



Editorial

Linfangioleiomiomatosis: novedades terapéuticas

Lymphangioleiomyomatosis: New Therapeutic Approaches

Álvaro Casanova^{a,*} y Julio Ancochea^b^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario del Henares, Madrid, España^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Madrid, España

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad rara que afecta a mujeres jóvenes en edad fértil. Se caracteriza por la presencia de cambios quísticos a nivel del parénquima pulmonar, neumotórax de repetición, quilotórax y angiomiolipomas renales, y en la mayoría de los casos conlleva una pérdida progresiva de la función pulmonar¹.

En las últimas dos décadas se ha producido un incremento en el conocimiento de la LAM, tanto en sus aspectos clínicos como fisiopatológicos y de biología molecular. El primer caso de LAM esporádica fue publicado en el año 1937², pero no fue hasta la década de los noventa cuando comenzaron a realizarse los primeros registros nacionales. En el año 2000 se describen mutaciones somáticas en los genes de la esclerosis tuberosa (TSC2) en pacientes con LAM³. Desde entonces, la investigación en LAM ha crecido de forma exponencial, y recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico con sirolimus multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo de esta enfermedad⁴.

No se conoce las verdaderas incidencia y prevalencia de la LAM. En Estados Unidos, The LAM Foundation tiene 1.300 pacientes registradas. En España, en los últimos años se ha llevado a cabo el registro español de LAM mediante el Proyecto de Investigación integrada (PII) de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Se han incluido 72 casos, que han sido aportados por 23 centros de 8 comunidades autónomas⁵.

Debido a su baja prevalencia, la LAM es una enfermedad bastante desconocida, incluso dentro del ámbito médico. Muchos de los síntomas de la enfermedad (disnea, tos) son similares a los de otras enfermedades pulmonares, como el asma o la bronquitis crónica, lo que hace que se diagnostique tardíamente.

El trasplante de pulmón constituye la mejor opción terapéutica en las fases avanzadas de la enfermedad⁶. El tratamiento de la LAM se ha basado en el empleo de terapias con efecto antiestrogénico, como la ooforectomía, la progesterona, el tamoxifeno y los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas. No hay ensayos clínicos controlados con placebo con estas terapias en la LAM, y su uso se debe a los resultados beneficiosos apreciados en casos

aislados o en pequeñas series de casos⁷. La guía de la European Respiratory Society sobre el diagnóstico y tratamiento de la LAM, publicada en el año 2010, no recomienda el uso de progesterona de forma habitual. Podría emplearse en las pacientes que experimentan un deterioro rápidamente progresivo de la función pulmonar⁸. En los últimos años se están ensayando nuevos fármacos en el tratamiento de la LAM, como el sirolimus (rapamicina), la doxiciclina y los inhibidores de la aromatasa (letrozol).

La «célula LAM», una célula muscular lisa inmadura que crece de forma anómala en el pulmón de las pacientes con LAM, constituye la piedra angular de esta enfermedad⁹. La LAM se asocia a mutaciones en los genes de la esclerosis tuberosa (TSC1 y TSC2), lo que conlleva un déficit de las proteínas hamartina (TSC1) y tuberina (TSC2). Estas proteínas regulan su señal a través de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) y controlan el tamaño y el crecimiento celular¹⁰. El sirolimus, un inhibidor de mTOR, podría contrarrestar el déficit de estas proteínas y restablecer el ciclo celular.

Un estudio con sirolimus en fase II no controlado con placebo en 25 pacientes con LAM y angiomiolipomas renales (AML) demostró una reducción significativa (53,2 ± 26,6%) ($p < 0,001$) del volumen de los AML a los 12 meses de tratamiento con respecto al volumen basal. Además, se objetivó un incremento medio del FEV₁ de 118 ± 130 ml y de la FVC de 390 ± 570 ml¹¹.

Estos potenciales efectos beneficiosos han contribuido al empleo de sirolimus como fármaco de uso compasivo en esta enfermedad. Nuestra experiencia en 3 pacientes tratadas con sirolimus en los últimos años sugirió que el sirolimus podría ralentizar la caída de la función pulmonar en la LAM¹².

Recientemente se han publicado los resultados del primer ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo sobre la eficacia y la seguridad del sirolimus en la LAM⁴. Se incluyeron en el estudio 89 pacientes con LAM con un FEV₁ medio de 48,54 ± 13,77%, con una obstrucción moderada-grave al flujo aéreo. Cuarenta y seis pacientes recibieron sirolimus y 43 pacientes, placebo. El objetivo primario del estudio era comparar la caída del FEV₁ en ambos grupos durante un periodo de 12 meses. En el grupo placebo, el cambio del FEV₁ fue de -134 ± 182 ml, y en el grupo de sirolimus, de 19 ± 124 ml, siendo la diferencia absoluta de 153 ml a favor de sirolimus. Otra variable analizada fue la FVC: se objetivó un cambio medio de la FVC de -129 ml ± 233 ml en el grupo placebo, frente a 97 ± 260 ml en el grupo de sirolimus, con una diferencia

* Autor para correspondencia.

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

media absoluta de 226 ml a favor del sirolimus. No se observaron diferencias significativas en otras variables de función pulmonar, como la capacidad de transferencia de monóxido de carbono o la distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 minutos. Tras la interrupción del tratamiento y durante un periodo de observación de 12 meses se apreció una caída de la función pulmonar similar en ambos grupos, lo que indica un efecto beneficioso sobre la función pulmonar sólo durante el periodo de tratamiento. Entre los efectos adversos más frecuentes destacaron mucositis, diarrea, náuseas, hipercolesterolemia y edemas en miembros inferiores.

Estos resultados indican que el sirolimus podría ser útil en el tratamiento de los pacientes con LAM con afectación moderada o grave de la función pulmonar. Se necesitan más estudios para conocer el efecto real del sirolimus en la LAM, que incluyan pacientes con afectación pulmonar leve y muy grave.

La doxiciclina constituye otra terapia en fase de investigación en la LAM. Estudios *in vitro* muestran un incremento de las metaloproteinasas de la matriz (MMP), en particular de la MMP-2 y la MMP-9, en la LAM¹³. Los valores elevados de estas enzimas proteolíticas pueden contribuir a la destrucción del parénquima pulmonar. Además, las MMP pueden cuantificarse en la orina. La doxiciclina, un antibiótico de uso común, inhibe la síntesis y la activación de estas MMP, así como la proliferación de diferentes tipos celulares (células musculares lisas, células cancerígenas)¹⁴. Se postula que podría tener un efecto beneficioso en el tratamiento de la LAM. Moses et al.¹⁵ observaron una mejoría del FEV₁ y de la oxigenación durante el ejercicio en una paciente con LAM tratada con 100 mg diarios de doxiciclina. En la Conferencia anual LAM en Cincinnati (2006) se presentaron los datos preliminares de 10 pacientes con LAM tratadas con doxiciclina, con mejoría de la distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 min y en la escala de disnea de Borg¹⁶. En ambos estudios los valores inicialmente elevados de MMP-2 y MMP-9 en orina eran indetectables tras el tratamiento con doxiciclina. Un ensayo clínico con doxiciclina en LAM está actualmente en marcha en el Reino Unido.

Más recientemente, se han postulado los inhibidores de la aromatasa como una nueva alternativa terapéutica en la LAM. Desde hace años, la investigación en LAM ha sugerido una relación entre esta enfermedad y el cáncer. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cáncer como un crecimiento celular descontrolado y difuso, que puede afectar a cualquier parte del cuerpo. Las células cancerígenas pueden invadir los tejidos circundantes y pueden metastatizar en órganos a distancia. La LAM cumple algunos aspectos de la definición previa. Se ha demostrado que las células LAM pierden el control de su crecimiento, invadiendo el pulmón, los ganglios linfáticos y otros órganos como el útero. La LAM se disemina a través de los linfáticos y puede metastatizar al pulmón¹⁷.

Los inhibidores de la aromatasa son un grupo de fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama y de ovario en mujeres posmenopáusicas¹⁸. Algunos tipos de cáncer requieren estrógenos para desarrollarse. En las mujeres premenopáusicas, la mayoría de los estrógenos corporales son producidos en los ovarios. En contraste, en las mujeres posmenopáusicas los estrógenos provienen de la transformación de los andrógenos en las glándulas adrenales y del tejido adiposo. La aromatasa es una enzima que convierte los andrógenos en estrógenos mediante

un proceso llamado aromatización. La inhibición de la aromatasa bloquea la síntesis de estrógenos. Dada la hipotética relación entre los estrógenos, el cáncer y la LAM, un bloqueo de la actividad estrogénica residual en mujeres posmenopáusicas con LAM podría contribuir a frenar la progresión de la enfermedad.

El letrozol es un inhibidor de la aromatasa. El ensayo clínico TRAIL (Trial of Aromatase Inhibition in Lymphangioleiomyomatosis) pretende aleatorizar a 60 pacientes con LAM, de los que 30 recibirán letrozol 2,5 mg/día y 30 placebo durante un periodo de 12 meses. La hipótesis del estudio propone que el bloqueo de la actividad estrogénica residual en mujeres posmenopáusicas con LAM conducirá a una reducción de la pérdida de la función pulmonar. El estudio, que se llevará a cabo en Estados Unidos y será coordinado por la LAM Clinical Research Network¹⁹, ha generado nuevas expectativas en el tratamiento de esta enfermedad respiratoria minoritaria.

Bibliografía

1. Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2006;27:1056-65.
2. Von Stosel E. Uber muskulare Cirrhose der Lunge (Muscular cirrhosis of the lungs). *Beitr Klin Tuberk*. 1937;90:432-42.
3. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:6085-90.
4. 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;364:1595-606.
5. Antón E, Casanova A, Xaubet A, Román A, Villena V, Montero MC, et al. Lymphangioleiomyomatosis: a study of 72 patients from the Spanish registry. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009;26:85-91.
6. Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, Caines A, Evans A, Snow NJ, et al. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1247-53.
7. McCarty Jr KS, Mossler JA, McLelland R, Sieker HO. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis responsive to progesterone. *N Engl J Med*. 1980;303:1461-5.
8. 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;35:14-26.
9. Ansótegui Barrera E, Mancheño Franch N, Vera-Sempere F, Padilla Alarcón J. Linfangioleiomiomatosis. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:85-93.
10. 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 lymphangioleiomyomatosis (LAM). *J Biol Chem*. 2002;277:30958-67.
11. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomylipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008;358:140-51.
12. Casanova A, Girón RM, Acosta O, Barrón M, Valenzuela C, Ancochea J. Tratamiento de la linfangioleiomiomatosis con sirolimus. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:470-2.
13. Matsui K, Takeda K, Yu Z-X, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:267-75.
14. Bendeck MP, Conte M, Zhang M, Nili N, Strauss BH, Farwell SM. Doxycycline modulates smooth muscle cell growth, migration, and matrix remodeling after arterial injury. *Am J Pathol*. 2002;160:1089-95.
15. Moses MA, Harper J, Folkman J. Doxycycline treatment for lymphangioleiomyomatosis with urinary monitoring for MMPs. *N Engl J Med*. 2006;354:2621-2.
16. Glassberg MK. Data presented at the LAM Foundation International Research Conference. Cincinnati, Ohio. 2006.
17. Karbowiczek M, Astrinidis A, Balsara BR, Testa JR, Lium JH, Colby TV, et al. Recurrent lymphangioleiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:976-82.
18. Mokbel K. The evolving role of aromatase inhibitors in breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2002;7:279-83.
19. McCormack FX. LAM Symposium, Cincinnati, EE. UU. Comunicación personal. 2011.