

# Linfangiomatosis pulmonar difusa con compromiso pleural y pericárdico. Reporte de un caso pediátrico

## *Diffuse pulmonary lymphangiomatosis with pleural and pericardial involvement. Pediatric case report*

Dr. Rodolfo P. Moreno<sup>a</sup>, Dra. Yanina Hernández<sup>a</sup>, Dra. Patricia Garrido<sup>b</sup>, Dra. Bethy Camargo Vargas<sup>a</sup>, Dr. Alberto Hernández<sup>a</sup>, Dr. Javier Faín<sup>a</sup>, Dra. Cecilia Seligra<sup>a</sup>, Dra. Patricia Topp<sup>a</sup>, Dr. Alberto Maffey<sup>c</sup> y Dr. Gustavo Cardigni<sup>a</sup>

### RESUMEN

La linfangiomatosis pulmonar difusa es una enfermedad rara caracterizada por una marcada proliferación y dilatación de los vasos linfáticos en los pulmones, la pleura y el mediastino. Se desconoce la prevalencia, y la etiología no se comprende completamente.

Una niña de 22 meses ingresó por poliserositis, con derrame pericárdico y pleural. Requirió pericardiocentesis y avenamiento pleural, y presentó drenaje de quilo (1,5-4 litros/día) sin respuesta al tratamiento médico (ayuno, nutrición parenteral y octreotide). Se realizó biopsia pulmonar. La anatomía patológica mostró hallazgos compatibles con linfangiomatosis difusa pulmonar. Comenzó tratamiento con sirolimus y propranolol, que disminuyeron las pérdidas por el drenaje pleural a la semana. Presentó buena evolución; suspendió aporte de oxígeno y se retiró el drenaje pleural. Se externó al cuarto mes de internación.

El diagnóstico temprano de la linfangiomatosis pulmonar difusa es difícil de lograr, pero permite aplicar terapéuticas que evitan la progresión de enfermedad y disminuir la morbimortalidad. **Palabras clave:** linfangiomatosis pulmonar difusa, quilotórax, pediatría.

### ABSTRACT

Diffuse pulmonary lymphangiomatosis is a rare disease characterized by marked proliferation and dilation of lymphatic vessels in the lungs, pleura, and mediastinum. The prevalence is unknown and the etiology is not fully understood.

A 22-month-old girl was admitted for polyserositis, with pericardial and pleural effusion. She required pericardiocentesis and pleural drainage, presenting chyle drainage (1.5-4 liters/day) without response to medical treatment (fasting, parenteral nutrition and octreotide). A lung biopsy was performed. The pathological anatomy showed findings compatible with diffuse pulmonary lymphangiomatosis.

- Servicio de Pediatría, Sanatorio de la Trinidad Palermo.
- Cirugía Infantil, Sanatorio de la Trinidad Palermo.
- Neumonología Pediátrica, Sanatorio de la Trinidad Palermo. Sanatorio de la Trinidad Palermo, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dr. Rodolfo P. Moreno: morenopablrod@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 26-8-2020

Aceptado: 18-12-2020

Treatment with sirolimus and propranolol began, decreasing losses due to pleural drainage one week after treatment. She progressed well, discontinued oxygen supply and pleural drainage was removed, leaving the patient after the fourth month of hospitalization.

Early diagnosis of diffuse pulmonary lymphangiomatosis is difficult to achieve, but it allows the application of therapies that prevent disease progression, reducing morbidity and mortality.

**Key words:** diffuse pulmonary lymphangiomatosis, chylothorax, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e264>

**Cómo citar:** Moreno RP, Hernández Y, Garrido P, Camargo Vargas B, et al. Linfangiomatosis pulmonar difusa con compromiso pleural y pericárdico. Reporte de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e264-e268.

### INTRODUCCIÓN

La linfangiomatosis pulmonar difusa (LPD) es una enfermedad sistémica poco frecuente, caracterizada por una marcada proliferación y dilatación de los vasos linfáticos, que puede aparecer de forma localizada o difusa.<sup>1</sup> Puede presentarse a cualquier edad y afecta, principalmente, a recién nacidos y adultos jóvenes, con igual frecuencia en ambos sexos. Se desconoce su etiología y patogenia,<sup>2</sup> y presenta una alta tasa de recurrencias y mal pronóstico. Se desconoce la prevalencia de esta enfermedad extremadamente rara, y los casos más notificados son esporádicos.<sup>1,2</sup>

La enfermedad pulmonar es de progresión lenta y causa insuficiencia respiratoria. El diagnóstico clínico y el tratamiento de la LPD siguen siendo un desafío. Hay diferentes opciones terapéuticas, como el uso de sirolimus y propranolol asociado al manejo de los síntomas. No se encuentran guías para su manejo en la literatura. Se describe el grave compromiso pleural y pericárdico en una paciente pediátrica debido a LPD.

## CASO CLÍNICO

Niña de 22 meses derivada de otro país, con diagnóstico de poliserositis para estudio. Fue nacida de término, con peso adecuado para la edad gestacional, sin antecedentes perinatólogicos de relevancia. A los 8 meses de vida, comenzó con episodios de dificultad respiratoria, inicialmente, interpretados como infecciones respiratorias agudas bajas, la mayoría de ellos leves, aunque algunos requirieron internación por hipoxemia.

En los últimos 5 meses, se le asoció derrame pericárdico y pleural progresivo, que requirió internación para pericardiocentesis y avenamiento pleural, con drenaje de quilo entre 1,5 y 4 litros por día, sin respuesta al tratamiento médico (ayuno, nutrición parenteral y octreotide). Presentaba adecuado ascenso ponderal.

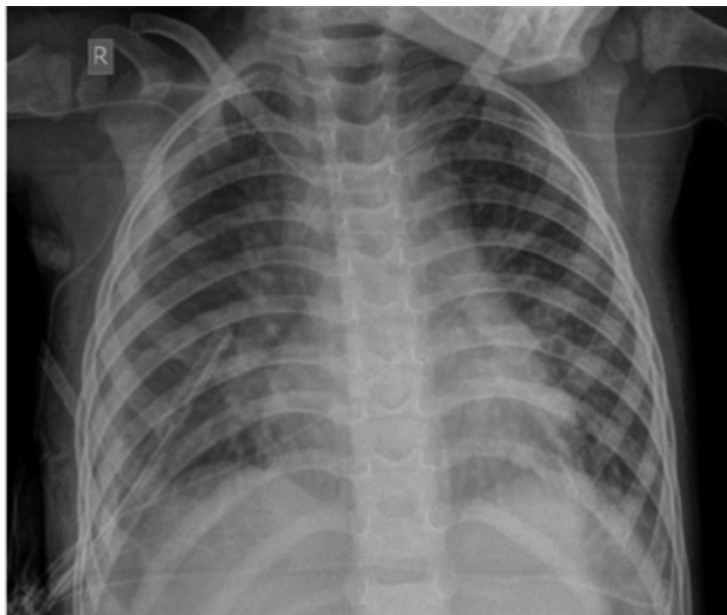
Tenía radiografía de tórax con un patrón intersticial bibasal persistente, con opacidades pulmonares difusas y un aumento de las marcas intersticiales (Figura 1). Al llegar a nuestra Institución, ingresó a Terapia Intensiva Pediátrica, en regular estado general, respirando de modo espontáneo, con tubo de drenaje pleural derecho, termodinámicamente compensada, afebril. Continuó drenando entre 4 y 5 litros por día de quilo.

Se realizó una tomografía computarizada de tórax de alta resolución (Figura 2), que mostró infiltrado en “vidrio esmerilado”, engrosamiento de septos inter- e intralobulillares y del intersticio peribronquiovascular, que se extendían desde las regiones centrales hasta la periferia de forma difusa y bilateral. Se visualizó un derrame pleural bilateral, de predominio derecho, y aumento de tamaño del mediastino superior, anterior, medio y posterior, con contenido líquido, y marcado derrame pericárdico.

Se realizaron, al ingresar, serologías para *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, prueba serológica para la sífilis (*venereal disease research laboratory*; VDRL, por sus siglas en inglés), hepatitis B y C negativas, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no reactivo. Prueba cutánea de derivado proteico purificado (*purified protein derivative*; PPD, por sus siglas en inglés) negativa.

Debido a la persistencia del débito de quilo, se decidió ingresar a quirófano para la realización de una biopsia pulmonar diagnóstica y de pleurodesis terapéutica por toracoscopia. Luego de la cirugía, disminuyó el débito (400-700 ml/día).

FIGURA 1. Radiografía de tórax de frente



Radiografía de tórax con un patrón intersticial bibasal persistente, con opacidades pulmonares difusas y un aumento de las marcas intersticiales.

El informe de Anatomía Patológica mostró hallazgos morfológicos e inmunofenotípicos compatibles con linfangiomatosis kaposiforme difusa pulmonar: proliferación de espacios vasculares irregulares y anastomosantes que ocupaban la pleura, los septos interlobulares y los espacios peribroncovasculares. Estaban revestidos por endotelio aplanado sin atipias, y algunos contenían material proteináceo, linfocitos y macrófagos. Se observó un escaso e irregular componente muscular liso en las paredes vasculares y acúmulos linfocitarios intersticiales.

Confirmado el diagnóstico, y dada la existencia bibliográfica<sup>1</sup> que avalaba la utilización de sirolimus en esta patología, aunque no estaba establecida la seguridad y eficacia de dicha medicación en niños y adolescentes menores de 18 años, se decidió el uso en condiciones distintas de las autorizadas (*off label*), y se solicitó el consentimiento informado a la familia. Comenzó, al 5.º día de internación, con tratamiento inmunomodulador con sirolimus y propranolol. La dosis de sirolimus se aumentó hasta lograr el rango terapéutico.

Las pérdidas por el drenaje pleural disminuyeron a 50 ml/día a la semana del tratamiento con sirolimus y de la cirugía. Se mantuvo compensada durante toda la internación, sin soporte inotrópico. En seguimiento por el Servicio de Cardiología, el derrame pericárdico

no requirió pericardiocentesis, pues disminuyó durante la internación.

Desde el ingreso, recibió nutrición parenteral. Se realimentó luego de la disminución de las pérdidas de quilo con fórmula láctea de bajo contenido lipídico y progresó a dieta hipograsa y luego a dieta normal para la edad.

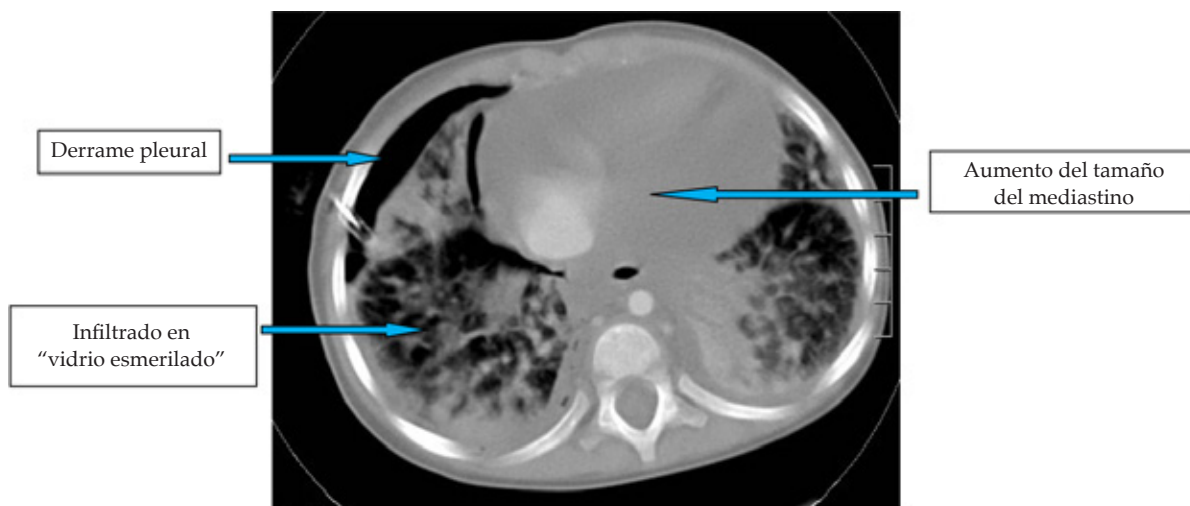
Tuvo buena evolución; se suspendió el aporte de oxígeno por cánula nasal y se retiró el drenaje pleural. Se externó después de cuatro meses de internación y regresó a su país un mes después. Recibió sirolimus y propranolol por vía oral con evolución estable. Continuaba en seguimiento ambulatorio con su pediatra de cabecera y Neumonología Infantil.

## DISCUSIÓN

Las patologías linfáticas primarias del pulmón son raras y difíciles de identificar. La LPD es un trastorno poco común del sistema linfático pulmonar caracterizado por la proliferación y distensión de los vasos linfáticos.<sup>3</sup> Ocurre en niños y adultos jóvenes con igual prevalencia de sexos y es más agresivo en pacientes que lo presentan a una edad más temprana.

El inicio de la enfermedad es insidioso, y sus presentaciones clínicas no son específicas, por lo que la LPD, a menudo, se diagnostica erróneamente como otras enfermedades respiratorias crónicas, por ejemplo, asma.<sup>2</sup> Los

FIGURA 2. Tomografía axial computada de tórax



Tomografía axial computada de tórax: infiltrado en "vidrio esmerilado", engrosamiento de septos inter- e intralobulillares y del intersticio peribronquovascular. Se visualizó derrame pleural bilateral, de predominio derecho, y aumento de tamaño del mediastino, con contenido líquido, y marcado derrame pericárdico.

síntomas incluyen disnea, tos y sibilancias, hemoptisis, quiloptisis y dolor torácico, que están directamente relacionados con derrames quilosos pleurales y/o pericárdicos.<sup>1</sup>

Los pacientes pueden presentar quilotórax (el 49 %), masa (el 47 %), infiltrados pulmonares (el 45 %), lesiones óseas (el 39 %), lesiones esplénicas (el 19 %), afectación cervical (el 15 %), coagulación intravascular diseminada (el 9 %) y afectación cutánea (el 7 %).<sup>3</sup> Clínicamente, suelen referir episodios de disnea, que, muchas veces, son mal diagnosticados como asma, ya que pueden acompañarse de sibilancias.<sup>1,3</sup> También pueden presentar dolor torácico secundario a derrames quilosos, quiloptisis, hemoptisis o ascitis quilosa. Las pruebas de función pulmonar muestran, típicamente, un patrón restrictivo o un patrón combinado obstructivo-restrictivo.

Las características de la radiografía de tórax de la paciente que se reporta concuerdan con las descritas en la bibliografía, en la que se suelen observar opacidades pulmonares difusas y un aumento de las marcas intersticiales.<sup>1,4</sup> Los hallazgos de la tomografía computada de tórax son bastante típicos, y los de nuestra paciente fueron similares a los descritos en otras publicaciones.<sup>5</sup>

La sospecha diagnóstica o la prolongación de cuadros clínicos parecidos sin causa conocida obliga a la realización de la biopsia pulmonar. La biopsia con estudios histológicos e inmunohistoquímicos garantiza un diagnóstico definitivo de LPD.<sup>6</sup> El examen patológico muestra la proliferación de espacios anastomóticos complejos revestidos de endotelio, con haces de células fusiformes espaciados asimétricamente y colágeno que rodean los canales revestidos de endotelio.

Las opciones de tratamiento incluyen operaciones quirúrgicas, radioterapia y medicamentos sistémicos. La resección quirúrgica puede estar indicada para algunos pacientes con lesiones localizadas, aunque existe un alto riesgo de recurrencia de la enfermedad.<sup>7</sup> La toracocentesis y la pleurodesis terapéuticas para los derrames pleurales recurrentes son la base del tratamiento para la enfermedad avanzada.<sup>1</sup>

Más recientemente, se ha demostrado que el tratamiento con propranolol,<sup>8,9</sup> bevacizumab<sup>10</sup> y sirolimus<sup>11</sup> reduce los derrames pleurales recurrentes y la proliferación linfática con una toxicidad menos grave y puede ser una alternativa importante en el tratamiento de esta enfermedad en niños.

El sirolimus es un agente inmunosupresor que, generalmente, se usa para prevenir el rechazo de trasplantes renales y tratar a pacientes con linfangioleiomiomatosis esporádica. Sin embargo, varios estudios pequeños han demostrado que el sirolimus es eficaz y seguro en el tratamiento de algunas anomalías linfáticas<sup>8,9,12,13</sup> y para pacientes con anomalías vasculares complicadas, incluidos linfangiomas quísticos y linfangiomatosis difusa cuando son refractarios a otras terapias.<sup>11</sup>

Las indicaciones del uso de sirolimus son después de haber intentado una escisión quirúrgica sin éxito o cuando el abordaje quirúrgico no sea factible, por ejemplo, cuando existen múltiples localizaciones o la linfangiomatosis es difusa,<sup>14</sup> como fue el caso de la paciente que se reporta. Se sugiere el esquema terapéutico de 0,4 a 0,8 mg/m<sup>2</sup>/2 veces/día. La dosis debe ajustarse para mantener los niveles sanguíneos de sirolimus entre 10 y 15 ng/ml.<sup>15</sup>

El diagnóstico diferencial se plantea, fundamentalmente, con otras alteraciones del sistema linfático pulmonar: linfangiomas, linfangiectasias, linfangioleiomiomatosis. Plantear como diagnóstico diferencial las malformaciones linfáticas en los derrames pleurales refractarios al tratamiento habitual y la utilidad del diagnóstico anatomopatológico permiten aplicar las medidas terapéuticas indicadas, como fue en el caso de la paciente que se reporta. Por último, el diagnóstico temprano de la LPD permite implementar terapéuticas que evitan la progresión de la enfermedad y disminuyen la morbimortalidad relacionada. ■

## REFERENCIAS

1. Kadakia KC, Patel SM, Yi ES, Limper AH. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis. *Can Respir J*. 2013;20(1):52-4.
2. Satria MN, Pacheco-Rodríguez G, Moss J. Pulmonary lymphangiomatosis. *Lymphat Res Biol*. 2011;9(4):191-3.
3. Alvarez OA, Kjellin I, Zuppan CW. Thoracic lymphangiomatosis in a child. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(2):136-41.
4. DU MH, Ye RJ, Sun KK, Li JF, et al. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis: a case report with literature review. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(5):797-800.
5. Ernotte C, Médart L, Collignon L. Diffuse Pulmonary Lymphangiomatosis. *J Belg Soc Radiol*. 2018;102(1):64.
6. Biscotto I, Rodrigues RS, Forny DN, Barreto MM, et al. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):e20180412.
7. Yu W, Mi L, Cong J, Cheng W, et al. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis: A rare case report in an adult. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(43):e17349.
8. Hangul M, Kose M, Ozcan A, Unal E. Propranolol treatment for chylothorax due to diffuse lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(5):e27592.
9. Ozeki M, Fukao T, Kondo N. Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N Engl J Med*.

- 2011;364(14):1380-2.
10. Onyeforo E, Barnett A, Zagami D, Deller D, et al. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis treated with bevacizumab. *Respirol Case Rep*. 2018;7(1):e00384.
  11. Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, Benesch M, et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. *Eur J Pediatr*. 2015;174(12):1579-84.
  12. Triana P, Dore M, Nuñez Cerezo VN, Cervantes M, et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg*. 2017;27(1):86-90.
  13. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):141.
  14. Ricci KW, Hammill AM, Mobberley-Schuman P, Nelson SC, et al. Efficacy of systemic sirolimus in the treatment of generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(5):e27614.
  15. Amodeo I, Colnaghi M, Raffaelli G, Cavallaro G, et al. The use of sirolimus in the treatment of giant cystic lymphangioma: Four case reports and update of medical therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e8871.