1
Renal: n (%)	8 (100)	8 (57,1)	0,05
SNC: n (%)	8 (100)	13 (92,9)	1
Cutánea: n (%)	7 (87,5)	14 (100)	0,36
Cardíaca: n (%)	0 (0)	4 (28,6)	0,25
Ósea: n (%)	5 (62,5)	9 (64,3)	1
Hepática: n (%)	2 (25)	2 (14,3)	0,60
Ocular: n (%)	0 (0)	3 (21,4)	0,27

SNC: sistema nervioso central.

Tabla 56: Comparación de las características demográficas y de la clínica respiratoria en pacientes con NP vs sin NP.

<i>Variable</i>	<i>Muestra con NP 13 pacientes</i>	<i>Muestra sin NP 9 pacientes</i>	<i>p</i>
Edad en años: mediana (RI)	42 (27 – 51)	40 (30,5 – 57,5)	0,85
Sexo			
Varones: n (%)	6 (46,2)	2 (22,2)	0,38
Mujeres: n (%)	7 (53,8)	7 (77,8)	
Motivo sospecha CET			
Familiares afectos: n (%)	2 (15,4)	2 (22,2)	0,09
Clínica neurológica: n (%)	10 (76,9)	2 (22,2)	
Clínica cutánea: n (%)	1 (7,7)	3 (33,3)	
Neumotórax: n (%)	0 (0)	1 (11,1)	
Clínica cardíaca: n (%)	0 (0)	1 (11,1)	
Método diagnóstico			
Genético: n (%)	0 (0)	2 (22,2)	0,15
Clínico: n (%)	13 (100)	7 (77,8)	
Estudio genético: n (%)	7 (53,8)	7 (77,8)	
TSC1: n (%)	4 (57,1)	1 (14,2)	0,17
TSC2: n (%)	3 (42,9)	4 (57,1)	
NMI: n (%)	0 (0)	2 (28,6)	
Maternidad/Paternidad: n (%)	5 (38,5)	5 (55,6)	0,66
Fumador: n (%)			
Fumador activo: n (%)	4 (30,8)	0 (0)	0,15
Ex fumador: n (%)	2 (15,4)	1 (11,1)	
Nunca: n (%)	7 (53,8)	8 (88,9)	
IMC > 25 kg/m ² : n (%)	10 (76,9)	5 (55,6)	0,37
IMC > 30 kg/m ² : n (%)	4 (30,8)	5 (55,6)	0,38
SAHS: n (%)	2 (15,4)	0 (0)	0,49
Antecedente neoplásico: n (%)	1 (7,7)	1 (11,1)	1
SpO2 %: mediana (RI)	97 (96,5-98)	97 (96,5-98)	0,79
Clínica respiratoria: n (%)	4 (30,8)	4 (44,4)	0,66
Neumotórax: n (%)	1 (7,7)	1 (11,1)	1
Disnea MRC1: n (%)	4 (30,8)	4 (44,4)	0,66
IR: n (%)	1 (7,7)	0 (0)	1
Dolor torácico: n (%)	1 (7,7)	1 (11,1)	1
Tos: n (%)	1 (7,7)	0 (0)	1
Sibilancias: n (%)	0 (0)	0 (0)	1
Hemoptisis: n (%)	0 (0)	0 (0)	1

NP: nódulo pulmonar, RI: rango intercuartílico, CET: complejo esclerosis tuberosa, TSC: tuberous sclerosis complex gen, NMI: no mutación identificable, IMC: índice de masa corporal, SAHS: síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño, SpO2: saturación de oxígeno, MRC: medical research council, IR: insuficiencia respiratoria.

Tabla 57: Comparación de las variables radiológicas entre pacientes con NP vs sin NP.

<i>Variable</i>	<i>Muestra con NP 13 pacientes</i>	<i>Muestra sin NP 9 pacientes</i>	<i>p</i>
Alteraciones en TC: n (%)	13 (100)	3 (33,3)	0,001
LAM sólo: n (%)	0 (0)	3 (33,3)	0,05
HMNM sólo: n (%)	8 (61,5)	0 (0)	0,006
LAM-HMNM: n (%)	5 (38,5)	0 (0)	0,05
CET sólo: n (%)	0 (0)	6 (66,7)	0,001
Pacientes con quistes: n (%)	5 (38,5)	3 (33,3)	1
Nº quistes: mediana (RI)	20 (10-40)	50 (15-50)	0,39
Nº NP: mediana (RI)	10 (10-30)	0 (0)	0,004
Pacientes con NP: n (%)	13 (100)	0 (0)	<0,001
Pacientes con NP sólido: n (%)	7 (53,8)	0 (0)	
Pacientes con NP GGO: n (%)	2 (15,4)	0 (0)	
Pacientes con NP mixto: n (%)	4 (30,8)	0 (0)	

NP: nódulo pulmonar, TC: tomografía computarizada, LAM: linfangioleiomiomatosis, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, CET: complejo esclerosis tuberosa, Nº: número, RI: rango intercuartílico, GGO: ground glass opacity.

Tabla 58: Comparación de las pruebas de función pulmonar entre pacientes con NP vs sin NP.

<i>Variable</i>	<i>Muestra con NP 13 pacientes</i>	<i>Muestra sin NP 9 pacientes</i>	<i>p</i>
Pacientes con PFR normales: n (%)	5 (38,5)	7 (77,8)	0,09
Espirometría			
Espirometría alterada: n (%)	3 (23,1)	1 (11,1)	0,61
Obstructiva	2 (66,7)	0 (0)	0,13
Leve: n (%): n (%)	2 (100)	0 (0)	1
Sugestiva de restricción: n (%)	1 (33,3)	0 (0)	
Mixta: n (%)	0 (0)	1 (100)	
Pletismografía			
Pletismografía alterada: n (%)	6 (46,2)	2 (22,2)	0,38
Restricción: n (%)	1 (16,6)	0 (0)	0,35
Hiperinsuflación: n (%)	2 (33,3)	0 (0)	
Atrapamiento: n (%)	3 (50)	1 (50)	
A e H: n (%)	0 (0)	1 (50)	
Difusión			
Alteración de la difusión: n (%)	5 (38,5)	1 (11,1)	0,33
Leve: n (%)	4 (80)	1 (100)	1
Moderada: n (%)	1 (20)	0 (0)	
6MWT			
Alteración del 6MWT: n (%)	0 (0)	1 (11,1)	0,40
Disnea al final: n (%)	3 (23,1)	1 (11,1)	0,61
Escala de Borg leve	66,7% (2)	0 (0)	1
Escala de Borg moderada: n (%)	33,3% (1)	1 (100)	
Valores de la espirometría			
FEV1/FVC %: mediana (RI)	79 (78-83,5)	84 (77-86,5)	0,39
FEV1 ml: mediana (RI)	3130 (2550-3895)	3180 (2165-3605)	0,90
FEV1 %: mediana (RI)	98 (85-108)	105 (100-111,5)	0,18
FVC ml: mediana (RI)	3790 (3245-4825)	3720 (2740-4210)	0,55
FVC %: mediana (RI)	103 (98,5-110)	106 (97-116,5)	0,60
Valores del test BD			
FEV1/FVC %: mediana (RI)	84 (77,5-87)	83,5 (75-88,2)	0,86
FEV1 ml: mediana (RI)	3360 (2535-4075)	3265 (2157-3767)	0,97
FEV1 %: mediana (RI)	101 (90,5-110,5)	110 (102,7-112,7)	0,23
FVC ml: mediana (RI)	3900 (3200-4860)	3865 (2825-4292)	0,70
FVC %: mediana (RI)	103 (99-111)	111 (98,2-116,7)	0,30
Valores de la pletismografía			
VR/TLC %: mediana (RI)	100 (93-117)	100 (66-108)	0,60
TLC ml: mediana (RI)	5400 (4965-6660)	5360 (4635-6100)	0,60
TLC %: mediana (RI)	101 (88-109)	96 (91,5-110,5)	0,95
VR ml: mediana (RI)	1780 (1350-2255)	1790 (1015-2155)	0,79
VR %: mediana (RI)	107 (89,5-123,5)	93 (69,5-121,5)	0,60

Valor de la difusión			
DLCO %: mediana (RI)	87 (71-101)	83 (82-89,5)	0,60
Valores del 6MWT			
Recorrido en m: mediana (RI)	540 (478-580)	495 (457,5-584)	0,47
Puntos caída SpO2: mediana (RI)	2 (0-3,5)	2 (1-2)	1
SpO2 inicial	97 (96-97,5)	98 (96,5-98)	0,35
SpO2 final	96 (93-97)	96 (95-97)	0,74

NP: nódulo pulmonar, PFR: pruebas de función respiratoria, A e H: atrapamiento e hiperinsuflación, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, FEV1/FVC: cociente entre fracción exhalada en el primer segundo y capacidad vital forzada, RI: rango intercuartílico, ml: mililitro, BD: broncodilatador, VR/TLC: cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total, DLCO: difusión, m: metro, SpO2: saturación de oxígeno.

Tabla 59: Comparación de las manifestaciones extrapulmonares en pacientes con NP vs sin NP.

Variable	Muestra con NP 13 pacientes	Muestra sin NP 9 pacientes	p
Afectación sistémica: n (%)	13 (100)	9 (100)	1
Renal: n (%)	8 (61,5)	8 (88,9)	0,33
SNC: n (%)	12 (92,3)	9 (100)	1
Epilepsia: n (%)	8 (61,5)	3 (33,3)	0,39
Cutánea: n (%)	13 (100)	8 (88,9)	0,40
Cardíaca: n (%)	2 (15,4)	2 (22,2)	1
Ósea: n (%)	8 (61,5)	6 (66,7)	1
Hepática: n (%)	1 (7,7)	3 (33,3)	0,26
Ocular: n (%)	1 (7,7)	2 (22,2)	0,54

NP: nódulo pulmonar, SNC: sistema nervioso central.

Tabla 60: Comparación de las características demográficas y de la clínica respiratoria entre pacientes con afectación pulmonar vs sin afectación.

<i>Variable</i>	<i>Muestra con afectación pulmonar 16 pacientes</i>	<i>Muestra sin afectación pulmonar 6 pacientes</i>	<i>p</i>
Edad en años: mediana (RI)	41 (26,5-47,7)	43 (33,2-69,2)	0,44
Sexo			
Varones: n (%)	6 (37,5)	2 (33,3)	1
Mujeres: n (%)	10 (62,5)	4 (66,7)	
Motivo sospecha CET			0,12
Familiares afectos: n (%)	2 (12,5)	2 (33,3)	
Clínica neurológica: n (%)	11 (68,8)	1 (16,7)	
Clínica cutánea: n (%)	2 (12,5)	2 (33,3)	
Neumotórax: n (%)	1 (6,2)	0 (0)	
Clínica cardíaca: n (%)	0 (0)	1 (16,7)	
Método diagnóstico			0,06
Genético: n (%)	0 (0)	2 (33,3)	
Clínico: n (%)	16 (100)	4 (66,7)	
Estudio genético: n (%)			0,48
TSC1: n (%)	4 (44,4)	1 (16,7)	
TSC2: n (%)	4 (44,4)	3 (50)	
NMI: n (%)	1 (11,1)	1 (16,7)	
Maternidad/Paternidad: n (%)	6 (37,5)	4 (66,7)	0,34
Tabaquismo: n (%)			0,4
Fumador activo: n (%)	4 (25)	0 (0)	
IA paq-año	17 (4,7-29,5)	20 (20-20)	0,85
Ex fumador: n (%)	2 (12,5)	1 (16,7)	
Nunca: n (%)	10 (62,5)	5 (83,3)	
IMC > 25 kg/m ² : n (%)	11 (68,8)	4 (66,7)	1
IMC > 30 kg/m ² : n (%)	5 (31,2)	4 (66,7)	0,17
SAHS: n (%)	2 (12,5)	0 (0)	1
Antecedente neoplásico: n (%)	1 (6,2)	1 (16,7)	0,48
SpO2 basal %: mediana (RI)	97,5 (97-98)	97 (95,7-98)	0,49
Clínica respiratoria: n (%)	6 (37,5)	2 (33,3)	1
Neumotórax: n (%)	2 (12,5)	0 (0)	1
Disnea MRC1: n (%)	6 (37,5)	2 (33,3)	1
IR: n (%)	1 (6,2)	0 (0)	1
Dolor torácico: n (%)	2 (12,5)	0 (0)	1
Tos: n (%)	1 (6,2)	0 (0)	1
Sibilancias: n (%)	0 (0)	0 (0)	1
Hemoptisis: n (%)	0 (0)	0 (0)	1

RI: rango intercuartílico, CET: complejo esclerosis tuberosa, TSC: tuberous sclerosis complex gen, NMI: no mutación identificable, IMC: índice de masa corporal, SAHS: síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño, SpO2: saturación de oxígeno, MRC: medical research council, IR: insuficiencia respiratoria.

Tabla 61: Comparación de las variables radiológicas entre pacientes con afectación pulmonar vs sin afectación.

Variable	Muestra con afectación pulmonar 16 pacientes	Muestra sin afectación pulmonar 6 pacientes	p
Alteraciones en TC: n (%)	16 (100)	0 (0)	
LAM sólo: n (%)	3 (18,8)	0 (0)	0,53
HMNM sólo: n (%)	8 (50)	0 (0)	0,05
LAM-HMNM: n (%)	5 (31,2)	0 (0)	0,26
CET sólo: n (%)	0 (0)	6 (100)	
Pacientes con quistes: n (%)	8 (50)	0 (0)	0,05
Pacientes con NP: n (%)	13 (81,2)	0 (0)	0,001
Nº quistes: mediana (RI)	25 (14-50)	0 (0)	
Nº NP: mediana (RI)	10 (10-30)	0 (0)	

TC: tomografía computarizada, LAM: linfangioleiomiomatosis, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal, CET: complejo esclerosis tuberosa, NP: nódulo pulmonar, Nº: número, RI: rango intercuartílico.

Tabla 62: Comparación de las pruebas de función pulmonar entre pacientes con alteración pulmonar vs sin afectación.

<i>Variable</i>	<i>Muestra con afectación pulmonar 16 pacientes</i>	<i>Muestra sin afectación pulmonar 6 pacientes</i>	<i>p</i>
Pacientes PFR normales: n (%)	7 (43,7)	5 (83,3)	0,16
Espirometría			
Espirometría alterada: n (%)	4 (25)	0 (0)	0,54
Obstructiva: n (%)	2 (50)	0 (0)	
Leve: n (%)	1 (100)	0 (0)	
Sugestiva de restricción: n (%)	1 (25)	0 (0)	
Mixta: n (%)	1 (25)	0 (0)	
Pletismografía			
Pletismografía alterada: n (%)	7 (43,7)	1 (16,7)	0,35
Restricción: n (%)	1 (14,2)	0 (0)	0,73
Hiperinsuflación: n (%)	2 (28,6)	0 (0)	
Atrapamiento: n (%)	3 (42,9)	1 (100)	
A e H: n (%)	1 (14,2)	0 (0)	
Difusión			
Alteración difusión: n (%)	6 (37,5)	0 (0)	0,13
Leve: n (%)	5 (83,3)	0 (0)	
Moderada: n (%)	1 (16,7)	0 (0)	
6MWT			
Alteración 6MWT: n (%)	1 (6,2)	0 (0)	1
Disnea al final: n (%)	4 (25)	0 (0)	0,54
Valores de la espirometría			
FEV1/FVC %: mediana (RI)	80 (78-82,7)	85,5 (81,2-87,7)	0,05
FEV1 ml: mediana (RI)	3145 (2495-3462)	3085 (2177-3937,5)	0,91
FEV1 %: mediana (RI)	98,5 (83,5-109,2)	104 (100,5-114,2)	0,15
FVC ml: mediana (RI)	3860 (3177,5-4710)	3580 (2835-4460)	0,69
FVC %: mediana (RI)	103,5 (97,7-115)	104,5 (99,5-116,7)	0,80
Valores del test BD			
FEV1/FVC %: mediana (RI)	84 (75-87)	84,5 (79-89)	0,62
FEV1 ml: mediana (RI)	3360 (2390-3790)	3265 (2192,5-4055)	0,79
FEV1 %: mediana (RI)	101 (87-112)	110 (106,5-114,5)	0,09
FVC ml: mediana (RI)	3900 (3190-4840)	3865 (2817-4680)	0,91
FVC %: mediana (RI)	103 (96-111)	111 (104,7-119)	0,23
Valores de la pletismografía			
VR/TLC %: mediana (RI)	101,5 (93-117)	99,5 (56,2-104)	0,32
TLC ml: mediana (RI)	5380 (4882,5-6460)	5470 (4720-6335)	0,80
TLC %: mediana (RI)	101 (87,5-110,5)	95 (92,7-109,7)	0,80
VR ml: mediana (RI)	1865 (1330-2250)	1720 (907,5-2237,5)	0,69
VR %: mediana (RI)	109,5 (87,2-125,2)	92,5 (55-119,2)	0,23

Valor de la difusión			
DLCO %: mediana (RI)	83 (70,5-97,7)	85 (82-93,2)	0,75
Valores del 6MWT			
Recorrido en m: mediana (RI)	530 (475-580)	485 (458,7-583,2)	0,59
Ptos caída SpO2: mediana (RI)	2 (0,2-3,7)	1,5 (0,7-2)	0,36
SpO2 inicial %: mediana (RI)	97 (96-98)	97,5 (95,5-98)	0,85
SpO2 final %: mediana (RI)	96 (93-97)	96 (95,5-97)	0,54

PFR: pruebas de función respiratoria, A e H: atrapamiento e hiperinsuflación, 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos, FEV1/FVC: cociente entre fracción exhalada en el primer segundo y capacidad vital forzada, RI: rango intercuartílico, ml: mililitro, BD: broncodilatador, VR/TLC: cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total, DLCO: difusión, m: metro, SpO2: saturación de oxígeno.

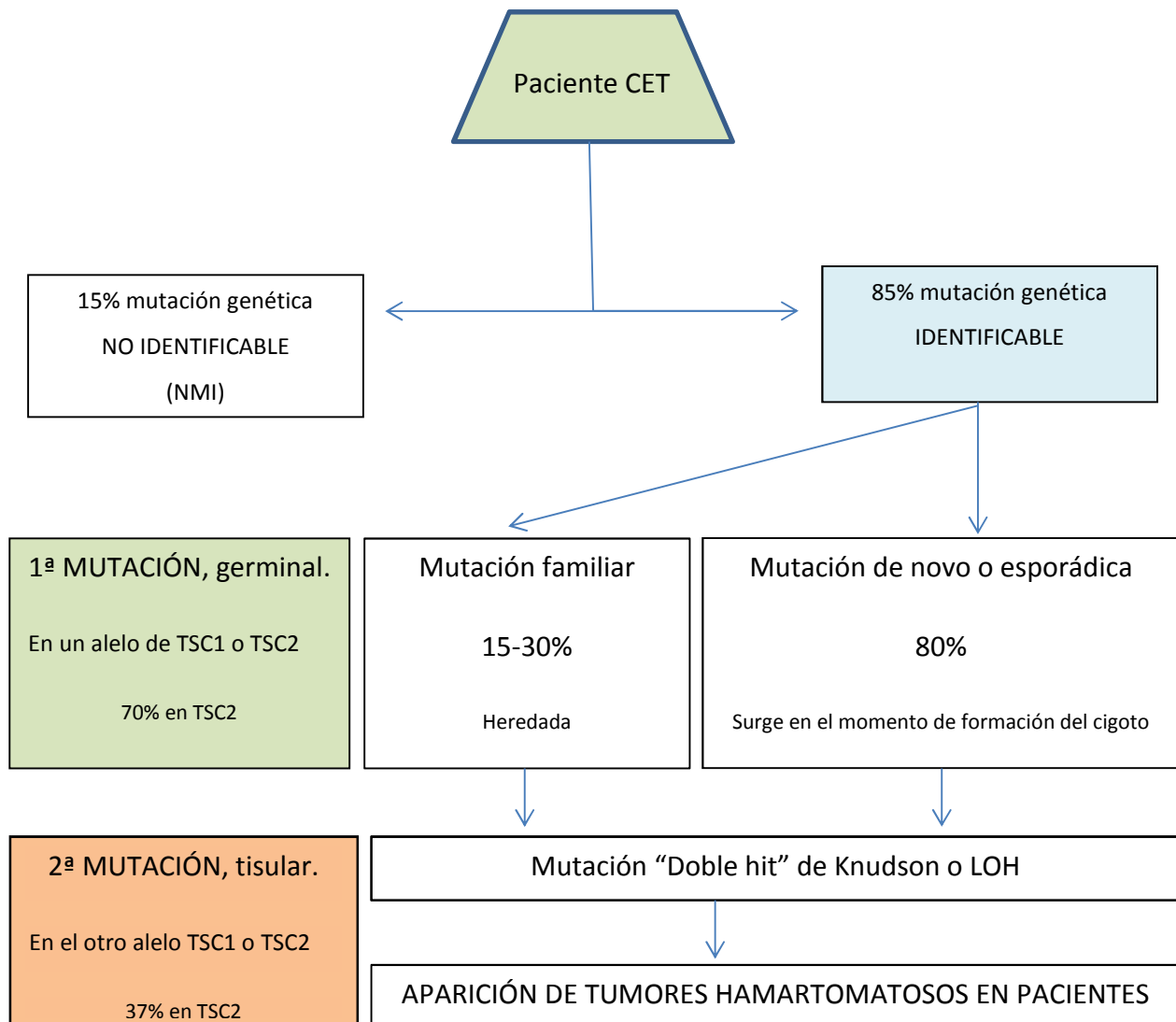
Tabla 63: Comparación de las manifestaciones extrapulmonares entre pacientes con afectación pulmonar vs sin afectación.

Variable	Muestra con afectación pulmonar 16 pacientes	Muestra sin afectación pulmonar 6 pacientes	p
Afectación sistémica: n (%)	16 (100)	6 (100)	1
Renal: n (%)	11 (68,8)	5 (83,3)	0,63
SNC: n (%)	15 (93,8)	6 (100)	1
Cutánea: n (%)	15 (93,8)	6 (100)	1
Cardíaca: n (%)	2 (12,5)	2 (33,3)	0,29
Ósea: n (%)	10 (62,5)	4 (66,7)	1
Hepática: n (%)	2 (12,5)	2 (33,3)	0,29
Ocular: n (%)	1 (6,2)	3 (50)	0,17

SNC: sistema nervioso central.

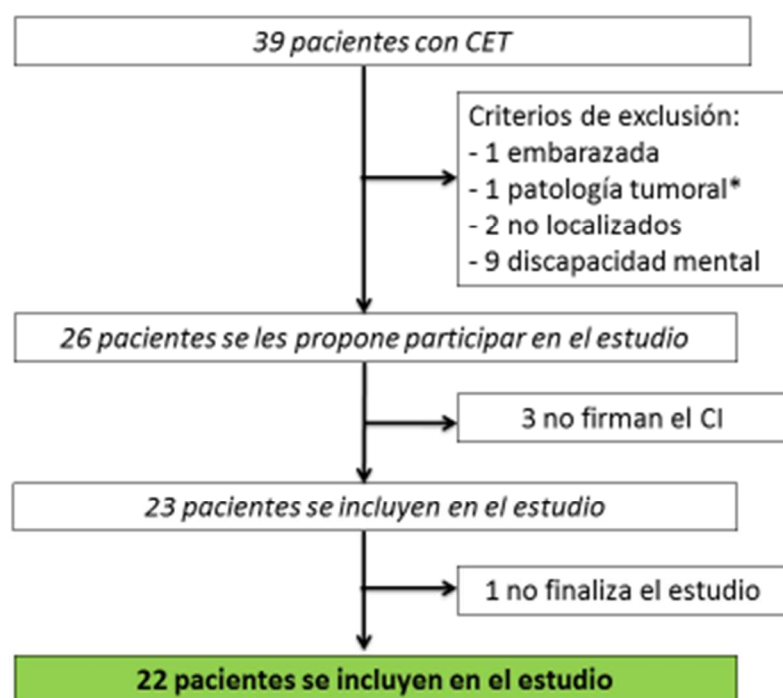
FIGURAS

Figura 1: Descripción de la afectación genética en CET.



CET: complejo esclerosis tuberosa, NMI: mutación no identificable, TSC: tuberous sclerosis complex, LOH: loss of heterozygosity.

Figura 2: Muestra poblacional del estudio actual.



CET: complejo esclerosis tuberosa, *carcinoma hepático, CI: consentimiento informado.

Figura 3: Distribución de la muestra CET según el género.

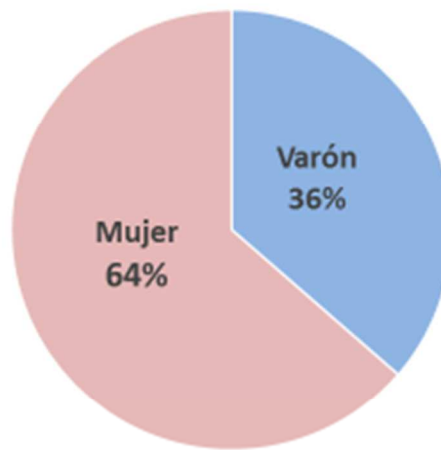


Figura 4: Método diagnóstico de CET.

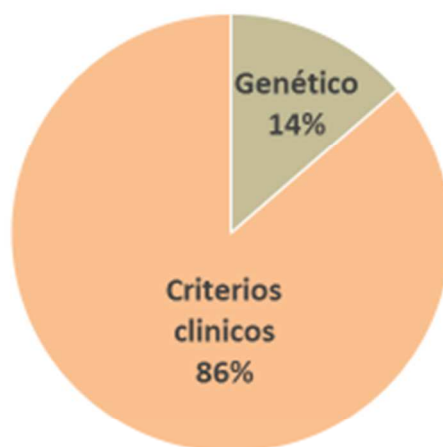


Figura 5: Motivo clínico para sospechar CET.

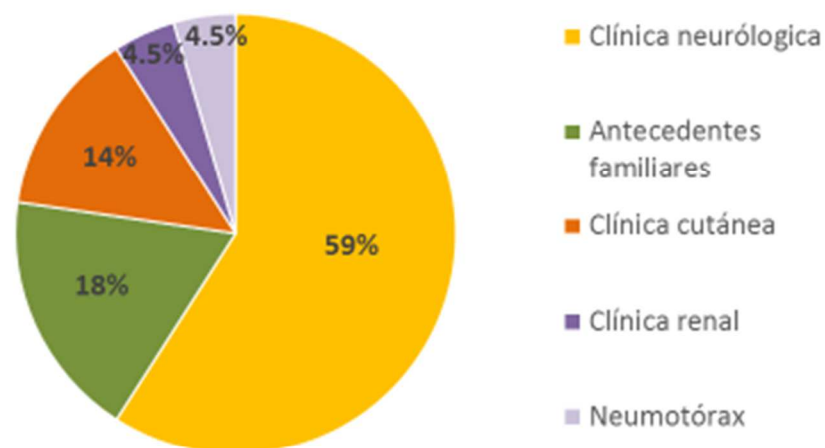
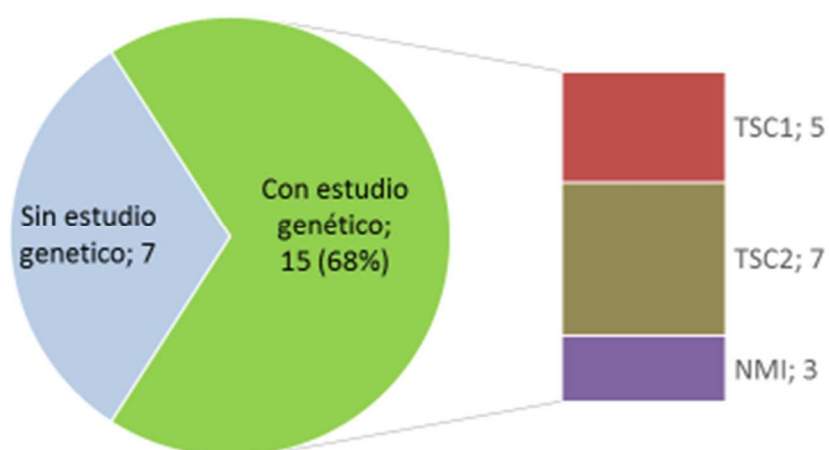


Figura 6: Resultados de los estudios genéticos.



TSC: tuberous sclerosis complex gen, NMI: no mutación identificable.

Figura 7: Paternidad o maternidad e hijos afectos.

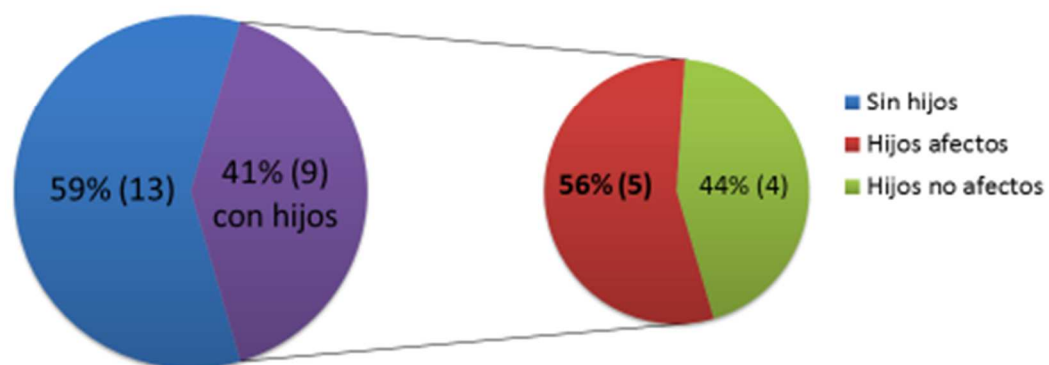


Figura 8: SpO2 de la muestra CET.

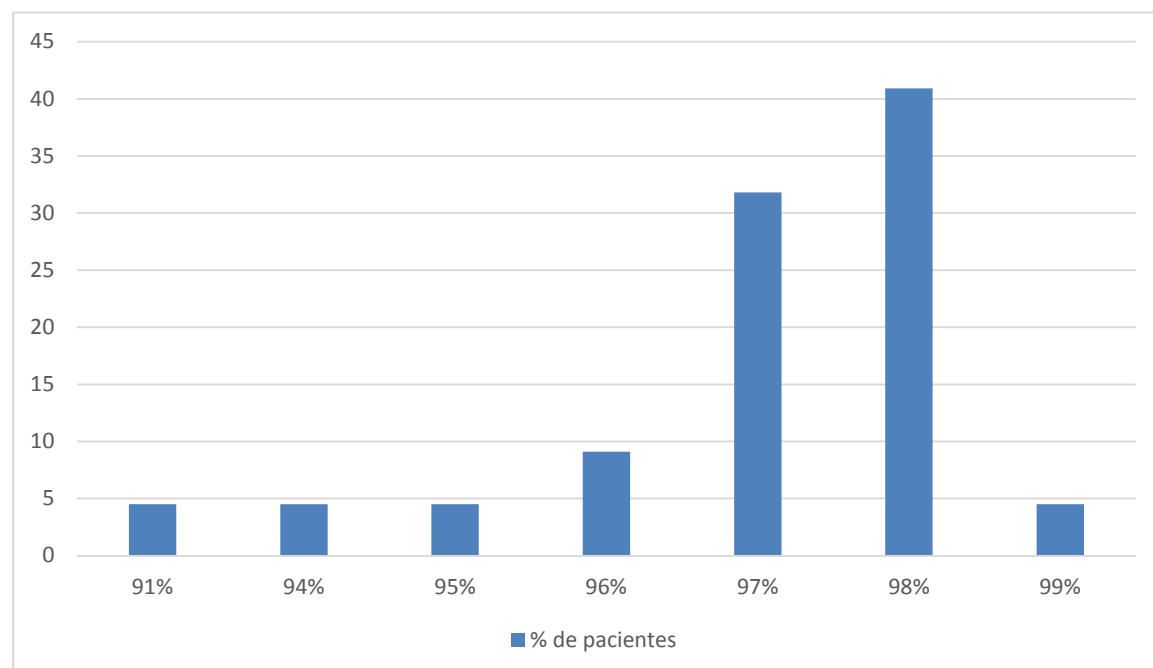
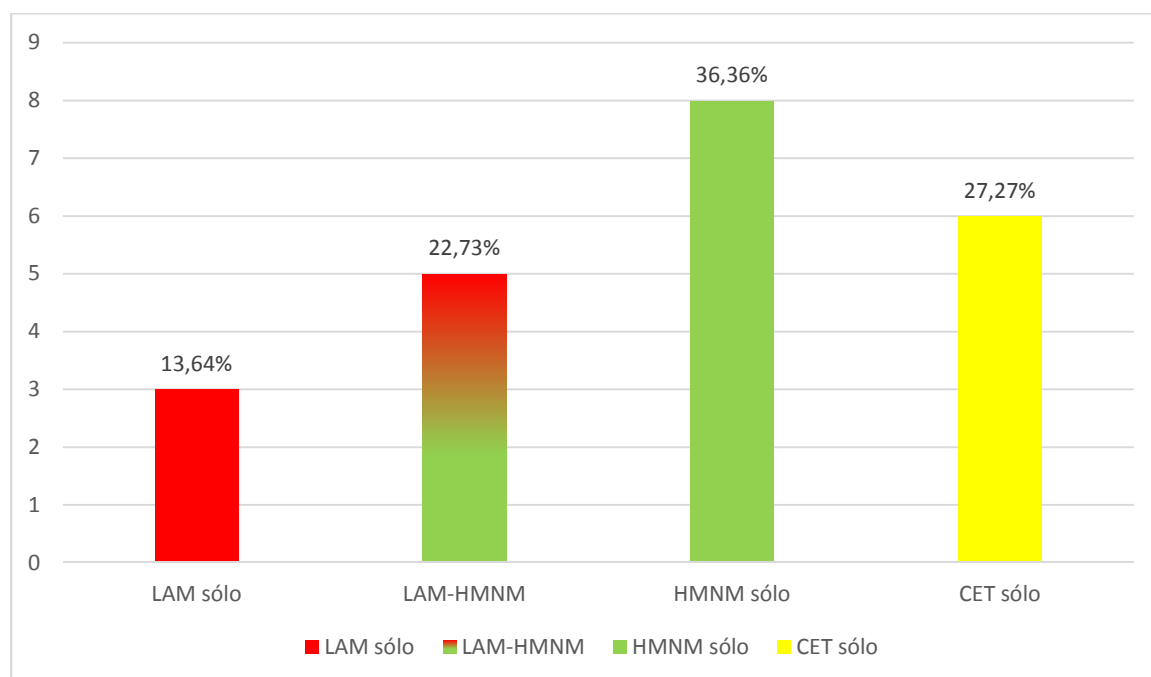


Figura 9: Prevalencias de los subgrupos en la muestra CET.



LAM: linfangioleiomiomatosis, HMNM: hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal,
CET: complejo esclerosis tuberosa.

ABREVIATURAS

(A-aO ₂)	Gradiente alveolo-arterial de oxígeno
°C	Grados Celsius
6MWT	Test de la marcha de los 6 minutos
A	Amiloidosis
AAH	Hiperplasia adenomatosa atípica
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AKT1	Gen serina treonina cinasa
Alfa-SMA	Alfa-Smooth Muscle Actine
AML	Angiomiolipoma
AP	Auscultación pulmonar
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
BD	Broncodilatador
BHD	Birt-Hogg-Dubé
BOS	Síndrome de bronquiolitis obliterante
BRAF	Gen sarcoma murino viral B1 homólogo
BTB	Biopsia transbronquial
ca	Cáncer
CAST	Cincinnati Angiomyolipoma Sirolimus Trial
CD1a	Molécula presentadora de antígeno cluster of differentiation
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CET	Complejo Esclerosis Tuberosa
cm	Centímetro
cmH ₂ O	Centímetros de agua
CPAP	Dispositivo de presión positiva continua sobre la vía aérea
dB	Decibelio
DL	Dislipemia
DLCO	Capacidad de difusión de monóxido de carbono
DM	Diabetes mellitus
DP	Derrame pleural
EBUS	Ecografía endobronquial
EcoC	Ecocardiograma
EMA	Anticuerpo del antígeno epitelial de la membrana
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ER	Estrogen Receptor
Espirometría	Espirometría basal forzada
FEV ₁ /FVC	Cociente entre fracción de aire exhalado en el primer segundo y capacidad vital forzada
FEV ₁	Fracción de aire exhalado en el primer segundo
FLCN	Gen de la foliculina
FR	Factor de riesgo
FVC	Capacidad vital forzada
GGO	Ground Glass Opacity
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
h	Hora

Hb	Hemoglobina
HMB45	Human Melanoma Black 45
HMNM	Hiperplasia Micronodular Neumocitaria Multifocal
HPCL	Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans
HTA	Hipertensión arterial sistémica
HTP	Hipertensión pulmonar
HU12Oct	Hospital Universitario 12 de Octubre
Hz	Hertzios
I(x)	Intensidad del haz atenuado de rayos X
I ₀	Intensidad del haz inicial de rayos X
IA	Índice acumulado
IAH	Índice de apneas hipopneas durante el sueño
IgE	Inmunoglobulina E
IMC	Índice de masa corporal
kg/m ²	Cociente entre kilogramo y metro cuadrado
kg	Kilogramo
kV	Kilovoltios
L	Litro
LAM	Linfangioleiomiomatosis
LAM-CET	Linfangioleiomiomatosis asociada al Complejo Esclerosis Tuberosa
LAM-S	Linfangioleiomiomatosis esporádica
LBA	Lavado broncoalveolar
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LHS	LAM Histological Score
LIP	Neumonía intersticial linfocítica
LOH	Loss Of Heterozygosity
M	Molar
mA	Miliamperios
MAPK	Proteínas cinasas activadas por mitógenos
MEF	Fibroblastos embrionarios de ratón
MEN1	Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
mGy	MiliGray
MILES	Multicenter LAM Efficacy of Sirolimus
min	Minuto
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercurio
MMP	Metaloproteinasas de la matriz extracelular
MMPH	Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia
MRC	Medical Research Council
ms	Milisegundos
mSV	MiliSievert
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
MVC	Murmullo vesicular conservado

NE	Nódulo endobronquial
NID	Neumonía intersticial descamativa
NIH	National Institutes of Health
nm	Nanómetro
NMD	Nonsense Mediated mRNA Decay
NMI	No mutación identificable
NP	Nódulo pulmonar
NYHA	New York Health Association
O2	Oxígeno
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
p53	Proteína supresora de tumores 53
paCO2	Presión arterial de dióxido de carbono
paO2	Presión arterial de oxígeno
paq/año	Cociente entre paquetes y año
PCNA	Antígeno antinuclear de células en proliferación
PET-TC	Tomografía por emisión de positrones
PFR	Pruebas de función respiratoria
pg/ml	Cociente entre picogramo y mililitro
PKD1	Gen poliquistosis renal autosómico dominante
PLK1	Polo like kinase-1
PN	Pulmonary nodule
PR	Progesteron Receptor
REM	Rapid eye movement
RER	Retículo endoplasmático rugoso
RFT	Respiratory function tests
Rheb-GTP	Ras Homolog Enriched in Brain Guanosine Triphosphate
RI	Rango intercuartílico
RMN	Resonancia magnética
Rx	Radiografía
S100	Proteína sérica
S6K	Quinasa S6
SABA	Beta agonistas adrenérgicos de acción rápida
SAHS	Síndrome de apneas hipopneas durante el sueño
seg	Segundos
SEGA	Astrocitoma subependimario de células gigantes
SEN	Nódulo subependimario
SEPAR	Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio
SNC	Sistema Nervioso Central
SOS	Safety Of Symvastatin
SP	Proteína surfactante
SpO2	Saturación de oxígeno
TAND	Trastorno neuropsiquiátrico
TBC	Tuberculosis

TC	Tomografía computarizada
TLC	Capacidad pulmonar total
TSC	Tuberous Sclerosis Complex
UEA1	Antígeno de membrana epitelial aglutinina 1 ulex europaeus
VE/VCO ₂	Cociente entre ventilación por minuto y consumo de dióxido de carbono
VEGF-D	Factor de crecimiento endotelial vascular
V _{emax}	Pico de ventilación por minuto máximo
VO _{2max}	Cantidad máxima de oxígeno
VR/TLC	Cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total
VR	Volumen residual
vs	Versus
x	Espesor del material x