

Caso Clínico: Linfangioleiomiomatosis en una Paciente Joven con Síndrome de Bourneville

Brayan Paúl Carrión Ruiz¹, Javier Alejandro Vivanco Cruz², Leydy Aracely Rodas Orellana³.

1. Facultad de Salud Humana, Universidad Nacional de Loja, Loja – Ecuador.
2. Unidad de Medicina Interna del Hospital Manuel Ygnacio Monteros Valdivieso – IESS, Loja – Ecuador.
3. Unidad de Neumología del Hospital Carlos Andrade Marín – IESS, Quito – Ecuador.

CORRESPONDENCIA:

Brayan Paúl Carrión Ruiz
Correo electrónico:
bpcarrion96@hotmail.com
Dirección: Pedro Pablo Rubens y Miguel Ángel
291D-06
Código Postal: EC 11014
Teléfono: [593] 998654912

Fecha de Recepción: 14 – 01 – 2019
Fecha de Aceptación: 07 – 03 – 2019
Fecha de Publicación: 31 – 03 – 2019

MEMBRETE BIBLIOGRÁFICO:

Carrión B, Vivanco J, Rodas L. Caso Clínico: Linfangioleiomiomatosis en una Paciente Joven con Síndrome de Bourneville. Rev Med HJCA 2019; 11 (1): 89-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2019.11.1.cc.15>

ARTÍCULO ACCESO ABIERTO



©2019 Carrión B et al. Licencia RevMed HJCA. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de "Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License" (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), la cual permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato; mezclar, transformar y crear a partir del material, dando el crédito adecuado al propietario del trabajo original.

El dominio público de transferencia de propiedad (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) aplica a los datos recolectados y disponibles en este artículo, a no ser que exista otra disposición del autor.

* Cada término de los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) reportados en este artículo ha sido verificado por el editor en la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de la edición actualizada a marzo de 2016, el cual incluye los términos MESH, MEDLINE y LILACS (<http://decs.bvs.br/E/homepage.htm>).



RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El síndrome de Bourneville o esclerosis tuberosa es una alteración innata del desarrollo que se transmite de forma autosómica dominante, es causada por mutación en los genes TSC1 y TSC2. Se presenta en 1 de cada 6 000 habitantes; se considera una forma rara de facomatosis susceptible de originar tumores benignos en diversas zonas del cuerpo, entre los que se cita: angiomiolipomas renales, tumores del sistema nervioso, retina, corazón, piel y linfangioleiomiomatosis pulmonar; siendo la última una patología pulmonar quística, progresiva, que afecta a las mujeres en edad fértil y puede ser potencialmente mortal.

CASO CLÍNICO: Se trata de una paciente de sexo femenino de 23 años de edad, mestiza, con antecedentes de esclerosis tuberosa, hipotiroidismo y nefrectomía izquierda por angiomiolipoma; que presentó un neumotórax espontáneo secundario a linfangioleiomiomatosis pulmonar.

EVOLUCIÓN: En base a los antecedentes patológicos, cuadro clínico y estudios de imagen se diagnosticó de linfangioleiomiomatosis pulmonar. Se realizó una pleurodesis y se inició tratamiento con Sirolimus; la respuesta fue satisfactoria, se mantuvieron controles médicos periódicos evaluando la posibilidad de trasplante pulmonar a futuro.

CONCLUSIÓN: El neumotórax espontáneo en una mujer joven con esclerosis tuberosa se asocia a linfangioleiomiomatosis pulmonar; en la actualidad esta patología es manejada con Sirolimus, los resultados han sido favorables en la función pulmonar y calidad de vida del paciente; el trasplante pulmonar sigue siendo el tratamiento de elección en la enfermedad avanzada.

PALABRAS CLAVE: LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS; FACOMATOSIS; BOURNEVILLE, ESCLEROSIS TUBEROSA.

ABSTRACT

Case Report: Lymphangioleiomyomatosis in a Young Patient with Bourneville Syndrome

BACKGROUND: Bourneville syndrome or tuberous sclerosis is an innate development alteration transmitted by autosomal dominant inheritance. It is caused by TSC1 and TSC2 gene mutations and occurs in 1 of every 6 000 people. It is considered a rare form of phacomatosis that can cause multiple benign tumors including renal angiomyolipomas and tumors of the central nervous system, retina, heart and skin; pulmonary lymphangioleiomyomatosis can be part of the clinical presentation, affects women of childbearing age and can be life-threatening.

CASE REPORT: 23 year-old female patient with history of tuberous sclerosis, hypothyroidism and left nephrectomy for angiomyolipoma, who presented a spontaneous pneumothorax secondary to pulmonary lymphangioleiomyomatosis.

EVOLUTION: Based on the history, clinical picture and imaging studies; the diagnosis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis was made. A pleurodesis was performed and a treatment with Sirolimus was started; the response was satisfactory, periodic controls were maintained evaluating the possibility of lung transplant in the future.

CONCLUSION: Spontaneous pneumothorax in a young woman with tuberous sclerosis is associated with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Currently this pathology is managed with Sirolimus, the results have been favorable, improving pulmonary function and quality of life; lung transplantation remains the treatment of choice in advanced disease.

KEYWORDS: LYPHANGIOLEIOMYOMATOSIS; BOURNEVILLE PHACOMATOSIS; TUBEROUS SCLEROSIS.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Bourneville o complejo esclerosis tuberosa (TSC) es una patología hereditaria autosómica dominante que afecta con más frecuencia al sexo femenino; su etiología se ha vinculado a la alteración de los genes TSC1 y TSC2, presentándose en 1 de cada 6 000 habitantes aproximadamente [1 - 2]. Al formar parte de las patologías denominadas facomatosis, cursa con trastornos neurológicos (nódulos subependimarios, líneas de migración en la sustancia blanca y quistes aracnoides), lesiones cutáneas características (máculas hipocrómicas, colagenomas, fibromas) y tendencia al desarrollo de hamartomas en el sistema nervioso central, retina, piel, corazón, pulmón, y riñón. Los angiomiolipomas son las lesiones renales más comunes, se presentan en el 80% de pacientes [2 - 4].

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una patología infrecuente que afecta con mayor tendencia a la mujer en la etapa reproductiva. Se caracteriza por una proliferación anormal de células musculares lisas inmaduras (células LAM) en la vía aérea, parénquima, linfáticos y vasos sanguíneos pulmonares; determinando una evolución progresiva hacia la insuficiencia respiratoria. El mecanismo por el que se produce la distorsión de la arquitectura pulmonar es desconocido [1]. La LAM se presenta hasta en un tercio de pacientes con TSC [2 - 4].

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Complejo Esclerosis Tuberosa 2017

Criterios Diagnósticos Mayores	
Criterios	Presencia en la Paciente
1. Máculas hipocrómicas (3 o más, de 5 mm de diámetro)	Si
2. Angiofibromas faciales (3 o más) o placa fibrosa cefálica	Si
3. Fibromas ungueales (2 o más)	Si
4. Placa Chagrin	Si
5. Hamartomas retinianos múltiples	No
6. Displasias corticales	No
7. Nódulos subependimarios	No
8. Astrocitoma subependimario de células gigantes	No
9. Rabdomioma cardíaco	No
10. Linfangioleiomiomatosis	Si
11. Angiomiolipomas (2 o más)	Si
Criterios Diagnósticos Menores	
Criterios	Presencia en la Paciente
1. Lesiones cutáneas hipomelanóticas en "confe-tti" (<5mm)	No
2. Hoyuelos múltiples en esmalte dentario (3 o más)	No
3. Fibromas intraorales (2 o más)	No
4. Placa acrómica en retina	No
5. Quistes renales múltiples	Si
6. Hamartoma no renal	No
Diagnóstico definitivo: dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.	
Diagnóstico posible: un criterio mayor o dos o más criterios menores [1].	

Fuente: Guía clínica americana-japonesa para el diagnóstico y tratamiento del TSC 2017.

Elaborado por: Brayan Carrión, Javier Vivanco, Leydy Rodas.

Según la guía clínica americano - japonesa del año 2017, el diagnóstico y manejo de la LAM se puede plantear en base a la presencia de características tomográficas (presencia de quistes múltiples, bilaterales, uniformes, redondos, de paredes delgadas, de distribución difusa en el parénquima pulmonar), clínicas, serológicas e histológicas, hasta con una especificidad mayor al 95% [1].

Tabla 2. Diagnóstico definitivo de linfangioleiomiomatosis pulmonar 2017

Si el paciente con un *historial clínico compatible y con **rasgos característicos en la Tomografía de tórax de alta resolución tiene una o más de las siguientes características:	
Características	Presencia en la Paciente
1. Angiomiolipoma renal	Si
2. VEGF-D sérico >800 pg/ml	No
3. Derrame quiloso (pleural o ascitis)	No
4. Linfangioleiomiomatosis	No
5. Hamartomas retinianos múltiples	No
6. Demostración de células LAM o confirmación histológica de LAM por biopsia pulmonar o retroperitoneal o de masas pélvicas	No
7. Conglomerados de células LAM en el examen citológico de efusiones o ganglios linfáticos	No
* Clínica compatible incluye pacientes mujeres jóvenes a mediana edad que presentan empeoramiento de la disnea y/o neumotórax/quilotórax y ausencia de características sugestivas de otras neumo-patías quísticas (síndrome de Sjogren, enfermedades autoinmunes, tabaquismo, historial personal/familiar de lesiones de piel en rostro no asociadas a TSC, y/o tumores renales).	
** Rasgos característicos de tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax incluyen la presencia de quistes múltiples, bilaterales, uniformes, redondos, de paredes delgadas presentes en una distribución difusa, a menudo con parénquima pulmonar intermedio de apariencia normal.	

Fuente: Guía clínica americana-japonesa para el diagnóstico y tratamiento del TSC 2017 [1].

Elaborado por: Brayan Carrión, Javier Vivanco, Leydy Rodas.

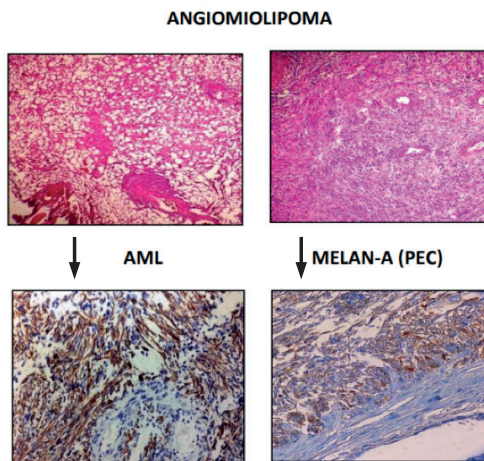
Se debe hacer el diagnóstico diferencial con neumo-patías quísticas difusas evidenciables en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR), las mismas que incluyen: histiocitosis de células de Langerhans (asociado a la exposición a humo de tabaco), síndrome de Birt-Hogg-Dubé (mutación en el gen BHD, diferenciado por la presencia de lesiones cutáneas típicas, llamadas fibrofolliculomas), neumonía por Pneumocystis Jiroveci, síndrome de Sjogren y enfisema [5 - 6]. Una vez identificada la LAM, se instala un tratamiento específico de forma temprana con el fin de modificar el transcurso de la enfermedad; teniendo en cuenta que la última opción terapéutica es el trasplante pulmonar [5]. Se estima que la mortalidad a los 5 y 10 años oscila entre el 40 y 80 %, respectivamente, en la actualidad no existen tratamientos curativos de esta patología [7]. La guía clínica americana y japonesa del 2017 para el diagnóstico y tratamiento de LAM recomienda al sirolimus como el tratamiento de elección, debido a que estabiliza la función pulmonar (aumentando la FEV1 y DLCO) y mejora la calidad de vida en la

población; se evidenció además una reducción en el tamaño de los derrames quílosos y linfangioleiomiomas [1, 8].

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 23 años de edad, mestiza, con antecedentes de TSC, hipotiroidismo y nefrectomía izquierda hace 3 años secundaria a un tumor de células epiteloides perivasculares; el informe histopatológico reveló la presencia de proteína Melan-A y fue positivo para angiomiolipoma (Imagen 1).

Imagen 1. Estudio anatomopatológico de tejido renal



La paciente acudió con un cuadro de tos intermitente acompañado de expectoración amarillenta, disnea grado 1 según la escala modificada de disnea y febrícula, la paciente negó el consumo de tabaco. Al examen físico se reportó hiperresonancia de hemitórax izquierdo con murmullo vesicular ipsilateral disminuido; en piel se encontraron múltiples pápulas eritematosas a nivel de surco nasogeniano y región facial central, adicionalmente se evidenció una placa hipocrómica de 5 cm a nivel de tercio inferior de tórax posterior (placa de Chagrin), múltiples máculas hipocrómicas en extremidades superiores e inferiores (hojas de Fresno) y tumores subungueales bilaterales.

Se realizaron exámenes generales incluyendo biometría hemática, pruebas de función renal, función hepática, electrolitos y glucosa; todos los valores estuvieron dentro de parámetros normales. Adicionalmente se solicitaron pruebas de función pulmonar, los resultados post tratamiento broncodilatador fueron: CVF: 2.91 (74%), FEV1: 1.95 (59%), FEV1/CVF: 74%.

Imagen 2. En la radiografía de Tórax, se evidenció neumotórax izquierdo (flecha blanca).

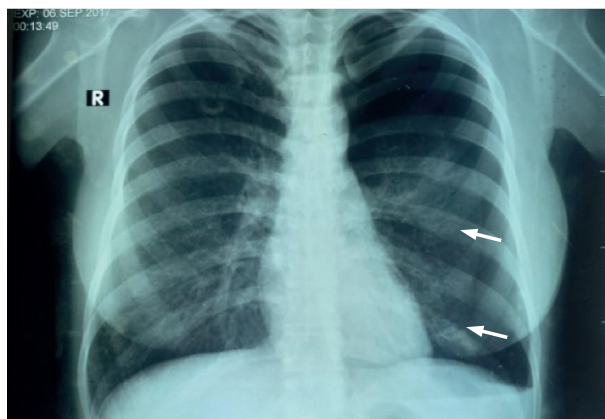
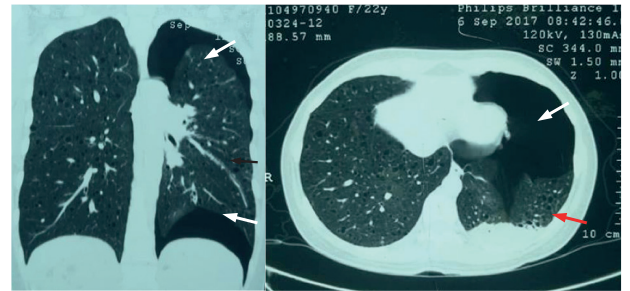
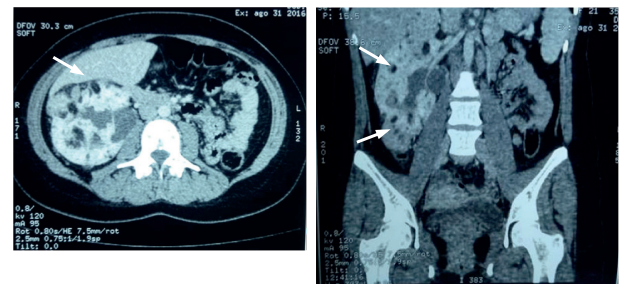


Imagen 3. En la tomografía de Tórax se observa múltiples quistes (flecha roja), infiltrados en vidrio deslustrado diseminados en ambos campos pulmonares, bandas atelectásicas izquierdas (flecha negra) y neumotórax izquierdo (flecha blanca).



En la Tomografía de Abdomen, se evidencia la presencia de angiomiolipomatosis renal derecha (flecha blanca) (Imagen 4).

Imagen 4. Tomografía de Abdomen con evidencia de angiomiolipomatosis renal derecha.



Ante el diagnóstico de neumotórax espontáneo se colocó tubo torácico en hemitórax izquierdo, con evidenció de salida de aire a presión; adicionalmente se pudo apreciar enfisema subcutáneo (flecha blanca) (Imagen 5).

Imagen 5. Radiografía de Tórax



La paciente fue valorada por neumología, en base a los antecedentes patológicos, el cuadro clínico y los estudios de imagen se determinó el diagnóstico de LAM pulmonar secundaria a Síndrome de Bourneville (complejo esclerosos tuberosos), por lo que se decidió iniciar tratamiento con Sirolimus 2mg/día y oxigenoterapia, futura proyección a la realización de un trasplante pulmonar.

EVOLUCIÓN

Considerando el antecedente del complejo esclerosis tuberosa, el cuadro clínico y los estudios complementarios se diagnosticó de LAM, la paciente cumplió con los criterios clínicos y radiológicos para el diagnóstico de esta patología. Se procedió a realizar una pleurodesis y se inició tratamiento con Sirolimus; se mantuvo a la paciente en controles periódicos con el objetivo que realizar un trasplante pulmonar a futuro. La adherencia de la paciente al tratamiento fue buena, al momento se encuentra asintomática y no ha presentado recaídas en su sintomatología.

DISCUSIÓN

La paciente cumple con los criterios diagnósticos definitivos para el TCS (sin ser indispensable el estudio genético); las guías clínicas americano – japonesas afirman que los niveles de VEGF-D y la biopsia pulmonar no son indispensables para confirmar el diagnóstico [1]. Debutó con un neumotórax espontáneo y posterior a su valoración clínica y tomográfica es diagnosticada de LAM pulmonar asociada a síndrome de Bourneville.

En el 2011 el estudio Miles (McCormack, 2011) desarrollado en pacientes con LAM con deterioro pulmonar moderado, se determinaron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia del Sirolimus (inhibidor del mTOR) versus placebo para estabilizar la función pulmonar (reducción del FEV1), reducción de los niveles séricos del VEGF-D y mejoría de los síntomas y calidad de vida de los pacientes; a partir de estos resultados el sirolimus ha sido aprobado como fármaco de primera línea para el tratamiento de la LAM [9]. El estudio EXIST-2 (Bissler, 2017) demostró superioridad de los inhibidores del mTOR como el Everolimus respecto al placebo para controlar la progresión del angiomiolipoma renal asociado al TCS; además de reducir el tamaño del angiomiolipoma renal mejoró la función pulmonar, las alteraciones del sistema nervioso (como el astrocitoma de células gigantes subependimarios) y las manifesta-

ciones dermatológicas [8, 9]. El-Chemaly y col., basados en la importancia de la autofagia en la LAM plantearon el uso de la combinación de Sirolimus e Hidroxicloroquina; no se evidenciaron efectos beneficiosos a nivel pulmonar [10].

Basándonos en los resultados de los estudios anteriormente descritos la paciente recibió tratamiento benéfico no solo para el componente pulmonar de su patología, sino también para las complicaciones renales, dermatológicas y neurológicas del complejo esclerosis tuberosas. El pronóstico en el presente caso es malo por el gran compromiso renal y pulmonar, por el comportamiento progresivo de la enfermedad. La LAM aumenta el riesgo de neumotórax espontáneo a repetición, la pleurodesis es eficaz luego del primer periodo de neumotórax; sin embargo al momento no hay estudios que comparen la pleurodesis en pacientes con neumotórax inicial y recurrente. En la actualidad no existe un tratamiento curativo, sin embargo el trasplante pulmonar sigue siendo la única opción terapéutica en la enfermedad avanzada [1].

CONCLUSIONES

El neumotórax espontáneo en una mujer joven con el antecedente de TSC está fuertemente asociado a LAM pulmonar; en la actualidad el Sirolimus es el fármaco de elección para el manejo de esta patología, los resultados han sido favorables al estabilizar la función renal y mejorar la calidad de vida del paciente. A pesar de no existir una terapia curativa, el trasplante pulmonar es la única opción en la enfermedad avanzada.

RECOMENDACIONES

El diagnóstico temprano y el inicio oportuno del tratamiento podrían detener el progreso de las complicaciones pulmonares, renales y neurológicas. El trasplante pulmonar es una alternativa a futuro.

ABREVIATURAS

AML: angiomiolipoma; CVF: Capacidad vital forzada; FEV1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo; LAM: Linfangioleiomiomatosis; TSC: Complejo Esclerosis Tuberosa; TACAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución; VEGF: Factor de crecimiento transformador endotelial; TSC1 y TSC2: gen 1 y 2 de complejo Esclerosis Tuberosa.

AGRADECIMIENTOS

A la paciente, al departamento de Neumología del Hospital Carlos Andrade Marín, Dra. Ximena Cárdenas (Neuróloga Hospital Manuel Ygnacio Monteros), Dra. Karina Bravo (Dermatóloga del Hospital Manuel Ygnacio Monteros).

FINANCIAMIENTO

El financiamiento del presente reporte fue cubierto completamente por los autores.


DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES


La historia clínica y los datos fueron obtenidos del sistema médico AS 400 del Hospital Manuel Ygnacio Monteros del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Loja – Ecuador.


CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

BC: Introducción, caso clínico, conclusiones y recomendaciones; JV: Caso clínico, discusión, conclusiones y recomendaciones. LR: Caso clínico, conclusiones y recomendaciones.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Brayan Paúl Carrión Ruiz, Medicina Humana, Facultad de Salud Humana, Universidad Nacional de Loja, Loja-Ecuador,  ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2611-6912>

- Javier Alejandro Vivanco Cruz, Especialista en Medicina Interna, Docente de la Universidad Nacional de Loja, Médico Tratante del Hospital “Manuel Ygnacio Monteros”, Loja-Ecuador,  ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1393-0464>

- Leydy Aracely Rodas Orellana, Médico Internista, Postgradista de Neumología, Quito-Ecuador,  ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8830-592X>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no reportan conflictos de interés.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICAR

Los autores cuentan con los consentimientos respectivos para la publicación.

APROBACIÓN ÉTICA Y CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

Los autores cuentan con el consentimiento escrito y firmado por el paciente en el cual acepta el uso de la información de su historial médico y sus imágenes para la publicación del presente caso.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Carrión B, Vivanco J, Rodas L. Caso Clínico: Linfangioleiomiomatosis en una Paciente Joven con Síndrome de Bourneville. Rev Med HJCA 2019; 11 (1): 89-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2019.11.1.cc.15>

PUBLONS

 Contribuye con tu revisión en: <https://publons.com/publon/17906720/>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Gupta N, Finlay G, Kotloff R, Strange C, Wilson K, Young L et al. Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. American Thoracic Society Documents. 2017; Vol 196, Iss 10, pp 1337-1348, Nov 15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29140122>. DOI: 10.1164/rccm.201709-1965ST
2. Bissler, J. J., Kingswood, J. C., Radzikowska, E., Zonnenberg, B. A., Belousova, E., Frost, M. D., Budde, K. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. PLoS ONE, 2017; 12(8), e0180939. Disponible en: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0180939>
3. Boronat S, Sábado C, Vendrell T. Complejo Esclerosis Tuberosa. Grupo de Trabajo sobre el Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformados (GT-CSGP). Barcelona, España. Julio, 2015. Disponible en: https://www.orpha.net/data/patho/Cpg/es/ComplejoEsclerosisTuberosa_ES-es_CPG_ORPHA805.pdf
4. Oprea N, McCormack FX, Byrnes S, Kinder BW. Clinical Predictors of Mortality and Cause of Death in Lymphangioleiomyomatosis: A Population-based Registry. Lung 2013, 191-235. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23007140>. DOI: 10.1007/s00408-012-9419-3
5. R. Cenjor, E. Peces, V. Villena. Linfangioleiomiomatosis. Rev Patol Respir. 2013; 16(2): 55-58. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/303855950> DOI: 10.13140/RG.2.1.4537.5607
6. Cooley, J., Lee, Y. C. G., & Gupta, N. Spontaneous Pneumothorax in Diffuse Cystic Lung Diseases. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2017; 23(4), 323-333. Disponible en: <http://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000391>
7. Ansótegui E, Mancheño N, Vera-Sempere F, Padilla J. Linfangioleiomiomatosis. Archivos de Bronconeumología, España. 2011; 47(2):85-93. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289610003339>. DOI: 10.1016/j.arbres.2010.08.008
8. Taveira-Dasilva A. et al. Changes in Lung Function and Chylous Effusions in Patients With Lymphangioleiomyomatosis Treated With Sirolimus. Ann Intern Med. 2011; 154:797-805. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3176735/> DOI: 10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00007.
9. McCormack, F. X., Inoue, Y., Moss, J., Singer, L. G., Strange, C., Nakata, K., ... Trapnell, B. C. (2011). Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis. The New England Journal of Medicine, 364(17), 1595-1606. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1100391>
10. El-Chemaly, S., Taveira-Dasilva, A., Goldberg, H. J., Peters, E., Haughey, M., Ienfang, D., Henske, E. P. Sirolimus and Autophagy Inhibition in Lymphangioleiomyomatosis: Results of a Phase I Clinical Trial. Chest, 2017; 151(6), 1302-1310. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.033>