

Uso de sirolimo no tratamento de linfangioleiomiomatose: resposta favorável em pacientes com diferentes manifestações extrapulmonares*

Use of sirolimus in the treatment of lymphangioleiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations

Carolina Salim Gonçalves Freitas¹, Bruno Guedes Baldi², Mariana Sponholz Araújo¹, Glaucia Itamaro Heiden¹, Ronaldo Adib Kairalla³, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho⁴

Resumo

Objetivo: A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença rara que é atualmente considerada uma neoplasia de baixo grau com potencial metastático e evolução variável. Os inibidores de *mammalian target of rapamycin* (mTOR), como o sirolimo e o everolimo, recentemente se tornaram uma opção para o tratamento de pacientes com LAM, especialmente daqueles com manifestações extrapulmonares. O objetivo deste estudo foi descrever quatro casos de pacientes com LAM no Brasil que apresentaram melhora, especialmente das manifestações extrapulmonares, após tratamento com sirolimo (em doses de 1-4 mg/dia). **Métodos:** Descrevemos quatro casos de pacientes com LAM e diferentes manifestações extrapulmonares tratados com sirolimo. **Resultados:** Após o tratamento com sirolimo por 12 meses, um paciente apresentou resolução do quilotórax de difícil manejo, um paciente teve redução significativa do volume do angiomiolipoma renal, e uma paciente apresentou regressão importante de linfangioleiomiomas retroperitoneais e linfonodomegalias abdominais. Após tratamento com sirolimo por 6 meses, um paciente apresentou redução significativa de volumoso linfangioleiomioma retroperitoneal. **Conclusões:** Nossos achados confirmam que os inibidores de mTOR são benéficos para pacientes com LAM, especialmente para aqueles com manifestações extrapulmonares, tais como angiomiolipomas renais, linfangioleiomiomas e derrames de origem quilosa. Entretanto, alguns pontos, tais como a dose ideal, a duração do tratamento e os efeitos adversos em longo prazo, ainda precisam ser esclarecidos para que os inibidores de mTOR possam ser incorporados na abordagem da LAM.

Descritores: Neoplasias; Linfangioleiomiomatose/terapia; Serina-treonina quinases TOR; Sirolimo.

Introdução

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença rara de etiologia indeterminada; acomete principalmente mulheres em idade reprodutiva, e sua prevalência é de cerca de 1/1.000.000 habitantes. A LAM pode ocorrer isoladamente ou com o complexo de esclerose tuberosa (CET).⁽¹⁻³⁾ A doença é caracterizada por proliferação de

células atípicas (células de LAM) que exibem características de neoplasia de baixo grau, com potencial metastático, levando a obstrução vascular e brônquica e formação de cistos.⁽⁴⁻⁸⁾

As principais manifestações clínicas da LAM são dispneia progressiva aos esforços, tosse seca, pneumotórax espontâneo recorrente, quilotórax

1. Médica Colaboradora. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Médico Assistente. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. Professor Associado. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

4. Professor Titular. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

*Trabalho realizado na Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Carolina Salim Gonçalves Freitas. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 8º andar, bloco 2, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 2661-5191. Fax: 55 11 2661-5695. E-mail: carolinasalim@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 13/01/2015. Aprovado, após revisão, em 8/4/2015.

e hemoptise.^(1,3,9) Podem surgir angiomiolipomas renais e linfangioleiomiomas. Na TC de tórax, o achado característico é a presença de cistos pulmonares difusos com paredes regulares e finas. Embora os testes de função pulmonar possam ser normais, pode ocorrer declínio progressivo e variável da função pulmonar ao longo do tempo. Redução da DLCO é a alteração mais frequente e, na espirometria, mais comumente se observa padrão de obstrução ao fluxo aéreo, além de aprisionamento aéreo, inclusive com possibilidade de resposta positiva ao teste de broncodilatação em até 25% dos casos.⁽¹⁰⁻¹²⁾

O diagnóstico definitivo de LAM baseia-se no seguinte^(3,6):

- achados característicos na TCAR de tórax, ou seja, cistos pulmonares difusos e com paredes regulares, associados a angiomiolipoma renal, derrame pleural/ascite quilosa, linfangioleiomioma/envolvimento ganglionar ou diagnóstico definitivo ou provável de CET
- presença de cistos pulmonares compatíveis com LAM na TCAR de tórax e achados patológicos de LAM em amostra de tecido pulmonar obtida preferencialmente por meio de biópsia cirúrgica

A dosagem sérica de VEGF-D, um marcador de linfangiogênese, tem ganhado espaço no auxílio ao diagnóstico, bem como na avaliação da progressão da doença. Atualmente, considera-se que achados de TC de tórax compatíveis com LAM associados à elevação do VEGF-D são suficientes para o diagnóstico da doença.^(13,14)

A evolução da LAM é bastante variável, indo desde pacientes assintomáticas até pacientes com insuficiência respiratória progressiva com necessidade de transplante pulmonar. A sobrevida em estudos recentes tem se mostrado melhor que a descrita previamente; um estudo recente conduzido em nosso meio demonstrou que ela chega a 90% em cinco anos.⁽¹⁵⁾

Diversos medicamentos já foram utilizados na tentativa de controlar a LAM. Os inibidores de metaloproteinases de matriz, tais como a doxiciclina, e o bloqueio hormonal apresentaram resultados controversos e não são recomendados para o tratamento da LAM.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ Atualmente, os inibidores de *mammalian target of rapamycin* (mTOR, alvo da rapamicina em mamíferos), como o sirolimo e o everolimo, são promissores no tratamento da LAM, especialmente na melhora

das manifestações extrapulmonares e na estabilização ou eventualmente na melhora da função pulmonar.^(20,21)

O objetivo do presente estudo foi descrever uma série de casos de pacientes com LAM no Brasil que utilizaram sirolimo, com efeitos positivos especialmente nas manifestações extrapulmonares.

Série de casos

De um total de 10 pacientes com LAM em uso de sirolimo em nosso centro durante o estudo, descrevemos quatro casos de pacientes nos quais o medicamento foi utilizado fundamentalmente em virtude do acometimento extrapulmonar.

Caso 1

Uma paciente de 48 anos, tabagista (com carga tabágica de 15 anos-maço) foi internada com história de dispneia havia dois anos, com piora havia uma semana. Negava outras doenças. A paciente relatou que fora submetida a ooforectomia havia nove anos em virtude de um tumor benigno e a nefrectomia direita havia 6 meses em virtude de angiomiolipoma renal. Não apresentava história de exposição relevante. O exame físico revelou que a paciente estava emagrecida, com murmúrio vesicular abolido em todo o hemitórax direito e SpO₂ de 92% em ar ambiente. A radiografia de tórax revelou derrame pleural volumoso à direita (Figura 1). A paciente foi submetida a toracocentese, confirmando-se o diagnóstico de quilotórax. A prova de função pulmonar realizada após a drenagem revelou CVF de 3,12 l (100% do previsto), VEF₁ de 1,95 l (75% do previsto), VEF₁/CVF de 0,62, CPT de 5,27 l (92% do previsto) e DLCO de 15,41 ml/min/mmHg (65% do previsto; Tabela 1). A TC de tórax revelou cistos pulmonares difusos com paredes regulares. A paciente apresentou piora da dispneia e quilotórax de difícil manejo, mantendo-se um alto débito de drenagem a despeito do tratamento com nutrição parenteral total. Optou-se por iniciar tratamento com sirolimo (1 mg/dia). Observou-se resolução do quilotórax e estabilidade funcional após 12 meses de tratamento (Figura 1 e Tabela 1).

Caso 2

Uma paciente de 25 anos, com diagnóstico de LAM associada a CET, apresentava história de pneumotórax de repetição e pleurodese havia

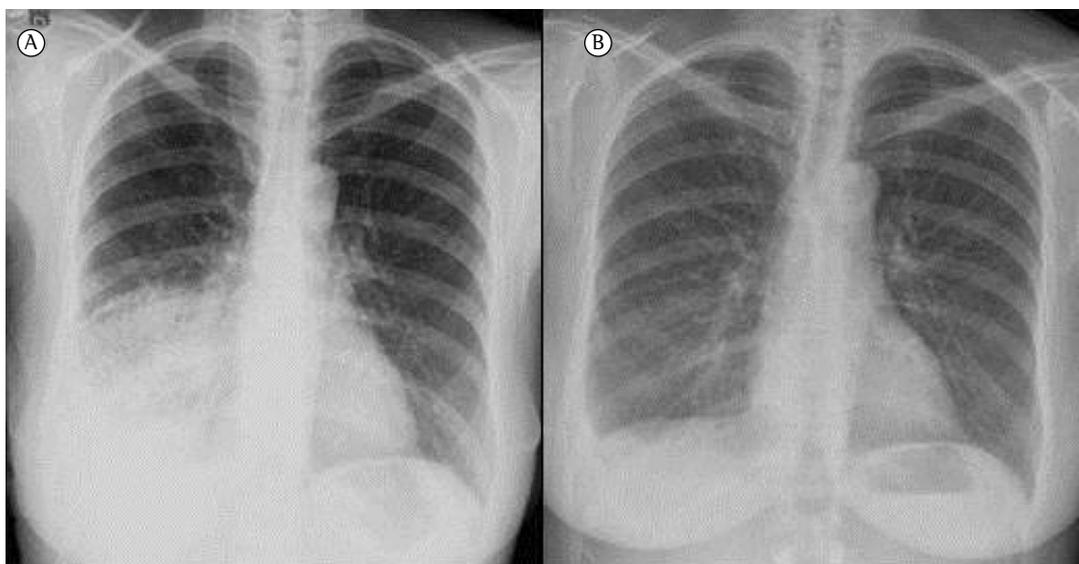


Figura 1 - Radiografia de tórax antes do tratamento com sirolimo (em A) e após 12 meses de tratamento com o medicamento (em B), mostrando a resolução do quilotórax.

Tabela 1 - Resultados da prova de função pulmonar antes e depois do tratamento com sirolimo.^a

Caso	CVF		VEF ₁		DLCO	
	pré-tratamento	pós-tratamento	pré-tratamento	pós-tratamento	pré-tratamento	pós-tratamento
1	3,12 (100)	3,22 (103)	1,95 (75)	2,0 (77)	15,41 (65) ^b	17,54 (74) ^b
3	2,36 (61)	3,53 (91)	1,49 (46)	2,02 (62)	-	-
4	3,96 (90)	3,92 (89)	3,37 (89)	3,4 (90)	20,12 (98) ^b	20,4 (99) ^b

^aValores expressos em l (% do previsto), exceto onde indicado. ^bValores expressos em ml/min/mmHg (% do previsto).

dois anos. Negava tabagismo e não apresentava história de exposição relevante. Em virtude do acometimento neurológico associado ao CET, a paciente apresentava crises convulsivas frequentes e déficit cognitivo. Apresentava ainda angiomiolipoma renal bilateral de grande volume, além de ter sido anteriormente submetida a nefrectomia parcial direita em virtude de hemorragia. A paciente usava goserelina e doxiciclina desde 2010 e apresentou aumento progressivo do tumor renal nos últimos dois anos. Optou-se por iniciar tratamento com sirolimo, inicialmente na dose de 6 mg/dia, com posterior redução para 2 mg/dia em virtude de náuseas e vômitos. Após 12 meses, observou-se redução significativa do tamanho do angiomiolipoma (de cerca de 20 cm, com massas confluentes, para cerca de 3 cm; Figura 2). Em virtude do déficit cognitivo, a paciente não foi submetida a avaliação funcional pulmonar.

Caso 3

Uma paciente de 26 anos, não tabagista, com dispneia aos esforços havia três anos,

apresentou piora aguda do quadro. Em 2011, foi identificado quilotórax volumoso, que não foi investigado na época. Após um ano, a paciente foi internada para investigação. As TCs de tórax e de abdome evidenciaram cistos difusos no parênquima pulmonar, além de volumosos linfangioleiomiomas retroperitoneais e linfonodomegalias abdominais. Confirmou-se o diagnóstico de LAM, e a prova de função pulmonar inicial apresentou os seguintes resultados: CVF de 2,36 l (61% do previsto), VEF₁ de 1,49 l (46% do previsto) e VEF₁/CVF de 0,63. Foi iniciado o tratamento com sirolimo (2 mg/dia) e, após 12 meses de tratamento, a paciente apresentou regressão significativa das massas retroperitoneais e abdominais (Figura 3), além de melhora da função pulmonar (Tabela 1).

Caso 4

Uma paciente de 37 anos, não tabagista, apresentava dor abdominal difusa. A paciente não apresentava sintomas respiratórios, história de exposição relevante ou doenças associadas.

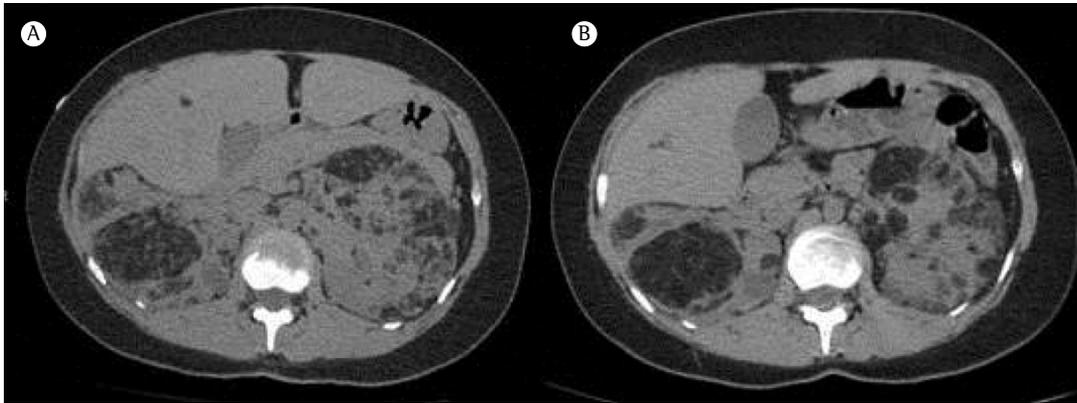


Figura 2 - TC de abdome antes do tratamento com sirolimo (em A) e após 12 meses de tratamento com o medicamento (em B), mostrando diminuição do volume dos angiomiolipomas renais bilaterais.

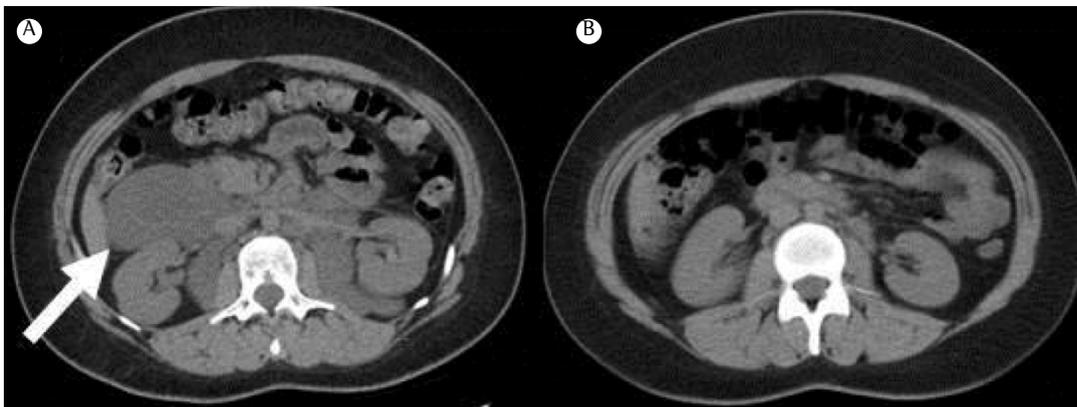


Figura 3 - TC de abdome antes do tratamento com sirolimo (em A) e após 12 meses de tratamento com o medicamento (em B), mostrando diminuição importante do volume dos linfangioleiomiomas retroperitoneais (seta branca).

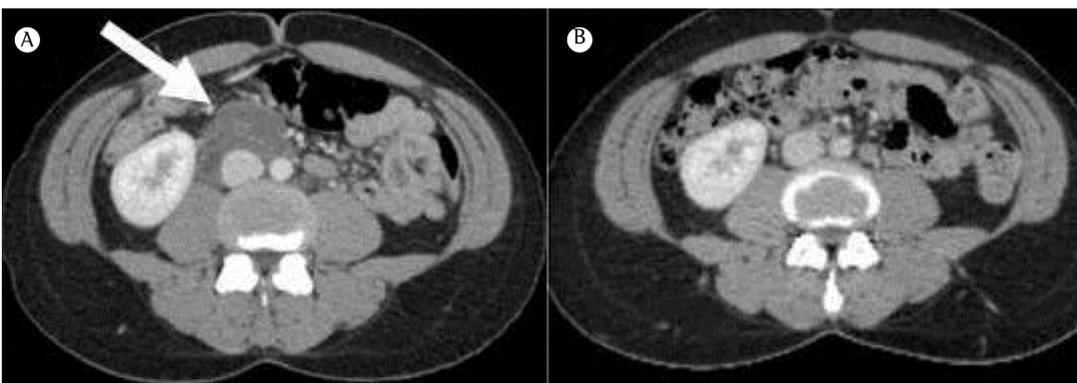


Figura 4 - TC de abdome antes do tratamento com sirolimo (em A) e após 6 meses de tratamento com o medicamento (em B), mostrando resolução de linfangioleiomioma abdominal (seta branca).

Durante a investigação, foi identificada uma massa retroperitoneal volumosa e heterogênea, de aproximadamente 18 cm de extensão. Realizou-se biópsia da massa abdominal, confirmando-se

o diagnóstico de linfangioleiomioma. A TC de tórax evidenciou cistos esparsos no parênquima pulmonar, ao passo que os resultados da prova de função pulmonar, incluindo a DLCO, foram

normais (Tabela 1). Foi iniciado o tratamento com sirolimo (2 mg/dia) devido à extensão da massa abdominal, com sintomas e risco de hemorragia. Após 6 meses de uso do medicamento, houve diminuição significativa do volume do linfangioleiomioma (Figura 4).

Discussão

Nos quatro casos de pacientes com LAM descritos acima, o uso de sirolimo (1-6 mg/dia) teve efeitos positivos, especialmente nas manifestações extrapulmonares, incluindo redução do volume de angiomiolipomas renais, de massas abdominais e de massas retroperitoneais, além de resolução do quilotórax.

Vários medicamentos já foram utilizados na tentativa de controlar a LAM, baseando-se nos diversos mecanismos envolvidos em sua fisiopatologia. A doxiciclina, apesar de sua ação no bloqueio de metaloproteinasas, não é recomendada no momento, pois um estudo randomizado recente demonstrou ausência de efeito na função pulmonar.^(16,17) O bloqueio hormonal, com a utilização de progesterona e análogos de hormônio liberador de gonadotrofina, apresentou resultados controversos e também não é indicado no momento.^(18,19)

A mutação dos genes *TSC1* e *TSC2*, observada na LAM, está associada a desregulação e hiperativação da via do mTOR, que atua no controle da síntese proteica e do crescimento celular. Os inibidores de mTOR inibem a ativação e a proliferação de linfócitos T, que ocorrem em resposta ao estímulo de antígenos e de citocinas, ligando-se à proteína FKBP-12 para formar um complexo imunossupressor. Esse complexo liga-se ao mTOR, uma quinase regulatória importante, inibindo sua atividade, o que, em última análise, bloqueia a proliferação celular.

Evidências recentes têm demonstrado que os inibidores de mTOR são opções promissoras para pacientes com LAM e podem ser utilizados em casos de angiomiolipomas renais e linfangioleiomiomas de grande volume, bem como no controle do quilotórax e da ascite quilosa, além de serem benéficos para a função pulmonar, principalmente em pacientes com rápido declínio da capacidade respiratória e com limitação do fluxo aéreo não grave,^(20,22) como observado em nossa série de casos.

Embora o uso de sirolimo em pacientes com LAM seja promissor, algumas questões ainda

não estão plenamente definidas, tais como a necessidade de dosagem sérica da medicação (como ocorre em pacientes que receberam transplante renal ou pulmonar, por exemplo), o tempo de tratamento e sua segurança em longo prazo. Estudos recentes demonstraram que é possível usar a droga em doses mais baixas, a fim de reduzir os efeitos adversos, sem comprometer a resposta favorável.⁽²³⁾ Habitualmente, utilizam-se doses de 1 a 2 mg/dia; porém, em casos de angiomiolipomas renais volumosos, podem ser utilizadas doses iniciais maiores. Um estudo realizado por Yao et al. demonstrou que os efeitos favoráveis do sirolimo na função pulmonar mantiveram-se após um período prolongado de tratamento (cerca de três anos e meio) e que, embora sejam comuns os efeitos adversos, tais como hipercolesterolemia, aumento de infecções do trato respiratório, diarreia, estomatite, acne e outras alterações cutâneas, eles geralmente são de leve intensidade e não determinam a interrupção do tratamento.⁽²⁴⁾ Entretanto, ainda não está completamente estabelecido o risco de recidiva da doença após a suspensão da medicação.

Os inibidores de mTOR tornaram-se uma opção terapêutica importante em casos selecionados de LAM, especialmente em pacientes com manifestações extrapulmonares significativas, como angiomiolipomas renais, linfangioleiomiomas e derrames de origem quilosa. Entretanto, alguns pontos (tais como a dose ideal e a duração do tratamento) ainda precisam ser esclarecidos em estudos prospectivos futuros para que os inibidores de mTOR sejam definitivamente incorporados na abordagem da LAM.

Referências

1. Glassberg MK. Lymphangioleiomyomatosis. Clin Chest Med. 2004;25(3):573-82, vii. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2004.05.003>
2. Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J. 2006;27(5):1056-65.
3. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J. 2010;35(1):14-26. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00076209>
4. Pacheco-Rodriguez G, Kristof AS, Stevens LA, Zhang Y, Crooks D, Moss J, Giles F. Filley Lecture. Genetics and gene expression in lymphangioleiomyomatosis. Chest. 2002;121(3 Suppl):56S-60S. http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.3_suppl.56S
5. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, Barnes PM, Bechtel J, Falk R, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangioleiomyomatosis histologic score. Am

- J Surg Pathol. 2001;25(4):479-84. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-200104000-00007>
6. Pallisa E, Sanz P, Roman A, Majó J, Andreu J, Cáceres J. Lymphangioleiomyomatosis: pulmonary and abdominal findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2002;22 Spec No:S185-98. http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc13s185
 7. Hayashi T, Fleming MV, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Moss J, Ferrans VJ, et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Hum Pathol*. 1997;28(9):1071-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177\(97\)90061-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177(97)90061-7)
 8. McCormack FX, Travis WD, Colby TV, Henske EP, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: calling it what it is: a low grade, destructive, metastasizing neoplasm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(12):1210-2. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201205-0848OE>
 9. Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, Huggins JT, Young LR, Sullivan EJ, et al. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest*. 2006;129(5):1274-81. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.5.1274>
 10. Yen KT, Putzke JD, Staats BA, Burger CD. The prevalence of acute response to bronchodilator in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respirology*. 2005;10(5):643-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2005.00762.x>
 11. Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, Matsui K, Ferrans VJ, 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(6):1072-6. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.6.2102125>
 12. Baldi BG, Albuquerque AL, Pimenta SP, Salge JM, Kairalla RA, Carvalho CR. Exercise performance and dynamic hyperinflation in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(4):341-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201203-0372OC>
 13. Glasgow CG, Avila NA, Lin JP, Stylianou MP, Moss J. Serum vascular endothelial growth factor-D levels in patients with lymphangioleiomyomatosis reflect lymphatic involvement. *Chest*. 2009;135(5):1293-300. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1160>
 14. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest*. 2010;138(3):674-81. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0573>
 15. Baldi BG, Freitas CS, Araújo MS, Dias OM, Pereira DA, Pimenta SP, et al. Clinical course and characterisation of lymphangioleiomyomatosis in a Brazilian reference centre. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31(2):129-35.
 16. Chang WY, Cane JL, Kumaran M, Lewis S, Tattersfield AE, Johnson SR. A 2-year randomised placebo-controlled trial of doxycycline for lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1114-23. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00167413>
 17. Pimenta SP, Baldi BG, Kairalla RA, Carvalho CR. Doxycycline use in patients with lymphangioleiomyomatosis: biomarkers and pulmonary function response. *J Bras Pneumol*. 2013;39(1):5-15. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000100002>
 18. Baldi BG, Medeiros Junior P, Pimenta SP, Lopes RI, Kairalla RA, Carvalho CR. Evolution of pulmonary function after treatment with goserelin in patients with lymphangioleiomyomatosis. *J Bras Pneumol*. 2011;37(3):375-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000300015>
 19. Harari S, Cassandro R, Chiodini I, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Effect of a gonadotrophin-releasing hormone analogue on lung function in lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2008;133(2):448-54. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-2277>
 20. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1595-606. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1100391>
 21. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, Moss J. Changes in lung function and chyloous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med*. 2011;154(12):797-805, W-292-3.
 22. Neurohr C, Hoffmann AL, Huppmann P, Herrera VA, Ihle F, Leuschner S, et al. Is sirolimus a therapeutic option for patients with progressive pulmonary lymphangioleiomyomatosis? *Respir Res*. 2011;12:66. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-12-66>
 23. Ando K, Kurihara M, Kataoka H, Ueyama M, Togo S, Sato T, et al. Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig*. 2013;51(3):175-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2013.03.002>
 24. Yao J, Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, Stylianou M, Moss J. Sustained effects of sirolimus on lung function and cystic lung lesions in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(11):1273-82. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201405-0918OC>