

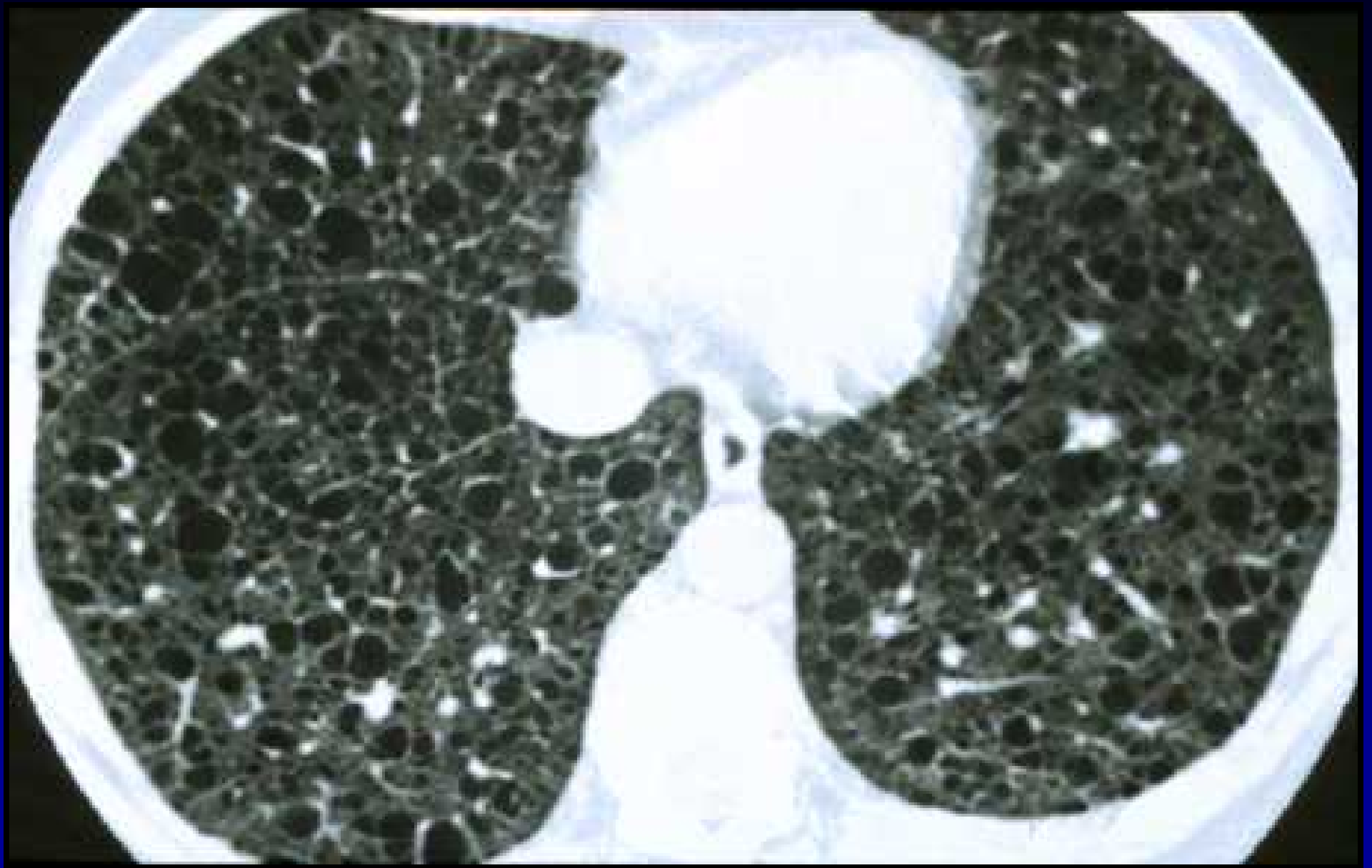


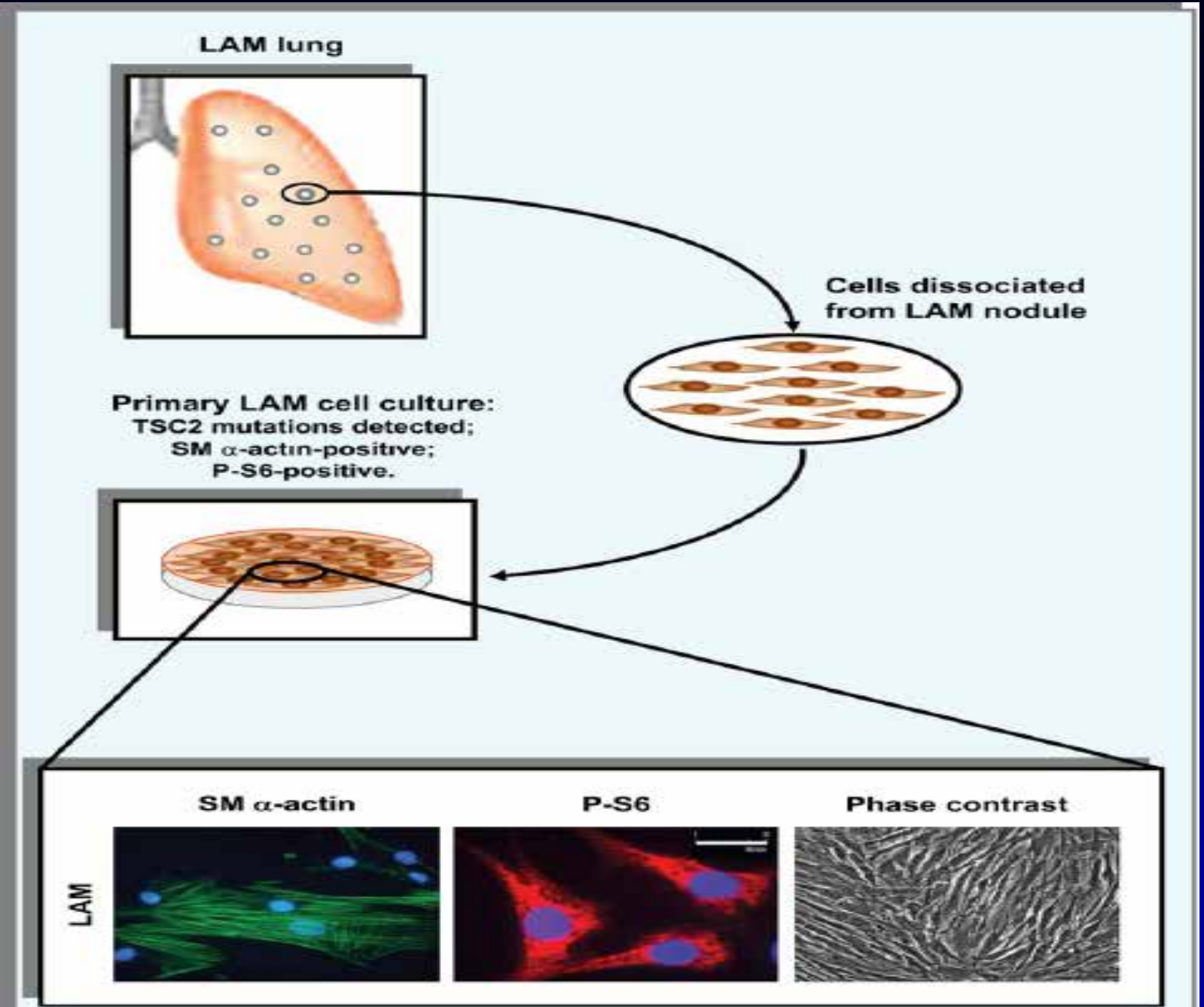
LAM: clínica i maneig, nous tractaments.

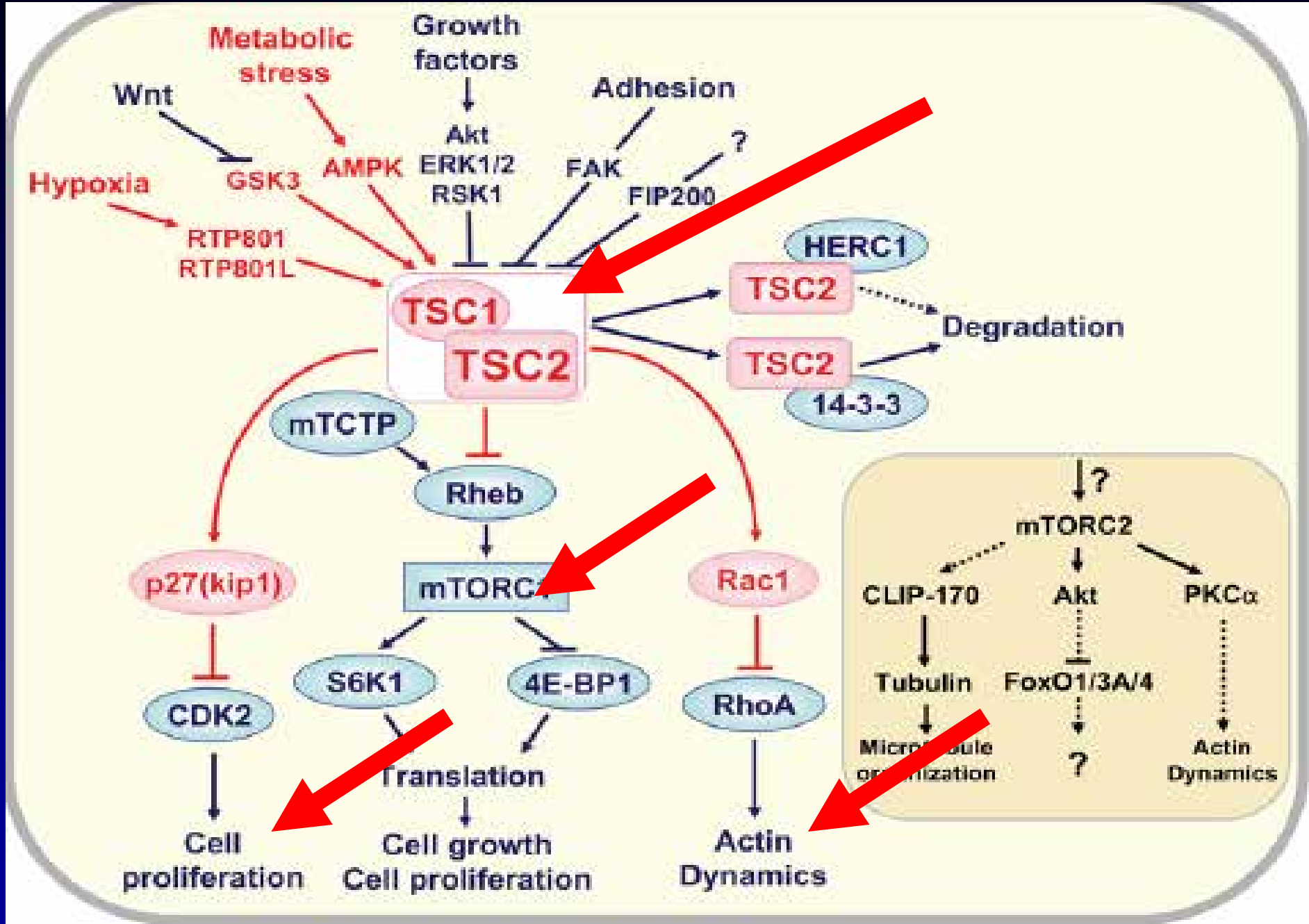
Antonio Roman
Servei de Pneumologia
Hospital Universitari Vall d'Hebron.

LAM. Epidemiològica i clínica.

- u 3-7.7/1.000.000 dones amb LAM esporàdica (40-70 en Catalunya)
- u 30-80% dones amb Esclerosi Tuberosa. ET 5 a 10 vegades mes freqüent.
- u Dispnea progressiva.
- u Pneumotòrax recurrents
- u Angiomiolipomas a mes de la meitat de les pacients.
- u Meningiomes.







Cèl·lules LAM.

- u Mutació en el gen de TSC (TSC1 y TSC2)
 - u Pèrdua de heterozigosis del al·lel normal.
 - u Potencialitat metàstasis: pulmó trasplantat, aïllament a sang, disseminació limfàtica.
 - u Linfangiogènesi (VEGF-D)
 - u Origen de les cèl·lules LAM:
 - Angiomiolipomes?
 - Moll d'os?
 - Cèl·lules ovari o úter?
 - Cresta neural?
- Comportament de neoplàsia

LAM. Diagnostic.

- u Biòpsia (pulmonar, adenopatia). HMB-45
- u TAC.
- u DD:
 - Histiocitosis de CL y Emfisema.
 - Sindrom de Birt-Hogg-Dubé: fibrofolliculomes, herència AD (17p).
 - Síndrome de Sjögren
 - Bronquiolitis follicular
 - Pneumonitis intersticial limfoide
 - N Hipersensibilitat, amiloidosis, displàsia broncopulmonar.
 - Metàstasis sarcoma endometri.
 - Linfangiomatosis pulmonar (Enf de Gorham)
 - *Malalties quístiques d'origen incert*

LAM. Histologia

- u Patòleg expert.
- u Considerar LAM: lesions quístiques, proliferació multi focal de cèl·lules musculars immadures i cèl·lules epitelioids perivasculars.
- u HMB-45 si diagnòstic no segur.
- u Grau: opinió experts/A

Young L et al. NEJM,2008.

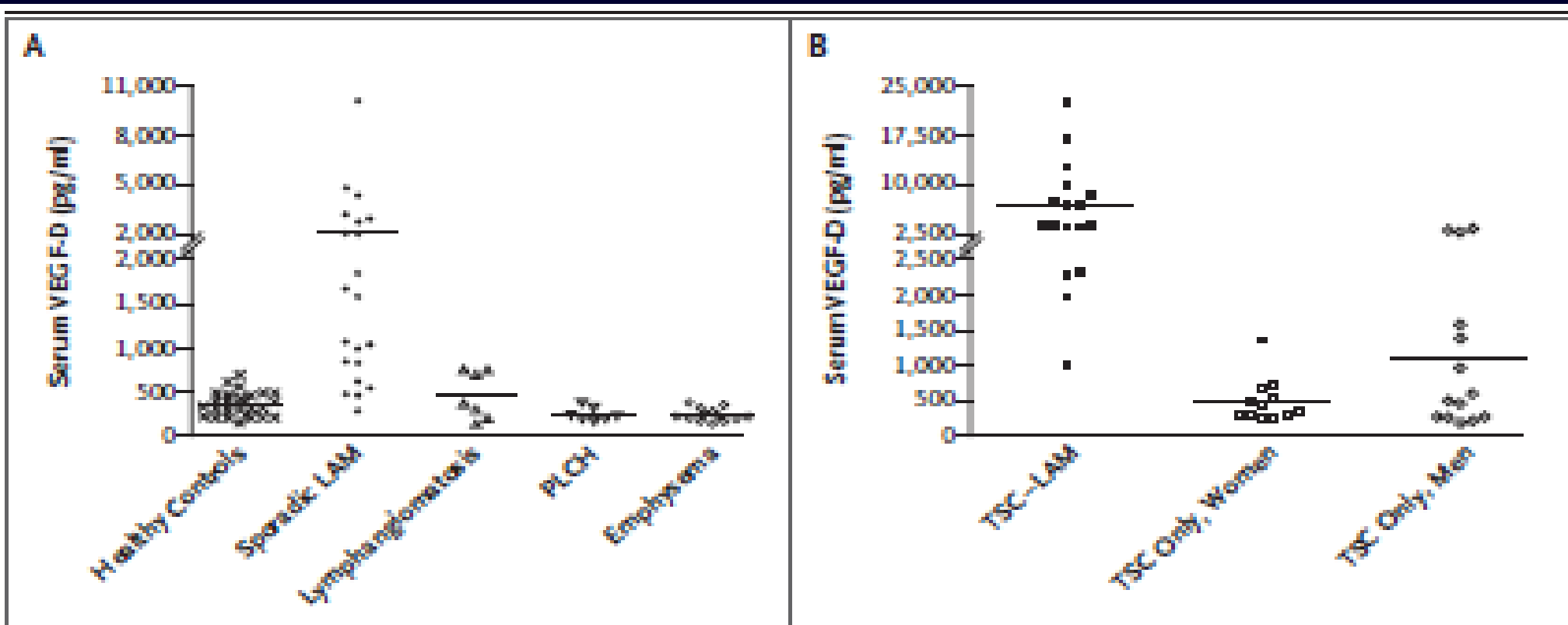


Figure 1. Serum VEGF-D Levels in Patients with Lymphangiomyomatosis (LAM) as Compared with Healthy Controls and Patients with Other Diseases, and VEGF-D Levels in Women with the Tuberous Sclerosis Complex (TSC) and LAM as Compared with Women and Men with TSC Only.

38 LAM

17 TSC-LAM

LAM. Pronòstic

- u Biòpsia no aporta informació.
- u LAM menys greu en ET-LAM
- u No validació prospectiva

- u TLCO y FEV1 com indicadors de progressió.

LAM. Recomanacions després del diagnòstic

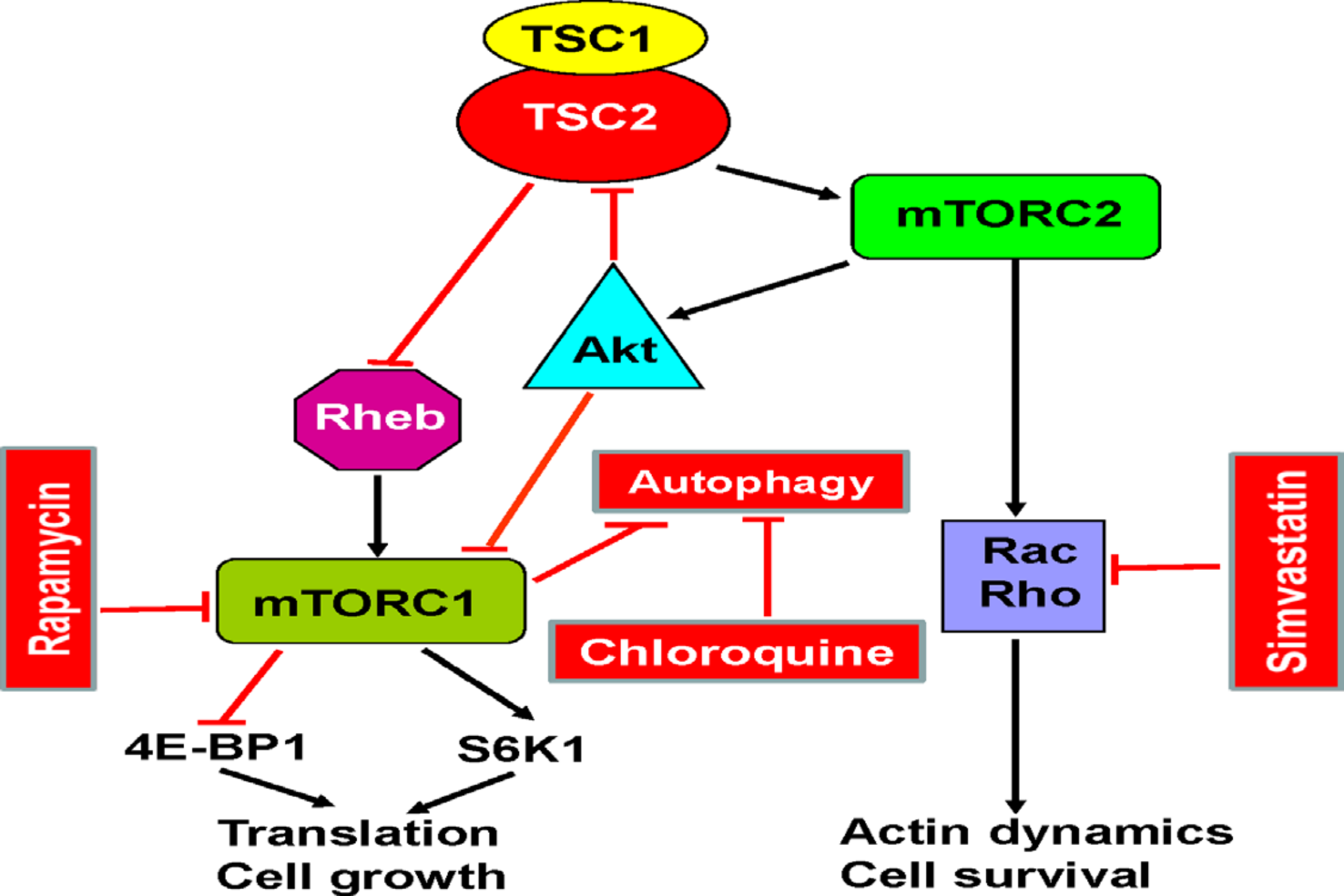
- u Radiologia abdominal (TAC)
- u Descartar Esclerosi Tuberosa.
- u PFR cada 3-6 mesos (enf. Progressiva) o cada 12 mesos (enf. Estable)
- u No recomanat screening per HP.

LAM. Tractament (1)

- u Mesures de suport: broncodilatadores, oxigenoteràpia, rehabilitació, **vacuna de grip i pneumococ**.
- u **Tractament quirúrgic de les complicacions pleurals**: pneumotòrax y quilotòrax.
- u Tractament lesions renals: **embolització** vs cirurgia. Tractament mèdic.
- u Consell reproducció: **evitar embarç**.

LAM. Tractament (2)

- u Molts tractaments assajats a la era pre medecina basada a la evidència: Tractament anti-estrogen, progesterona, ooforectomies, GnRH, etc
- u Medecina basada en la evidència (2008): "Standard of care": inhibidors de mTOR.



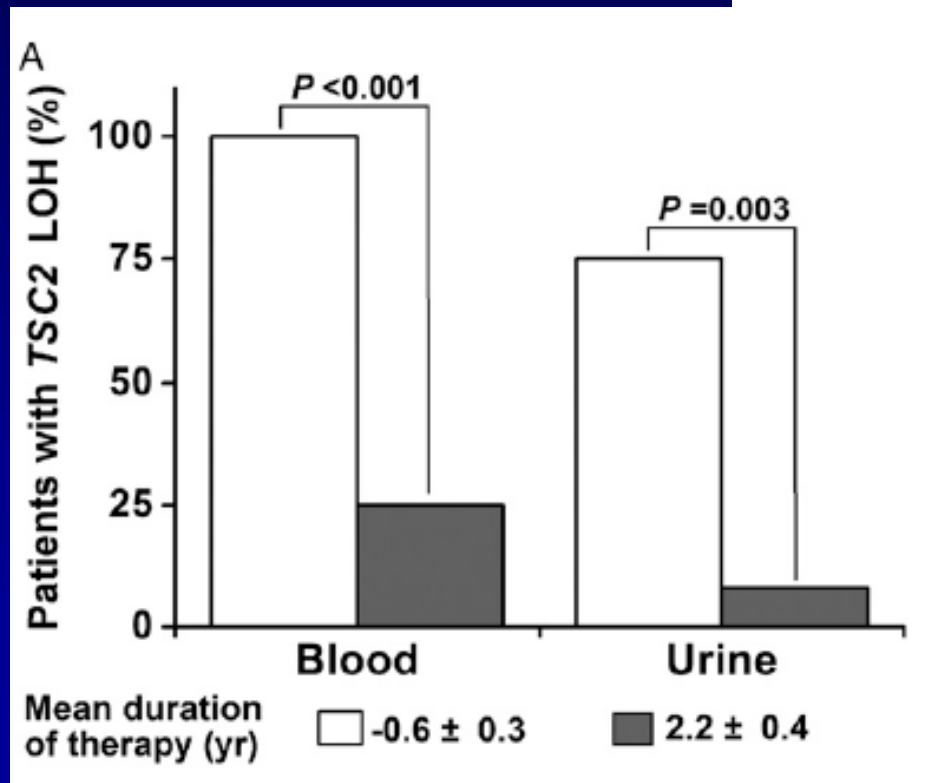
Accions inhibidors mTOR

- u Control de proliferació cel·lular
- u Creixement cel·lular
- u Motilitat cel·lular
- u Utilitzats en càncer (renal), enf. Vasculars, trasplantaments d'òrgans.
- u **LAM**: millora la funció pulmonar, millora el basament lletós, disminueix el volum AML i les cèl·lules LAM circulants.

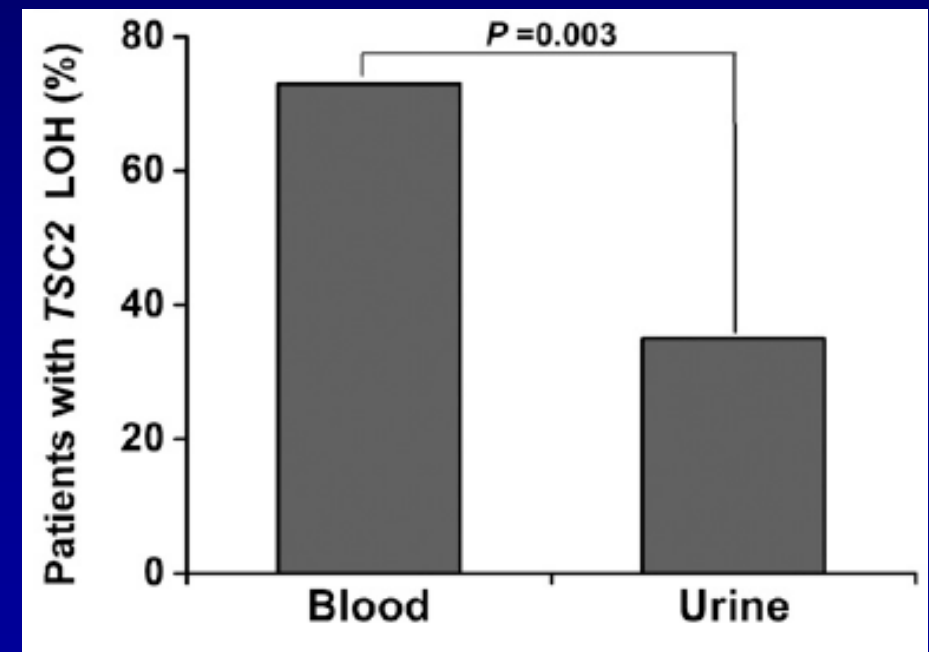
Sirolimus Decreases Circulating Lymphangiomyomatosis Cells in Patients With Lymphangiomyomatosis

Xiong Cai, PhD; Gustavo Pacheco-Rodriguez, PhD; Mary Haughey, RN, BSN; Leigh Samsel, MS; Suowen Xu, PhD; Hai-Ping Wu, BS; J. Philip McCoy, PhD; Mario Stylianou, PhD; Thomas N. Darling, MD, PhD; and Joel Moss, MD, PhD, FCCP

CHEST 2014; 145(1):108–112



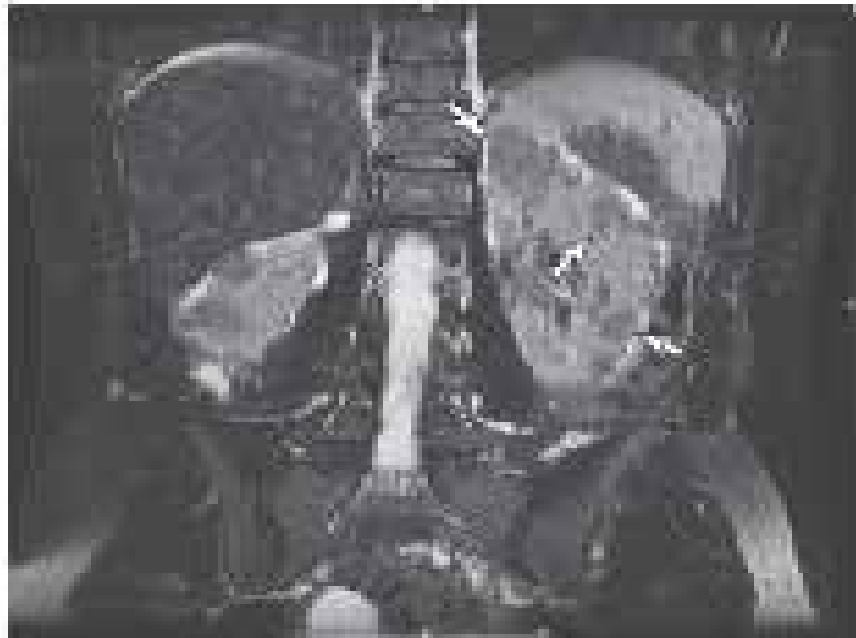
23 pac, sirolimus 2,2 años



ORIGINAL ARTICLE

Sirolimus for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis Complex or Lymphangioliomyomatosis

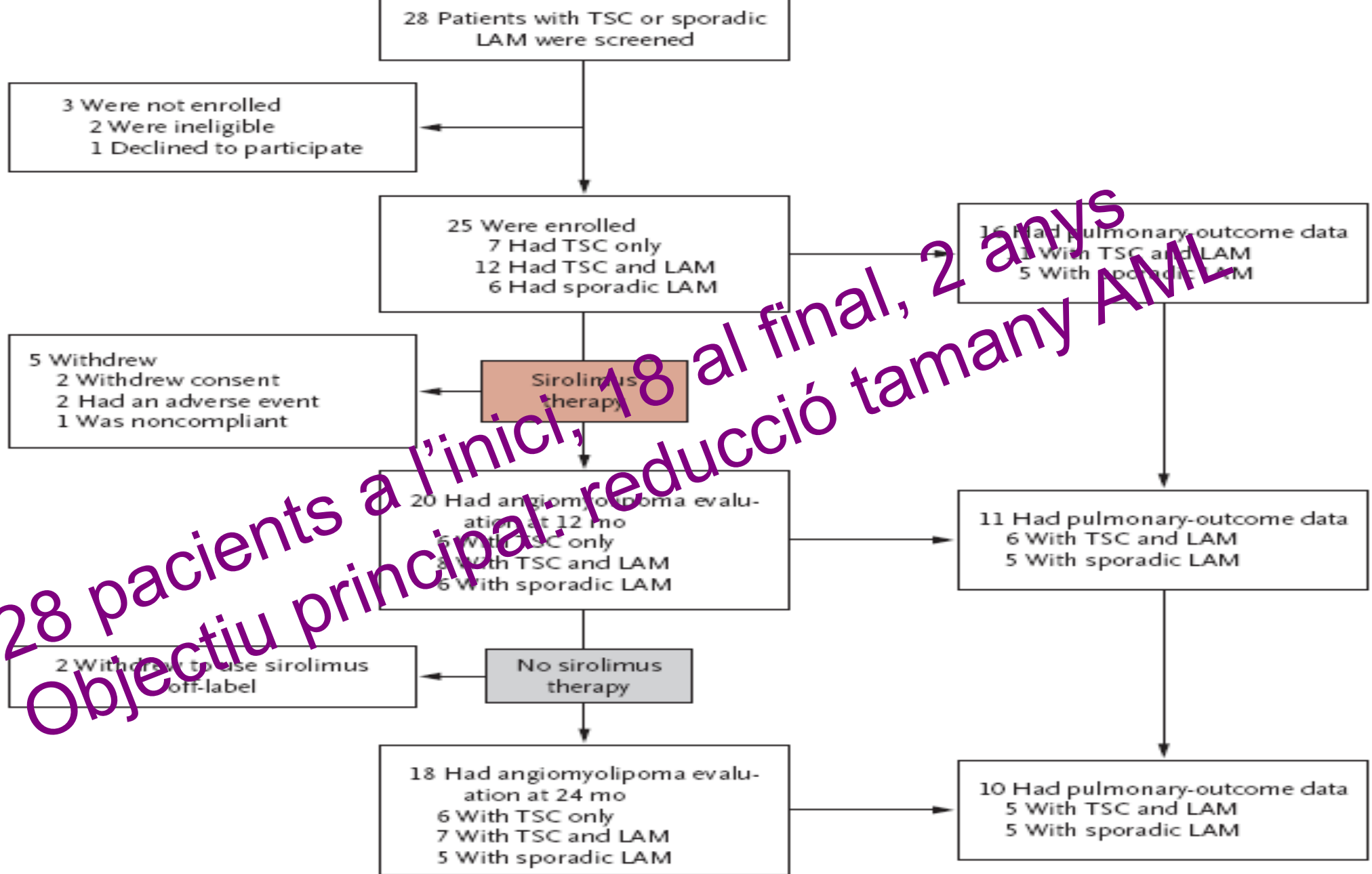
John J. Bissler, M.D., Francis X. McCormack, M.D., Lisa R. Young, M.D., Jean M. Elwing, M.D., Gail Chuck, L.M.T., Jennifer M. Leonard, R.N., Vincent J. Schmithorst, Ph.D., Tal Laor, M.D., Alan S. Brody, M.D., Judy Bean, Ph.D., Shelia Salisbury, M.S., and David N. Franz, M.D.



Baseline



12 Months



28 pacients a l'inici, 18 al final, 2 anys
Objectiu principal: reducció tamany AML

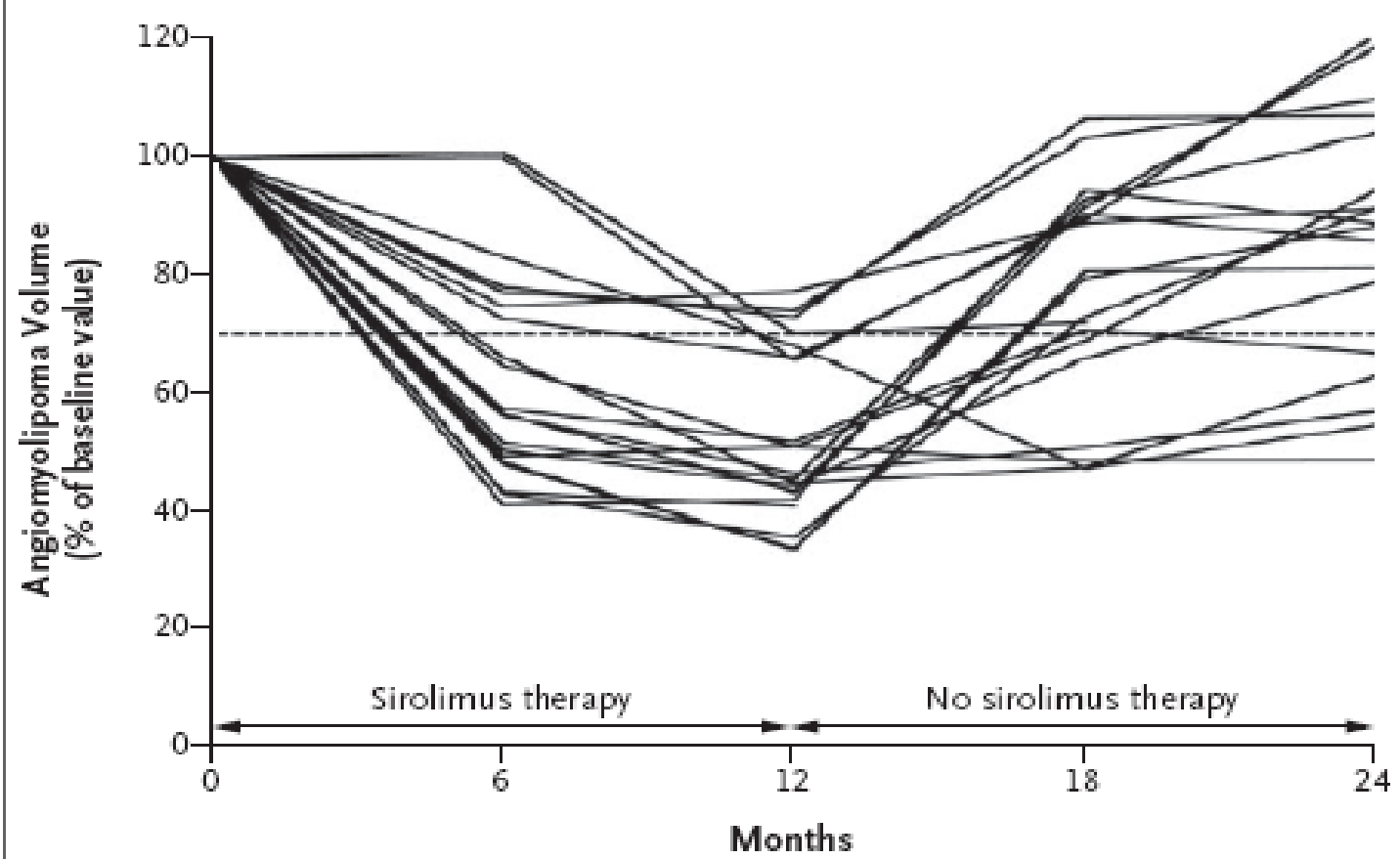
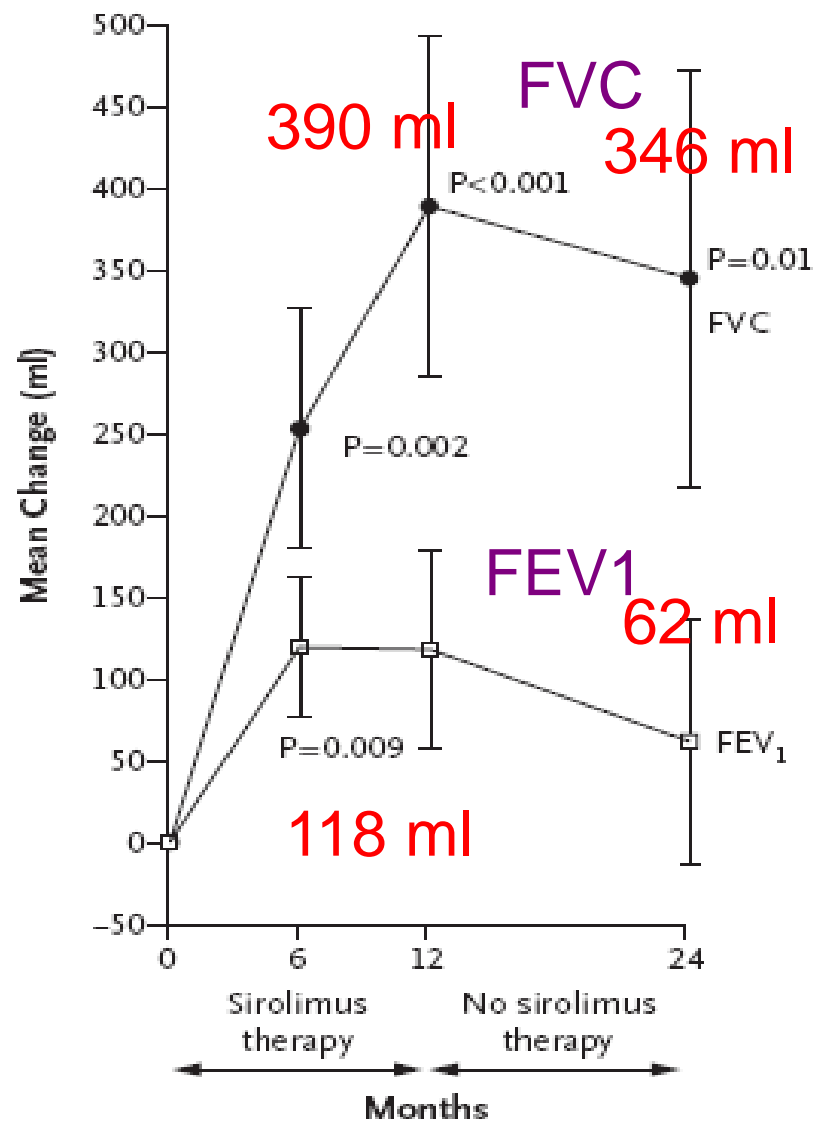


Figure 2. Angiomyolipoma Volume in the Patients with the Tuberous Sclerosis Complex or Sporadic Lymphangioleiomyomatosis during the Study.

Tamany al any: **53,2** +/- 26%; Tamany als 2 anys: **85,9**+/-28%.

Bissler JJ et al. N Engl J Med 2008; 358: 140-151

C



D

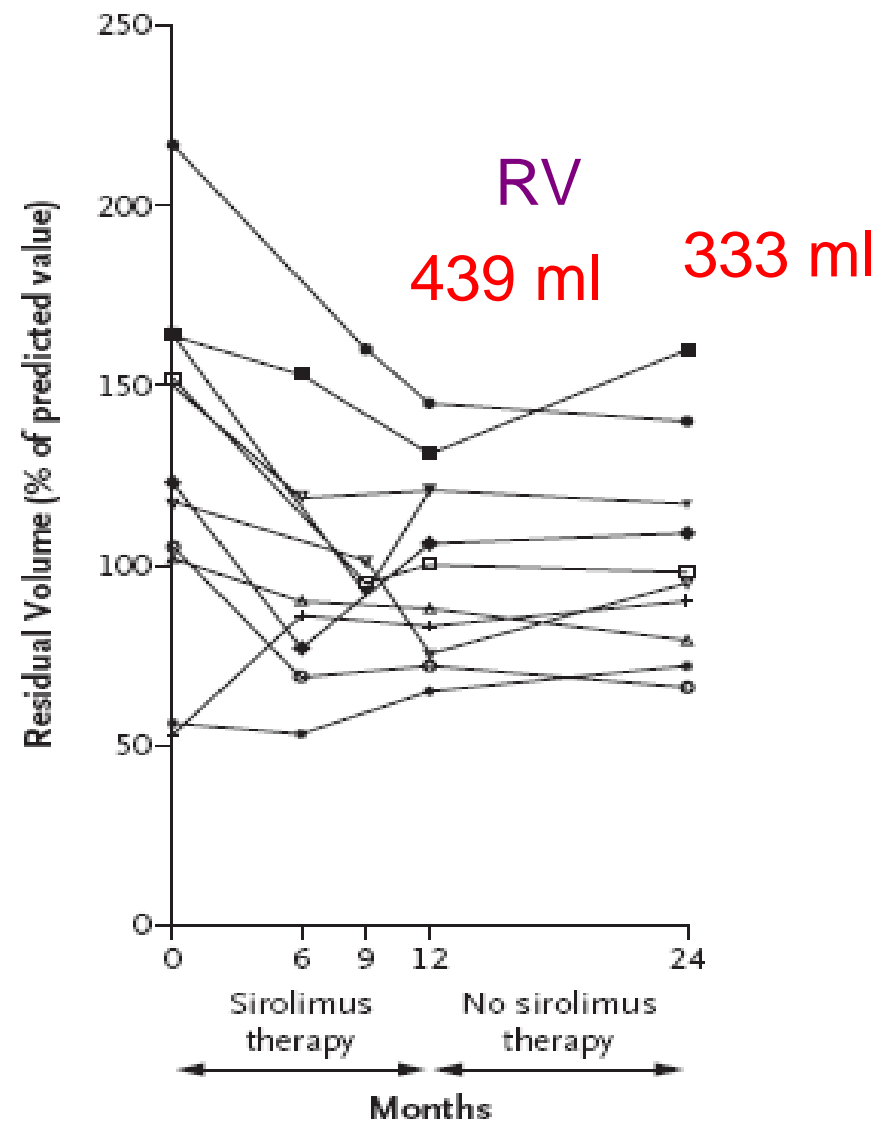


Figure 4. Pulmonary Function in Patients with Lymphangioleiomyomatosis.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 28, 2011

VOL. 364 NO. 17

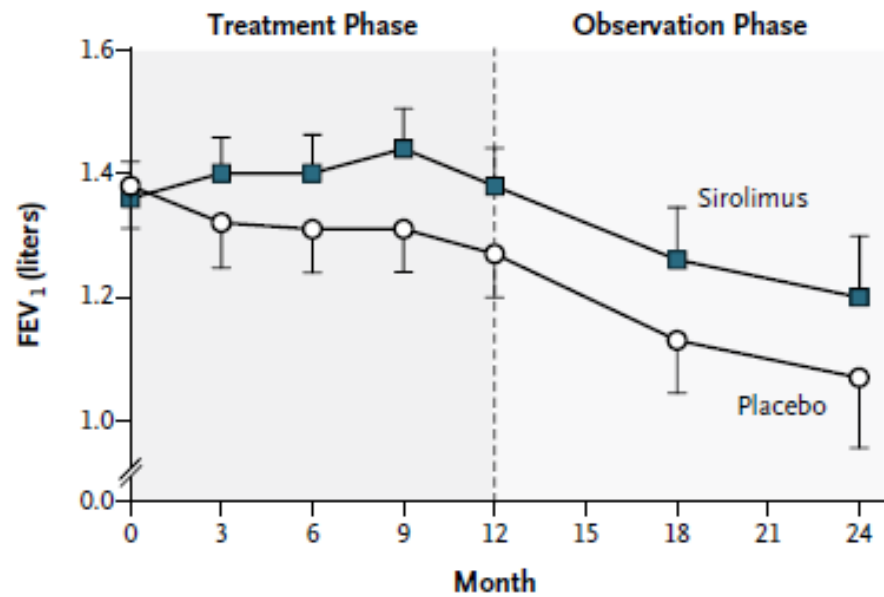
Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangiomyomatosis

Francis X. McCormack, M.D., Yoshikazu Inoue, M.D., Ph.D., Joel Moss, M.D., Ph.D., Lianne G. Singer, M.D., Charlie Strange, M.D., Koh Nakata, M.D., Ph.D., Alan F. Barker, M.D., Jeffrey T. Chapman, M.D., Mark L. Brantly, M.D., James M. Stocks, M.D., Kevin K. Brown, M.D., Joseph P. Lynch, III, M.D., Hilary J. Goldberg, M.D., Lisa R. Young, M.D., Brent W. Kinder, M.D., Gregory P. Downey, M.D., Eugene J. Sullivan, M.D., Thomas V. Colby, M.D., Roy T. McKay, Ph.D., Marsha M. Cohen, M.D., Leslie Korbee, B.S., Angelo M. Taveira-DaSilva, M.D., Ph.D., Hye-Seung Lee, Ph.D., Jeffrey P. Krischer, Ph.D., and Bruce C. Trapnell, M.D., for the National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium and the MILES Trial Group*

MILES Trial. NEngl J Med, 28 april 2011

- u 89 pacients.
- u Assaig clinic randomitzat, doble cec, un any estudi i un any d'observació.
- u Objectiu principal: Tasa de canvi del FEV1
- u 43 placebo, 46 sirolimus

A

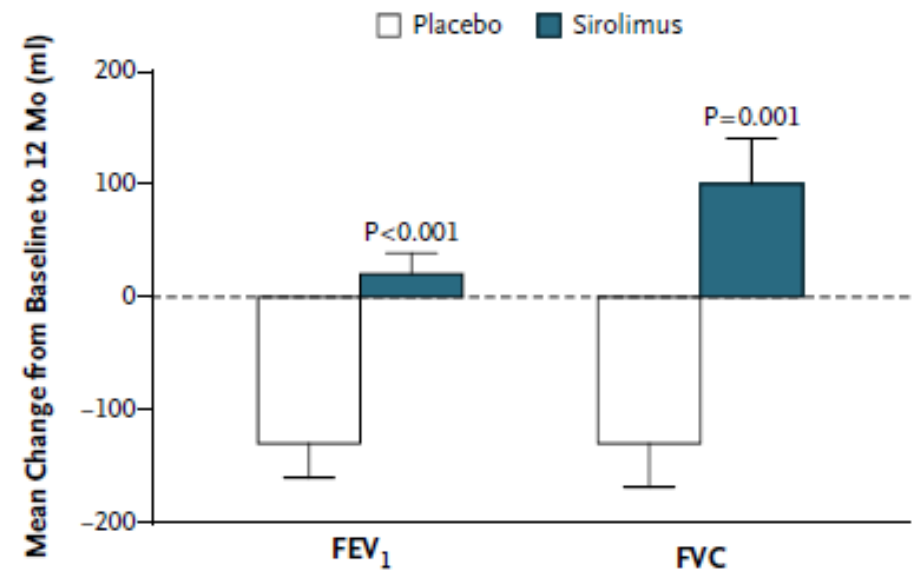


No. at Risk

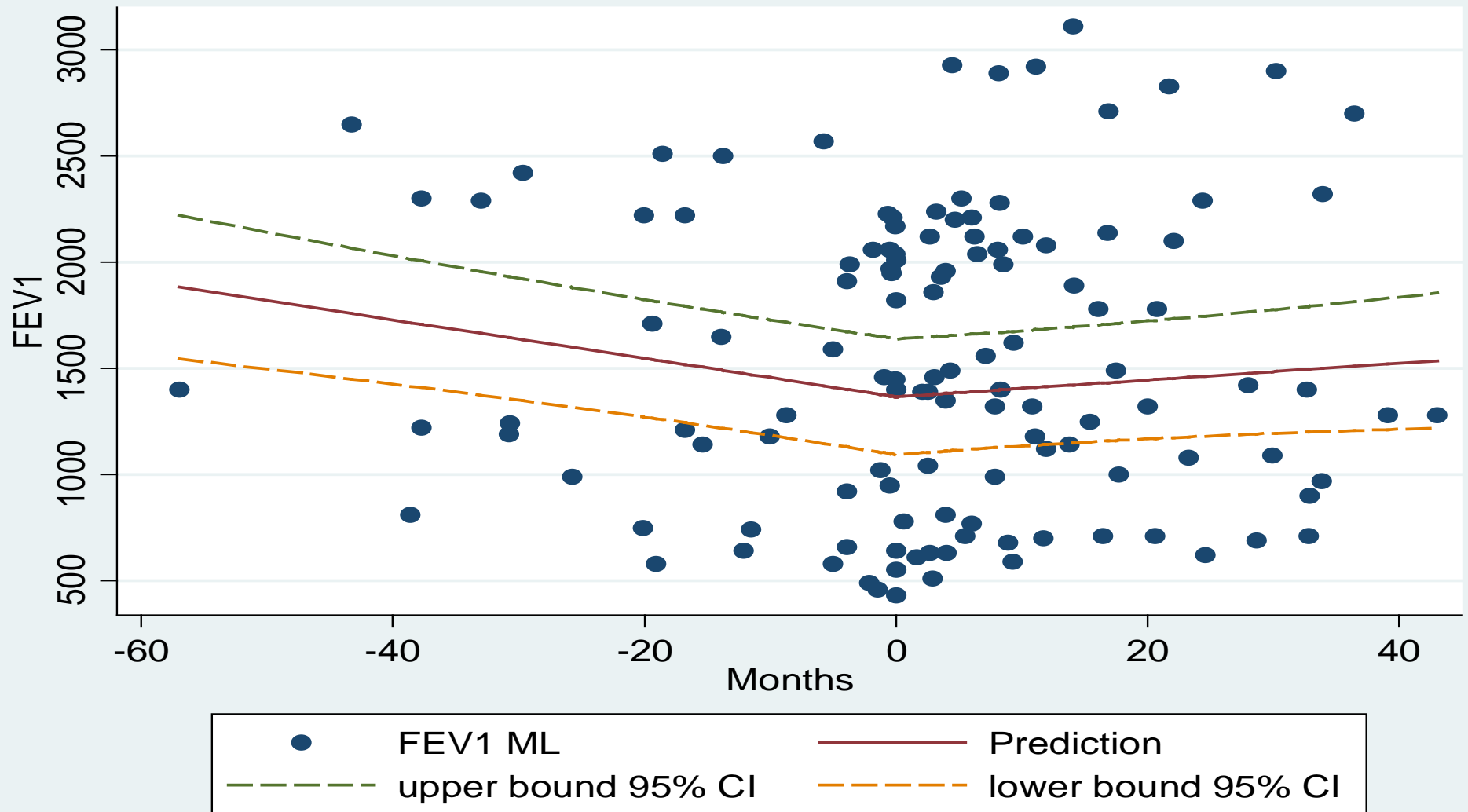
Sirolimus	46	43	41	38	41	21	14
Placebo	43	40	42	39	34	22	13

FEV₁:
 Placebo: -12 +/- 2 ml/mes
 Sirolimus: 1 +/- 2 ml/mes

B



Evolució del FEV1 en 22 LAM abans i després de rapamicina. H Vall d'Hebron. Barcelona



Altres inhibidors de mTOR

u Everolimus: EXIST-2, Lancet 2013.

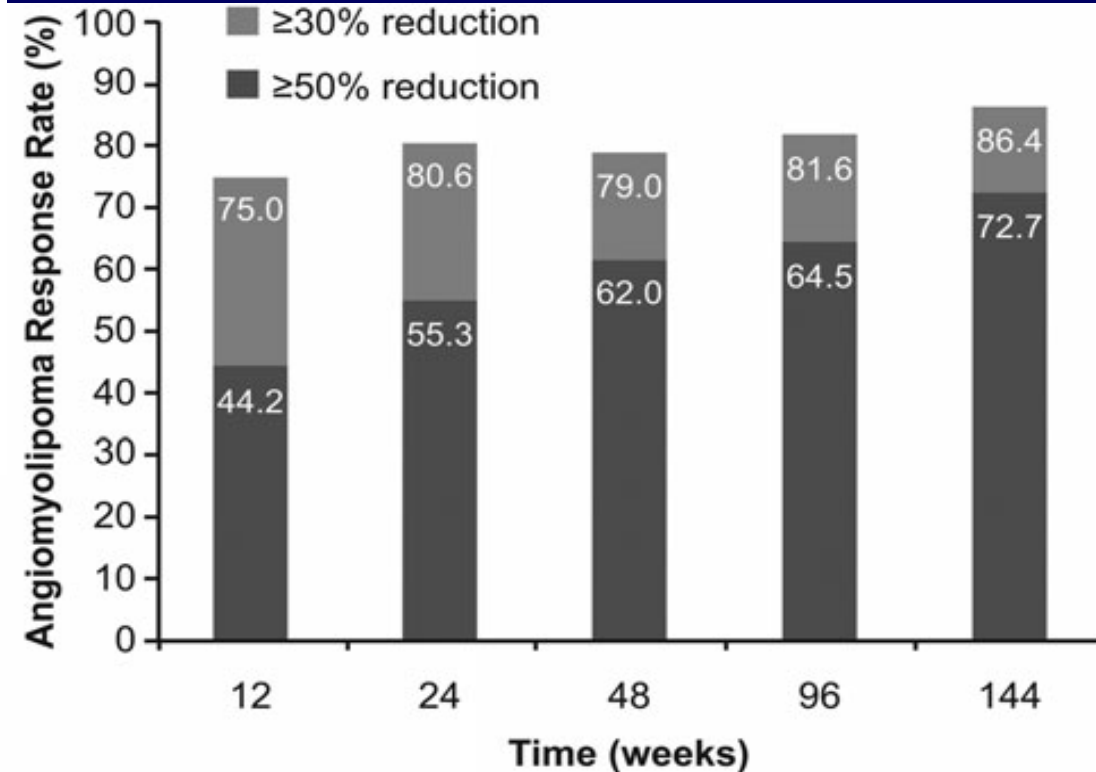
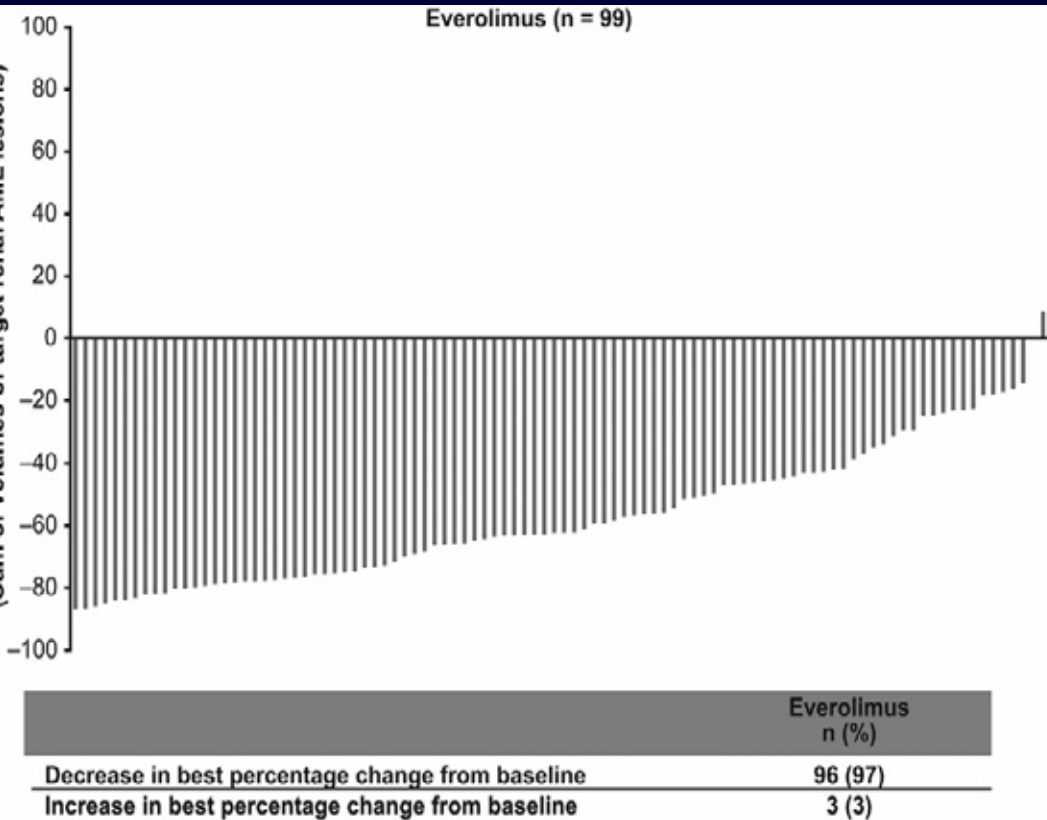
– 10 mg/dia everolimus

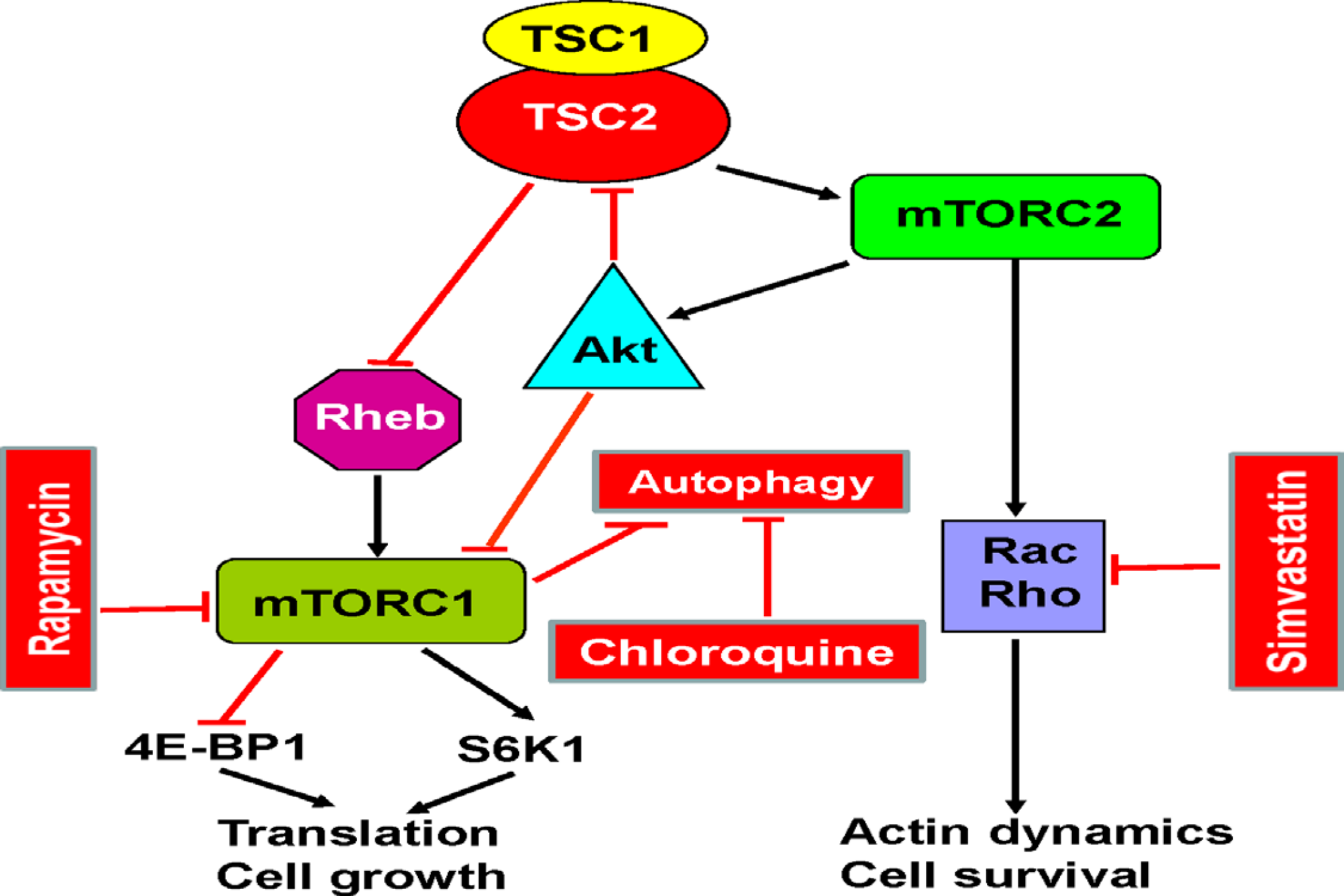
– Objetivo: disminución del 50% tamaño de AML. 43% pacientes con everolimus frente a 0% en placebo.

EXIST-2 Trial (Europa, Sudáfrica, Japón)

Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 111–119

107 pac; 28,9 meses tto.



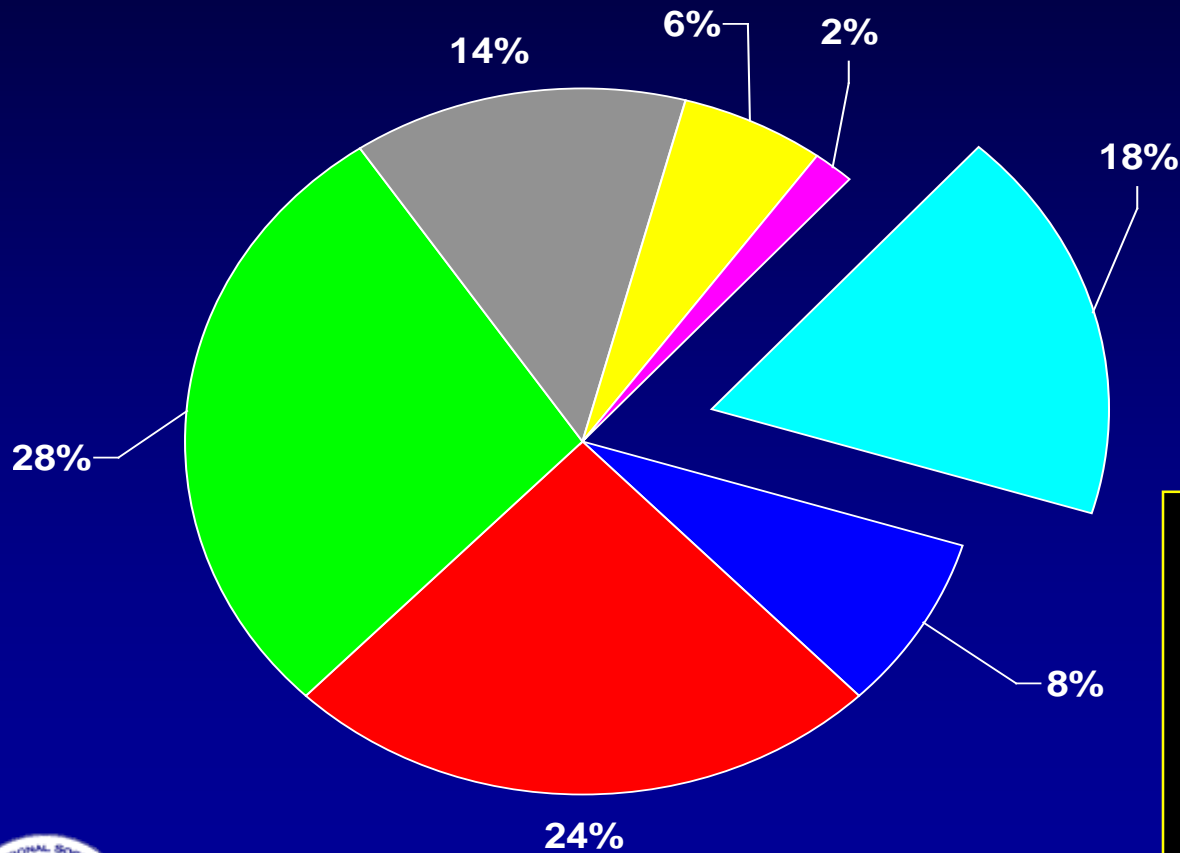


LAM. Fàrmacs en desenvolupament.

- u Inhibidors de la autofogia: **hidroxicloroquina, resveratrol**
- u Inhibidors de les metalloproteasas de la matriu: Doxiciclina.
- u Inhibidors de la via mTORC2: **estatives (SOS trial)**
- u Antiestrogens, Bloqueig del VEGFRs, gamma interferó.
- u Combinacions.

ADULT LUNG TRANSPLANTATION: Indications for Bilateral/Double Lung Transplants

(Transplants: January 1995 - June 2007)



LAM: 1,2% TPB

*Other includes:

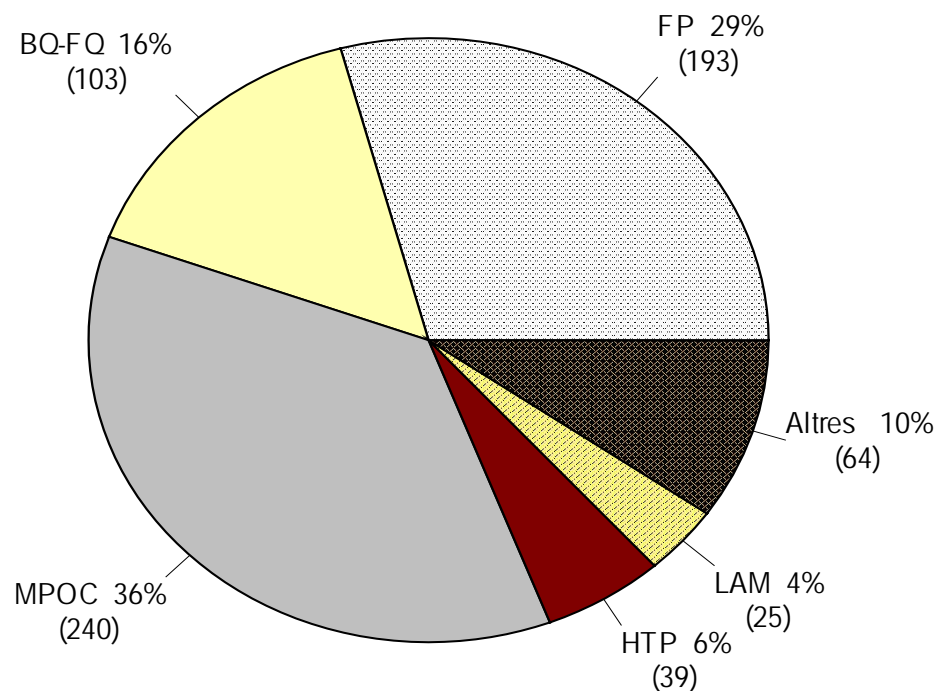
Sarcoidosis:	3.0%
Bronchiectasis:	4.8%
Congenital Heart Disease:	1.3%
LAM:	1.2%
OB (non-ReTx):	1.1%
Miscellaneous:	6.6%



ISHLT

Indicacions del receptor

q Distribució de les indicacions



Nombre de pacients (primers trasplantaments) = 664

LAM. Trasplantament pulmonar

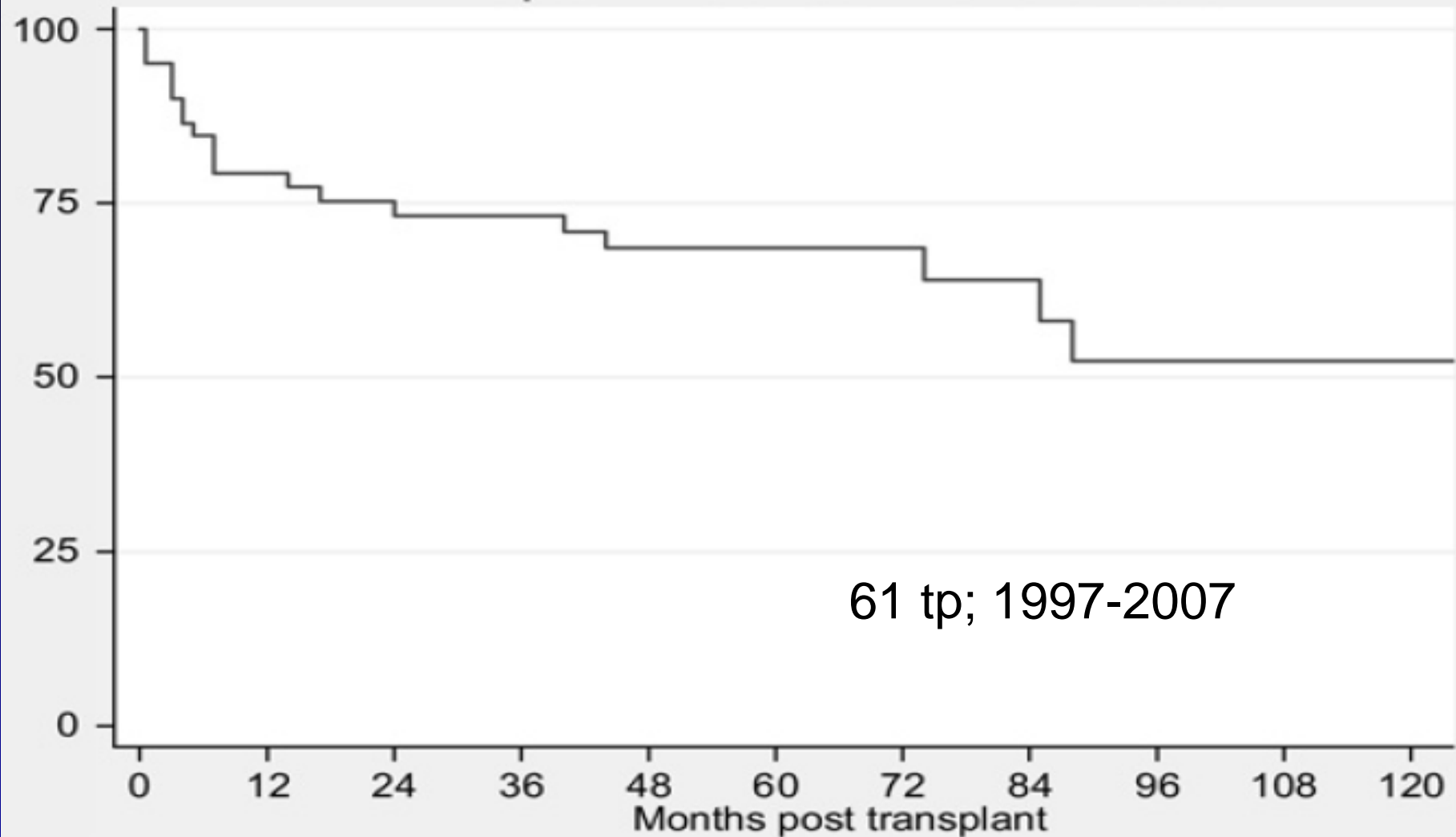
- u Trasplantament pulmonar en situació d'insuficiència respiratòria crònica.
- u Questions rellevants:
 - Uni o bipulmonar?
 - Angiomiolipomes o ET, contraindicació?
 - Immunosupressió post trasplantament.
 - Afectació del nou pulmó per la LAM

61 lung transplants for LAM over 10 years
Mean age at transplant 41.3 years
Interval between diagnosis and transplant 6.7
years
38% single lung procedures

Benden et al, J Heart Lung Transplant 2009

**LAM Transplant Experience:
European Study**

Kaplan-Meier survival estimate



Lung Transplantation for Lymphangiomyomatosis: The European Experience

Christian Benden, MD,^a Federico Rea, MD,^b Jürgen Behr, MD,^c Paul A. Corris, MBBS, FRCP,^d
Martine Reynaud-Gaubert, MD,^e Marc Stern, MD,^f Rudolf Speich, MD,^a and Annette Boehler, MD^a

Survival of LAM patients after lung transplant:

1 year: 85% (83)

3 years: 76% (67)

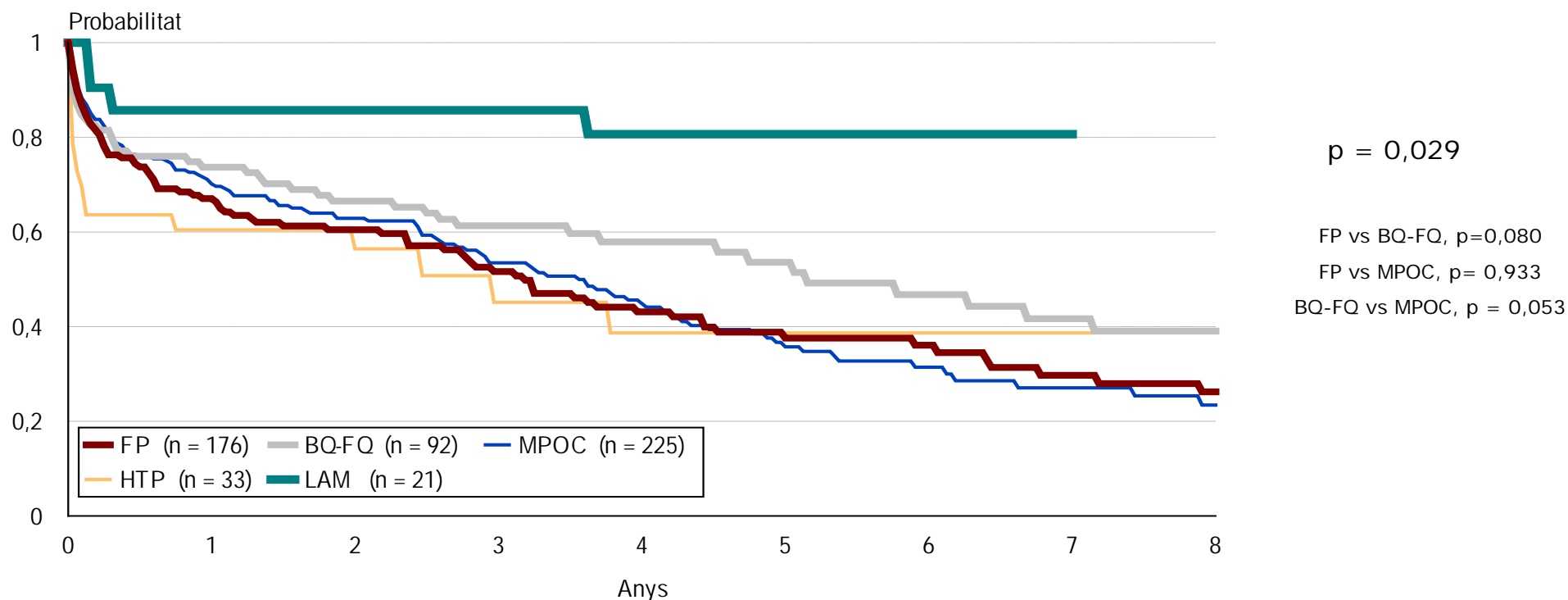
5 years: 65% (54)

Kpodonu et al, J Heart Lung Transplant 2005.

US Experience 2005

Supervivència pacient 1997-2012 – Indicació

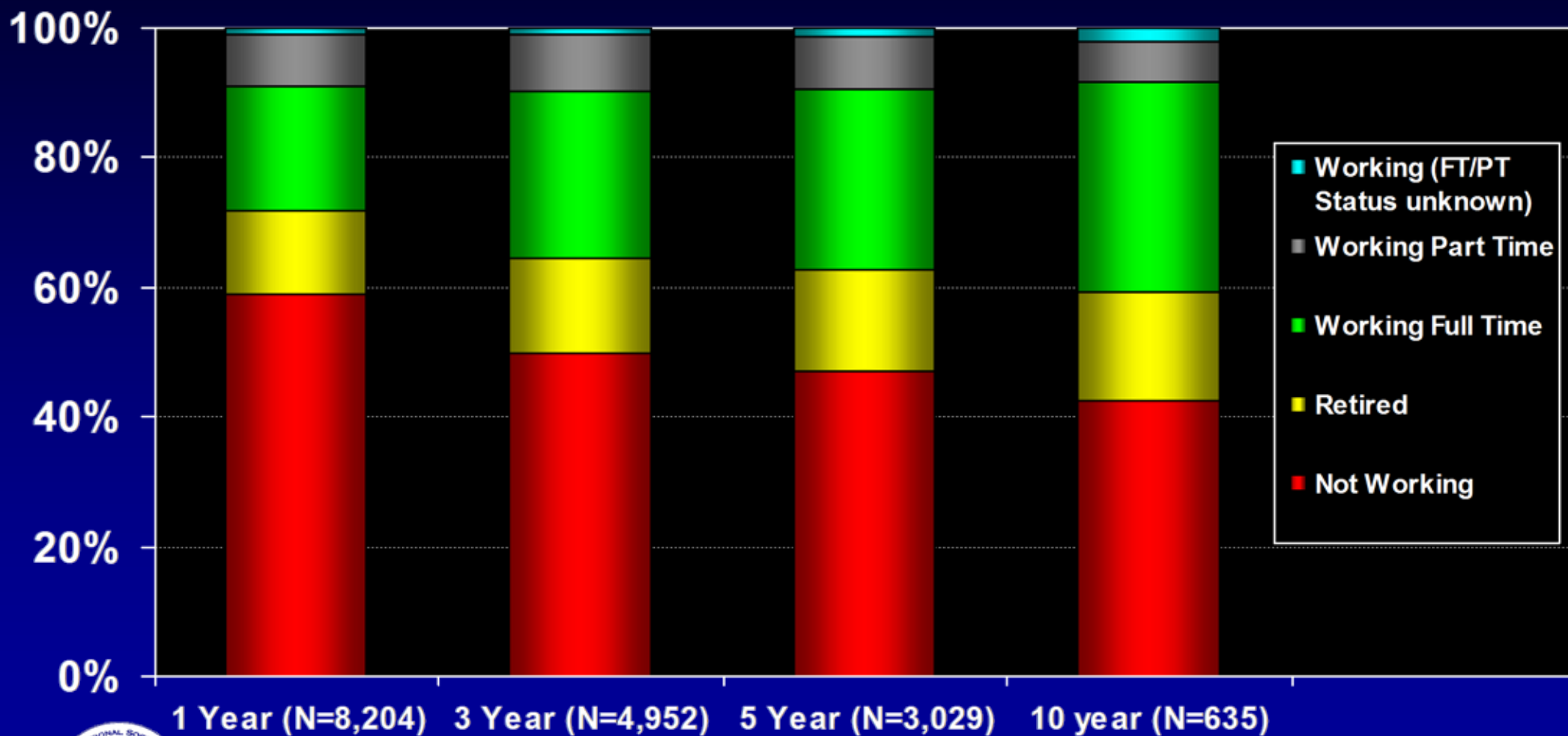
q Supervivència pacient per indicació. 1997-2012



ADULT LUNG RECIPIENTS

Employment Status of Surviving Recipients

Follow-ups: April 1994 - June 2007)



ISHLT

2008

Derivation of Distal Lung Epithelial Progenitors from Murine Embryonic Stem Cells Using a Novel Three-Step Differentiation Protocol

HELEN J. RIPPON, JULIA M. POLAK, MINGDE QIN, ANNE E. BISHOP

Tissue Engineering and Regenerative Medicine Centre, Faculty of Medicine, Imperial College London, Chelsea and Westminster Campus, London, United Kingdom

Stem Cells 2006; 24:1389-1398

Medical/surgical treatment

Organ transplantation

Reparative
Medicine

1980

1990

200
0

2010
YEAR



Gràcies

trasplantepulmonnar@vhebron.net

