



## Nota clínica

## Tratamiento de la linfangioleiomiomatosis con sirolimus

Álvaro Casanova<sup>a,\*</sup>, Rosa María Girón<sup>b</sup>, Orlando Acosta<sup>c</sup>, Manuel Barrón<sup>d</sup>,  
Claudia Valenzuela<sup>b</sup> y Julio Ancochea<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital del Henares, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Instituto de Investigación Sanitaria de la Princesa, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Complejo hospitalario San Millán- San Pedro de la Rioja, Logroño, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 18 de noviembre de 2010

Aceptado el 17 de enero de 2011

On-line el 25 de marzo de 2011

## Palabras clave:

Linfangioleiomiomatosis

Esclerosis tuberosa

Sirolimus

## Keywords:

Lymphangioleiomyomatosis

Tuberous sclerosis

Sirolimus

## RESUMEN

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad pulmonar rara que afecta a mujeres jóvenes y que suele progresar hacia el fracaso del sistema respiratorio. No existe evidencia científica suficiente que justifique el uso de ningún fármaco en la LAM. El único tratamiento efectivo en los casos graves es el trasplante pulmonar. En la LAM se ha observado una activación de *mammalian target of rapamycin* (mTOR). La administración de sirolimus, un inhibidor de mTOR, parece reducir los angiomiolipomas renales que se asocian a la LAM. Además, algunos trabajos sugieren una mejoría de la función pulmonar con este fármaco. Presentamos tres mujeres con LAM que manifestaron un deterioro clínico y funcional respiratorio rápidamente progresivo y que fueron tratadas con sirolimus.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Lymphangioleiomyomatosis Treatment with Sirolimus

## ABSTRACT

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare lung disease, that predominantly affects young females and generally progresses to respiratory failure. There is not sufficient evidence to support the routine use of any treatment in LAM. The only treatment for severe LAM is currently lung transplantation. Activation of mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling pathway has been observed in LAM. LAM is often associated with angiomyolipoma in the kidneys. mTOR inhibitor sirolimus reduces angiomyolipoma volumes. Some reports have shown improvement in lung function with sirolimus in LAM.

We report 3 women with LAM, with a rapid decline in lung function and symptoms and who were treated with sirolimus.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad pulmonar rara que afecta a mujeres jóvenes en edad fértil. Se caracteriza por la proliferación de células musculares lisas atípicas («células LAM») en el intersticio pulmonar y alrededor de las estructuras broncovasculares y por la formación de quistes a nivel del parénquima, lo que conlleva una pérdida progresiva de la función pulmonar<sup>1</sup>. Se distinguen dos formas clínicas, una forma esporádica y otra asociada a esclerosis tuberosa (ET).

No existe hasta la fecha ningún tratamiento farmacológico que haya demostrado modificar el curso de la enfermedad. Durante

años la progesterona ha sido la terapia más usada en esta enfermedad, aunque no existía evidencia científica suficiente que recomendara su uso de forma rutinaria.

Los pacientes con LAM en una clase funcional III o IV de la *New York Heart Association* (NYHA) con hipoxemia en reposo y con un deterioro funcional significativo deben ser remitidos a un centro de referencia en trasplante pulmonar.

Los nuevos avances en el campo de la biología celular en LAM muestran la existencia de mutaciones somáticas en los genes de la ET. El sirolimus, un inhibidor de mTOR, podría contrarrestar las anomalías celulares resultantes. Un ensayo clínico en fase III con sirolimus está en marcha actualmente.

Se describe la evolución funcional respiratoria de tres pacientes con LAM, dos con LAM esporádica y una con LAM asociada a ET que recibieron tratamiento con sirolimus como uso compasivo.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acasanova1977@yahoo.es (Á. Casanova).

**Tabla 1**  
Evolución de la función pulmonar

Casos	%FEV <sub>1</sub>						%FVC						%DLCO					
	- 6 m	Basal*	+ 3 m	+ 6 m	+ 12 m	≥ 24m	- 6 m	Basal*	+ 3 m	+ 6 m	+ 12 m	≥ 24 m	- 6 m	Basal*	+ 3 m	+ 6 m	+ 12 m	≥ 24 m
1	66	52	70	67	73	88	122	127	138	152	161	157	41	29		43	50	51
2	60	51				54	78	94				96	41	40				37,6
3	55	43		43	47	41	101	88		101	95	103	61	41		42	45	44

%DLCO: porcentaje sobre el valor predicho de la difusión pulmonar; %FEV<sub>1</sub>: porcentaje sobre el valor predicho del volumen espiratorio en el primer segundo; %FVC: porcentaje sobre el valor predicho de la capacidad vital forzada; \*basal: previa a la instauración del tratamiento con sirolimus.

**Observación clínica**

*Caso 1*

Mujer de 44 años, exfumadora, con LAM esporádica, diagnosticada por biopsia pulmonar quirúrgica en el año 2007. No había tenido neumotórax, quilotórax ni presentaba angiomiolipomas renales en la TC de abdomen. Clínicamente refería disnea de esfuerzo progresiva que se había intensificado en los últimos meses. Las pruebas funcionales respiratorias al diagnóstico mostraron un FEV<sub>1</sub> de 1.730 ml (66,1%), una FVC de 3.720 ml (122%) y una DLCO de 3,35 mmol/ min/ kPa (40,9%). Cuatro meses después se observó un empeoramiento funcional respiratorio significativo, siendo el FEV<sub>1</sub> de 1.380 ml (52%) y la DLCO de 2,37 mmol/ min/ kPa (29%), aunque la FVC era de 3.870 ml (127%). La prueba de la marcha de los 6 minutos mostró una distancia recorrida de 486 metros, una saturación de oxígeno basal de inicio del 94% y final del 87%. Se decidió tratamiento con sirolimus, 2 mg al día por vía oral como uso compasivo. Se realizaron niveles del fármaco y controles analíticos seriados. La función pulmonar 35 meses después del inicio del tratamiento mostró un FEV<sub>1</sub> de 2.100 ml (82,7%), una FVC de 4.810 ml (161%) y DLCO de 3,91 mmol/ min/ kPa (48,7%) (tabla 1). Igualmente la prueba de la marcha de los 6 minutos mostró una mejoría, con una distancia total de 542 metros, una saturación de O<sub>2</sub> inicial del 95% y final del 90%. Durante el seguimiento los únicos efectos secundarios presentados han sido úlceras bucales y cefalea.

*Caso 2*

Mujer de 40 años, sin antecedentes de tabaquismo, diagnosticada de ET en el año 1982. En octubre de 2006 la paciente consultó por disnea de esfuerzo progresiva. Se realizó TC de tórax que evidenció la presencia de múltiples lesiones quísticas de pared fina distribuidas por ambos campos pulmonares de forma difusa (fig. 1), estableciéndose el diagnóstico de LAM asociada a ET. Tenía



**Figura 1.** TC de tórax de una paciente con LAM donde se observan múltiples lesiones quísticas de pared fina distribuidas por ambos campos pulmonares.

angiomiolipomas renales bilaterales. En octubre de 2007 tuvo un episodio de quilotórax que precisó la colocación de un tubo de drenaje endotorácico. Las pruebas funcionales mostraron un FEV<sub>1</sub> de 1.680 ml (60%), una FVC de 2.540 ml (78%) y DLCO 3,5 mmol/ min/ kPa (41,1%), habiendo experimentado en un intervalo de 8 meses un descenso de 200 ml en el FEV<sub>1</sub>, así como un empeoramiento clínico de la disnea. Se decidió, de acuerdo con la paciente, iniciar tratamiento con sirolimus a dosis de 2 mg/ día por vía oral. Durante los 24 meses de seguimiento se ha estabilizado la clínica y el deterioro de la función pulmonar, presentando en la actualidad un FEV<sub>1</sub> de 1.460 ml (53,6%), una FVC de 3.050 ml (94%) y una DLCO 3,15 mmol/ min/ kPa (37,6%) (tabla 1). La enferma no ha mostrado ningún efecto secundario de la medicación, a pesar del incremento de la misma a 3 mg.

*Caso 3*

Mujer de 37 años, exfumadora, con historia previa de neumotórax en abril de 2004 y diciembre de 2006, fue diagnosticada de LAM por biopsia pulmonar en enero de 2007. La función pulmonar en ese momento era de un FEV<sub>1</sub> de 2.010 ml (70,3%), FVC de 3.470 ml (99%) y DLCO 4,63 mmol/ min/ kPa (55,9%). No tenía angiomiolipomas renales y nunca había presentado quilotórax. Tras el diagnóstico comenzó tratamiento con progesterona a dosis de 5 mg/ día vía oral, que tomó durante 10 meses. La enfermedad fue progresando con empeoramiento clínico y funcional, mostrando un FEV<sub>1</sub> de 1.540 (54,5%), por lo que la progesterona fue suspendida, al no observar mejoría en enero de 2008. En junio de ese mismo año se decidió iniciar tratamiento con sirolimus a dosis de 2 mg/ día vía oral como uso compasivo; en ese tiempo el FEV<sub>1</sub> era de 1.230 ml (43,4%), la FVC de 3.080 ml (88%) y DLCO de 3,39 mmol/ min/ kPa (41,1%), el descenso funcional que se había observado en 13 meses fue de 780 ml en FEV<sub>1</sub>, 390 ml en la FVC y de 1,24 mmol/ min/ kPa. Tras 28 meses de la instauración de la terapia se ha ralentizado el deterioro funcional, siendo la función pulmonar en la actualidad de un FEV<sub>1</sub> de 1.050 ml (38,01%), la FVC de 3.260 (95%) y la DLCO de 4,16 mmol/ min/ kPa (50,7%) (tabla 1). Los únicos efectos secundarios presentados han sido la presencia de úlceras bucales y uñas quebradizas.

**Discusión**

El presente trabajo analiza los efectos del tratamiento con sirolimus (rapamicina) en tres pacientes con LAM, dos con LAM esporádica y una con LAM asociada a ET.

Durante años el tratamiento de la LAM se ha centrado en el uso de terapias antiestrogénicas. El hecho de que afecte casi exclusivamente a mujeres, pueda exacerbarse durante el embarazo o con la toma de anticonceptivos y la identificación de receptores de estrógenos en el tejido pulmonar ha preconizado el uso de diferentes opciones terapéuticas como la ooforectomía, el tratamiento con tamoxifeno, progesterona y análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas, con resultados variables y parciales. Se han publicado series de casos en los cuales se describe una mejoría funcional respiratoria tras la administración de progesterona<sup>2,3</sup>. Estudios más

recientes, como el de Taveira-Dasilva A et al, analizaron de forma retrospectiva a 275 pacientes con LAM, comparando el FEV<sub>1</sub> y DLCO de las pacientes que habían sido tratadas con progesterona intravenosa o con progesterona por vía oral frente a las que no habían recibido ningún tratamiento. Teniendo en cuenta las limitaciones de un estudio retrospectivo, los autores concluyen que la progesterona no ralentizaba el deterioro de la función pulmonar en la LAM<sup>4</sup>. A pesar de no haberse llevado a cabo ningún ensayo clínico controlado con placebo de tratamiento con progesterona en la LAM, esta sigue siendo la opción terapéutica más utilizada. Sin embargo, las guías de la *European Respiratory Society* sobre el diagnóstico y manejo de la LAM no recomiendan el uso de progesterona de forma rutinaria, salvo en aquellas pacientes que manifiesten un rápido deterioro tanto clínico como funcional respiratorio<sup>5</sup>.

El trasplante de pulmón constituye la única opción terapéutica cuando la enfermedad progresa. Un trabajo reciente observó una mediana de supervivencia tras el trasplante de pulmón en la LAM de 86% al año, 76% a los dos años y 65% a los 5 años<sup>6</sup>.

Existe una estrecha relación entre la LAM y el complejo esclerótica tuberosa (TSC). La ET es una enfermedad autosómica dominante, caracterizada por una mutación en uno de los genes: TSC1 o TSC2<sup>7</sup>. Estos genes codifican dos proteínas: hamartina (TSC1) y tuberina (TSC2) que regulan el tamaño y el crecimiento celular. La LAM esporádica se asocia a mutaciones somáticas en los genes del TSC. Las proteínas TSC1 y TSC2 regulan su señal a través de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), controlando el crecimiento celular, el ciclo celular, la apoptosis y la autofagia<sup>8</sup>.

Las «células LAM», unas células musculares lisas atípicas características de la LAM muestran mutaciones en estos genes (TSC1 y TSC2), lo que conlleva un déficit de las proteínas hamartina-tuberina<sup>9</sup>. La pérdida de estas proteínas produce una activación anómala de mTOR, dando lugar a un crecimiento celular descontrolado.

El sirolimus, un agente inmunosupresor aprobado por la FDA, podría remedar la función de la tuberina en pacientes con LAM, impidiendo la activación anómala de mTOR, como ha sido demostrado en modelos celulares y animales. Se conoce que inhibe la proliferación de células musculares lisas en las arterias coronarias tras la colocación de un stent. Estudios preclínicos han demostrado que el tratamiento con análogos de sirolimus (CCI-779) reduce el tamaño de los tumores en modelos animales (ratones) con ET<sup>10</sup>. Dada la eficacia y seguridad de sirolimus en estudios preclínicos, y sus potenciales efectos beneficiosos, se han diseñado estudios en humanos.

Los angiomiolipomas renales son unos tumores benignos, ricos en grasa, tejido muscular y vasos sanguíneos, presentes en el 40% de las pacientes, tanto en la LAM esporádica como en LAM asociada a ET<sup>11</sup>. Están asociados a mutaciones en los genes TSC1 y TSC2. Se han descrito casos clínicos con reducción del tamaño de los angiomiolipomas renales tras el tratamiento con sirolimus<sup>12</sup>. En el año 2008 se publicaron los resultados del primer ensayo clínico en fase II con sirolimus para el tratamiento de los angiomiolipomas renales en pacientes con ET y en pacientes con LAM<sup>13</sup>. Incluyeron en el estudio a 25 enfermas: 6 con LAM esporádica, 12 con ET y LAM y 7 con ET sin LAM. Tras 12 meses de tratamiento con sirolimus hubo

una reducción del 53,2 ± 26,6% del volumen medio de los angiomiolipomas con respecto al volumen basal. Cuando se analizaron las variables funcionales respiratorias en las 11 pacientes con LAM, observaron un incremento medio del FEV<sub>1</sub> de 118 ± 330 ml y de la FVC de 390 ± 570 ml tras 12 meses de tratamiento. Ocho de los 11 enfermos tenían un incremento de al menos 250 ml en la FVC durante el año de tratamiento con sirolimus. Estos efectos beneficiosos tendían a revertir tras la retirada del fármaco. Entre los efectos adversos más frecuentes destacan úlceras bucales, diarrea e infecciones del tracto respiratorio superior, como ocurrió en los casos presentados, en los que dos de ellos presentaron úlceras bucales. Los autores concluyen que el tratamiento con sirolimus durante un año reduce el tamaño de los angiomiolipomas renales y puede mejorar la función pulmonar en pacientes con ET y LAM.

En este trabajo se observó que en el segundo y en el tercer caso el tratamiento con sirolimus ralentizó la caída de la función pulmonar, y en el primero se evidenció una mejoría significativa. Así, tras dos años de tratamiento con sirolimus la primera paciente mejoró en 870 ml el FEV<sub>1</sub>, la segunda en 30 ml y la tercera perdió sólo 80 ml en el FEV<sub>1</sub>. Sin embargo, es preciso esperar a los resultados del ensayo clínico MILES (*The Sirolimus Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy and Safety trial*), realizado en EE.UU., en fase III, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, para vislumbrar si verdaderamente el sirolimus retrasa la pérdida de capacidad pulmonar de los pacientes con LAM.

## Bibliografía

- Johnson SR. Lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2006;27:1056-65.
- McCarty Jr KS, Mossler JA, McLelland R, Sieker HO. Pulmonary lymphangiomyomatosis responsive to progesterone. *N Engl J Med*. 1980;303:1461-5.
- Eliasson AH, Phillips YY, Tenholder MF. Treatment of lymphangiomyomatosis. A meta-analysis. *Chest*. 1989;96:1352-5.
- Taveira-Dasilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest*. 2004;126:1867-74.
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010;35:14-26.
- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006;355:1345-56.
- Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, Caines A, Evans A, Snow NJ, et al. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1247-53.
- Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A, Hunter DS, Glassberg MK, Yeung RS, et al. Tuberin regulates p70 S6 activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. A role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM). *J Biol Chem*. 2002;277:30958-67.
- Astrinidis A, Khare L, Carsillo T, Smolarek T, Au KS, Northrup H, et al. Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene TSC2 in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Med Genet*. 2000;37:55-7.
- Lee L, Sudentas P, Donohue B, Asrican K, Worku A, Walker V, et al. Efficacy of a rapamycin analog (CCI-779) and IFN-gamma in tuberous sclerosis mouse models. *Genes Chromosomes Cancer*. 2005;42:213-27.
- Antón E, Casanova A, Xaubet A, Román A, Villena V, Montero MC, et al. Lymphangiomyomatosis: a study of 72 patients from the Spanish registry. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009;26:85-91.
- Herry I, Neukirch C, Debray MP, Mignon F, Crestani B. Dramatic effect of sirolimus on renal angiomyolipomas in a patient with tuberous sclerosis complex. *Eur J Intern Med*. 2007;18:76-7.
- Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008;358:140-51.