

## Tratamento da linfangioleiomiomatose e Camões

Treatment of lymphangioleiomyomatosis and Camões

Rogério Rufino<sup>1</sup>

Em 1958, Laipply e Sherrick descreveram um caso de derrame quiloso e hiperplasia angiomiomatosa intratorácica, que seria posteriormente reconhecido como a primeira publicação a respeito da linfangioleiomiomatose (LAM).<sup>(1)</sup> Nesses 57 anos, muito foi somado ao conhecimento da LAM, que é uma doença crônica, multissistêmica, rara, de acometimento preferencial em mulheres, caracterizada pela formação de cistos (destruição pulmonar), derrame quiloso e lesões extrapulmonares como angiomiolipomas, tumores linfáticos e linfangioleiomiomas.<sup>(2)</sup> A LAM pode ser classificada como uma doença autossômica dominante, causada pela mutação do *TSC1* ou *TSC2*, e apresentação clínica com déficit cognitivo, autismo, convulsões e lesões de hamartomas no cérebro, coração, pele, rim, olhos, pulmões ou fígado<sup>(2)</sup>; ou pode ser esporádica, em decorrência de mutação somática (sem transmissão para descendentes) no gene *TSC2*.<sup>(2)</sup> Na sua patogenia, as células de LAM (células neoplásicas) possuem características de melanócitos e de células encontradas no músculo liso.<sup>(2)</sup> A LAM é considerada uma neoplasia de baixo grau, destrutiva e com lesões metastáticas.<sup>(3)</sup> O diagnóstico de LAM consegue ser estabelecido, em muitos casos, pelas seguintes características: cistos pulmonares com paredes finas na TCAR de tórax, história de esclerose tuberosa, LAM familiar ou pneumotórax; dosagem elevada de VEGF no sangue ( $\geq 800$  pg/ml); presença de linfangioleiomiomas e angiomiolipomas na TC ou ressonância magnética de abdômen; derrame quiloso; ou presença de células de LAM e detecção de HMB-45 no material de biópsia pulmonar.<sup>(4)</sup> O diagnóstico da LAM foi aprimorado nessas últimas décadas, e a proposta terapêutica foi modificada a partir de 2000, com a descrição da mutação do gene *TSC2*. A presença dessa mutação caracteriza-se com o aumento da síntese proteica e crescimento celular pela via de estimulação de *mammalian target of rapamycin* (mTOR).<sup>(5)</sup> Medicamentos como o sirolimo ou everolimo foram avaliados para o uso na LAM, pois eles possuem

ação inibitória no mTOR, especificamente no complexo 1.<sup>(4)</sup> Ou seja, eles poderiam reduzir ou controlar o excesso de estimulação desencadeado pelas mutações. Em 2008, publicou-se um estudo aberto no tratamento de LAM que evidenciava a redução de angiomiolipomas renais com o uso de sirolimo, assim como o retorno do crescimento tumoral após a sua suspensão.<sup>(5)</sup> Atualmente, os inibidores de mTOR são considerados efetivos para as manifestações torácicas (quilotórax) e extratorácicas (angiomiolipoma) e auxiliares na estabilização da função pulmonar na LAM.<sup>(3)</sup> Freitas et al.,<sup>(6)</sup> na edição de maio-junho de 2015 do JBP, apresentam uma série de casos com manifestações extrapulmonares e a opção do uso de sirolimo para o controle da LAM. Os resultados são animadores, como demonstrado pelas imagens de redução do volume de angiomiolipomas renais, das massas abdominais e retroperitoneais e da resolução do quilotórax. Houve também a estabilização da função pulmonar. Essa primeira publicação brasileira demonstrou que o sirolimo é uma real opção terapêutica no controle da LAM. Outros aspectos questionados pelos autores e ainda sem resposta na literatura versam sobre a dosagem laboratorial de sirolimo, o tempo de uso e a segurança no longo prazo do tratamento.<sup>(6)</sup> Temos então um período promissor de avanços na LAM. De fato, as doenças intersticiais, como a LAM, apresentam novidades terapêuticas. A fibrose pulmonar idiopática obteve um avanço terapêutico relevante recentemente com as primeiras drogas específicas para seu tratamento, aprovadas nos EUA: pirfenidona e nintedanibe.<sup>(7,8)</sup> Na sarcoidose e na esclerose sistêmica, há novos medicamentos que estão sendo avaliados nos casos de refratariedade terapêutica.<sup>(9,10)</sup> Além disso, o transplante de pulmão consolida-se como uma opção nas doenças intersticiais, como foi demonstrado no estudo de Rubin et al.,<sup>(11)</sup> publicado no presente número do JBP, cuja recuperação do volume pulmonar após o transplante pulmonar unilateral em pacientes com fibrose pulmonar idiopática foi, em média, de 620 ml no primeiro ano de seguimento, mas

<sup>1</sup> Disciplina de Pneumologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

a mortalidade antes de um ano de seguimento foi de 30%.

Estamos num processo de novos rumos terapêuticos. Assim, com os novos tratamentos das doenças intersticiais pulmonares, me referencio com o Canto VI de Os Lusíadas:

*Outras palavras tais lhe respondia  
O Capitão, e logo, as velas dando,  
Para as terras da Aurora se partia,  
Que tanto tempo há já que vai buscando.  
No piloto que leva não havia  
Falsidade, mas antes vai mostrando  
A navegação certa; e assim caminha  
Já mais seguro do que dantes vinha.*  
- Luís Vaz de Camões (1524 – 1579)

## Referências

1. LAIPPLY TC, SHERRICK JC. Intrathoracic angiomatous hyperplasia associated with chronic chylothorax. *Lab Invest.* 1958;7(4):387-400.
2. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. *Clin Epidemiol.* 2015;7:249-57. <http://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S50780>
3. Xu KF, Lo BH. Lymphangioleiomyomatosis: differential diagnosis and optimal management. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:691-700. <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S50784>
4. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part I. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(12):1354-66. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201411-2094CI>
5. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomatous complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008;358(2):140-51. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa063564>
6. Freitas CS, Baldi BG, Araújo MS, Heiden GI, Kairalla RA, Carvalho CR. Use of sirolimus in the treatment of lymphangioleiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations. *J Bras Pneumol* 2015;41(3):275-80. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000004553>
7. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-92. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
8. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-82. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
9. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, Dudek S, Garcia JG, Perkins D, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1525-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00224513>
10. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, Berardi G, Falcione M, Danza FM, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(4):428-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.09.002>
11. Rubin AS, Nascimento DZ, Sanchez L, Watte G, Holand AR, Fassbind DA, et al. Functional improvement in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing single lung transplantation. *J Bras Pneumol.* 2015;41(4):299-304.