

## Inibidores da mTOR são a primeira escolha no tratamento de angiomiolipomas renais associados à esclerose tuberosa

mTOR inhibitors are the first-choice therapy for renal angiomyolipomas secondary to tuberous sclerosis

### Autores

Aline Grosskopf Monich<sup>1,2</sup> 

Mariana Faucz Munhoz da Cunha<sup>3,4</sup> 

Fellype Carvalho Barreto<sup>1,5</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal do Paraná, Departamento de Clínica Médica, Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>2</sup>Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Serviço de Nefrologia, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Federal do Paraná, Departamento de Pediatria, Serviço de Nefrologia Pediátrica, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>4</sup>Hospital Pequeno Príncipe, Serviço de Nefrologia Pediátrica, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>5</sup>Universidade Federal do Paraná, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Nefrologia, Curitiba, PR, Brasil.

Data de submissão: 02/06/2023.

Data de aprovação: 19/06/2023.

Data de publicação: 21/07/2023.

### Correspondência para:

Fellype Carvalho Barreto.  
E-mail: fellype.barreto@ufpr.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0077pt>

Caro Editor

Lemos com grande interesse o relato de caso “Tratamento endovascular de sangramentos e angiomiolipomas de aneurismas intrarrenais em um paciente com esclerose tuberosa e doença renal policística” de Leite et al.<sup>1</sup>, os quais reportam o sucesso terapêutico da embolização. Esse tratamento intervencionista preemptivo e curativo, nos casos de hemorragias, é preferencial às nefrectomias, tanto parciais quanto totais, para preservar o parênquima e a função renais<sup>2</sup>. Porém, vale ressaltar que, atualmente, o tratamento preemptivo de primeira escolha angiomiolipomas renais secundários à esclerose tuberosa é o medicamentoso, com inibidores da mTOR (imTOR), e não a embolização<sup>3,4</sup>.

A esclerose tuberosa é uma doença autossômica dominante causada por variantes patogênicas nos genes *TSC1* e *TSC2*, que codificam as proteínas hamartina e tuberina, respectivamente. A perda de função dessas proteínas causa a ativação aberrante da via mTOR e, consequentemente, a modificação do ciclo celular, alterações na síntese de proteínas, de fatores de crescimento e de lipídeos que acarretam proliferação e crescimento celulares exacerbados e o desenvolvimento de tumores<sup>3</sup>. Os imTOR são considerados o tratamento de primeira escolha para diversas manifestações da esclerose tuberosa, incluindo angiomiolipomas renais em crescimento com mais de 3 cm de diâmetro<sup>3</sup>. Do ponto de vista renal, seus potenciais benéficos são: redução do tamanho dos angiomiolipomas, menor

risco de sangramento por redução dos aneurismas intratumorais, menor necessidade de intervenções cirúrgicas e preservação da função renal<sup>3,4</sup>. Estudos de coorte demonstram também a mudança do uso histórico de embolização, como tratamento preventivo de angiomiolipomas renais, para imTOR<sup>4</sup>.

Em concordância com a literatura<sup>3,5</sup>, os dados preliminares de um estudo de coorte observacional de pacientes com esclerose tuberosa acompanhados pelo serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (dados pessoais) demonstram maior prevalência de angiomiolipomas, de complicações renais, de intervenções cirúrgicas, e de doença renal crônica nos adultos em comparação com os pediátricos. Nossos dados alertam para a necessidade de mudança na atenção à saúde desses pacientes. Dentre as intervenções cirúrgicas, a nefrectomia parcial e a total ainda foram as mais utilizadas. Adicionalmente, antes da primeira avaliação com equipe de nefrologistas, o percentual de pacientes em uso de tratamento específico com imTOR, apesar de já haver indicação para o uso, é pequeno (Tabela 1).

O relato de caso de Leite et al. sinaliza que intervenções cirúrgicas menos invasivas, que preservam o parênquima renal, podem ser usadas com sucesso no tratamento de uma das complicações mais temidas de angiomiolipomas renais, o sangramento, que pode resultar em choque hemorrágico e óbito<sup>1,3</sup>. Complementarmente, gostaríamos de reforçar a necessidade de um olhar adicional no cuidado dos pacientes com



**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO ENVOLVIMENTO RENAL DE PACIENTES COM ESCLEROSE TUBEROSA

	Pacientes pediátricos ( $< 18$ anos)	Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos)
<b>Pacientes, <i>n</i> (%)</b>	23 (48,9%)	24 (51,1%)
<b>Idade (anos)</b>	9 $\pm$ 4	25 $\pm$ 7
<b>Sexo masculino, <i>n</i> (%)</b>	13 (56,5%)	13 (54,1%)
<b>Angiomiolipomas renais, <i>n</i> (%)</b>	6 (26%)	18 (75%)
bilateralidade (%)	5 (83,3%)	17 (94,4%)
<b>Cistos renais, <i>n</i> (%)</b>	7 (30,4%)	7 (29,1%)
<b>Estágio DRC</b>		
DRC G2, <i>n</i> (%)	0	1 (4,1%)
DRC G3a, <i>n</i> (%)	0	3 (12,5%)
DRC G3b, <i>n</i> (%)	0	0
DRC G4, <i>n</i> (%)	0	0
DRC G5, <i>n</i> (%)	0	0
TRS, <i>n</i> (%)	0	1 (4,1%)
<b>HAS, <i>n</i> (%)</b>	2 (8,6%)	4 (16,6%)
<b>Uso de imTOR, <i>n</i> (%)</b>	7 (30,4%)	6 (25%)
indicação neurológica, <i>n</i> (%)	4 (57,1%)	2 (33,3%)
indicação cardíaca, <i>n</i> (%)	1 (14,2%)	1 (16,6%)
indicação renal, <i>n</i> (%)	0	3 (50%)
indicação dermatológica, <i>n</i> (%)	2 (28,5%)	0
<b>Episódios prévios de complicações renais, <i>n</i> (%)</b>	0	7
hemorragia retroperitoneal, <i>n</i> (%)	0	2 (28,5%)
nefrectomia parcial, <i>n</i> (%)	0	1 (14,3%)
nefrectomia total, <i>n</i> (%)	0	2 (28,5%)
embolização arterial, <i>n</i> (%)	0	1 (14,3%)
óbito por choque hemorrágico, <i>n</i> (%)	0	1 (14,3%)

DRC: doença renal crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; imTOR: inibidores da mTOR; TRS: terapia renal substitutiva.

esclerose tuberosa. Eles precisam ser acompanhados regularmente por um nefrologista desde a infância, a fim de possibilitar o diagnóstico precoce do envolvimento renal e de sua evolução, de monitorar a função renal, e permitir o início oportuno do tratamento específico com imTOR para reduzir o risco de complicações renais e a necessidade de intervenção cirúrgica. O tratamento multidisciplinar, aliado à difusão do conhecimento sobre esclerose tuberosa entre os profissionais de saúde, é crucial para a melhoria da sobrevida e da qualidade de vida desses pacientes.

## AGRADECIMENTOS

Nosso agradecimento à equipe multidisciplinar do Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas

da Universidade Federal do Paraná (CENEP – CHC/UFPR) pela coparticipação no atendimento aos pacientes com esclerose tuberosa.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

AGM, MFMC e FCB contribuíram substancialmente na concepção ou no desenho do trabalho; na coleta, análise ou interpretação dos dados; redação do trabalho ou na sua revisão crítica; aprovação final da versão a ser publicada.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não têm conflito de interesse relacionado a esta publicação.

**REFERÊNCIAS**

1. Leite T, Pazinato LV, Vidal MJA, Freitas D, Leal Fo JMM. Endovascular treatment of intrarenal aneurysms bleeding and angiomyolipomas in a patient with tuberous sclerosis and polycystic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2023;45(1):111–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2021-0023>. PubMed PMID: 34328493.
2. Williams JM, Racadio JM, Johnson ND, Donnelly LF, Bissler JJ. Embolization of renal angiomyolipomata in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(1):95–102. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.09.028>. PubMed PMID: 16377390.
3. Bissler JJ, Christopher Kingswood J. Renal manifestation of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(3):338–47. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.31654>. PubMed PMID: 30307110.
4. Li M, Zhou Y, Chen C, Yang T, Zhou S, Chen S, et al. Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: a meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):39. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1012-x>. PubMed PMID: 30760308.
5. Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: key findings from the final analysis of the TOSCA study focussing mainly on renal Angiomyolipomas. *Front Neurol.* 2020;11:972. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00972>. PubMed PMID: 33041968.