



Algo não tão novo para a linfangioleiomiomatose: VEGF-D é um copo meio vazio ou meio cheio?

Alexandre Franco Amaral¹, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho¹,
Bruno Guedes Baldi^{1,2,3}

Um cisto pulmonar isolado em TCAR de tórax geralmente é apenas um achado incidental sem significado clínico relevante⁽¹⁾; no entanto, basta encontrar mais alguns cistos para que se torne um verdadeiro quebra-cabeça diagnóstico. A TCAR, juntamente com uma avaliação clínica completa, é na verdade uma ferramenta inicial essencial para tentar diminuir a ampla gama de diagnósticos diferenciais, mas em vários pacientes com doenças pulmonares císticas difusas (DPCD) um diagnóstico definitivo ainda não pode ser alcançado sem investigações adicionais.⁽²⁾

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença neoplásica rara de baixo grau que acomete principalmente mulheres em idade reprodutiva em sua forma esporádica ou associada ao complexo esclerose tuberosa. A LAM é caracterizada por pequenos cistos pulmonares difusos, finos, regulares e bem definidos na TCAR, cujas imagens tornaram-se uma modalidade essencial no diagnóstico da doença. No entanto, o diagnóstico de LAM só pode ser estabelecido na presença de outras características extratorácicas, caso contrário, pode exigir confirmação histopatológica.⁽³⁾ Mesmo quando uma apresentação tomográfica "típica" de LAM é considerada, diagnósticos alternativos e menos comuns, como bronquiolite, provaram ser possíveis.⁽⁴⁾

A quantificação de VEGF-D sérico surgiu como uma potencial ferramenta diagnóstica com grande especificidade e sensibilidade razoável para diferenciar LAM de outras DPCD e de controles saudáveis.⁽⁵⁻⁷⁾ Além disso, desde a primeira avaliação prospectiva de VEGF-D, ele demonstra indicar informações prognósticas e ser útil como um biomarcador de gravidade da doença e resposta ao tratamento.⁽⁷⁻⁹⁾ Uma implicação importante de concentrações elevadas de VEGF-D na abordagem de DPCD é evitar a necessidade de biópsia pulmonar, o que levou a *American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society* em suas diretrizes de prática clínica,⁽¹⁰⁾ apesar de sua confiança moderada, a recomendar fortemente o uso desse biomarcador como uma ferramenta de diagnóstico na suspeita de LAM antes da amostragem por biópsia tecidual. Bem, o assunto parece estar resolvido então, mas nem tudo são flores.

Primeiro, o limiar ideal do nível sérico de VEGF-D ainda não está determinado. Atualmente, um valor de corte ≥ 800 pg/mL tem alta especificidade e é recomendado como parâmetro diagnóstico para LAM, mas os valores medianos são extremamente variáveis, e usar esse

limiar para discriminar pacientes com LAM de pacientes sem LAM carece de sensibilidade: quase metade dos pacientes com LAM pode apresentar resultados falso-negativos.⁽⁶⁾ Nosso grupo⁽⁷⁾ também descreveu uma coorte de pacientes brasileiros com LAM com concentrações séricas de VEGF-D um pouco menores do que em relatos anteriores.^(5,6) Embora tais variações nos níveis de VEGF-D podem ser atribuídas a verdadeiras diferenças nas características intrínsecas da população, elas também podem ser parcialmente explicadas por discrepâncias nas análises laboratoriais, como coleta, armazenamento e processamento de amostras; tempo de diagnóstico; e outras características individuais do paciente, como envolvimento linfático, que está associado a níveis mais altos de VEGF-D.⁽⁷⁾ Maior gravidade da doença e progressão mais rápida da doença associada a níveis basais elevados de VEGF-D foram demonstrados em alguns estudos, mas esses achados não puderam ser replicados em outros.⁽³⁾ Além disso, o tratamento com sirolimo pode levar a uma diminuição dos níveis séricos de VEGF-D,⁽⁸⁾ mas a magnitude desse declínio não está bem correlacionada com a melhora funcional.⁽¹¹⁾

Neste número do *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Li et al.⁽¹²⁾ ajudam a esclarecer o assunto. Os autores conduziram uma rigorosa revisão sistemática e meta-análise sobre o desempenho diagnóstico de VEGF-D para LAM. Dez estudos realizados entre 2009 e 2019 foram incluídos na meta-análise, resultando em um total de quase mil indivíduos, um número provavelmente inatingível no cenário de uma doença rara. Os achados podem parecer esperados, mas ainda são de alguma forma tranquilizadores. O estudo mostrou um excelente desempenho diagnóstico do VEGF-D com grande precisão geral, além de uma AUC de 0,98. Nenhum efeito no limiar adotado, na composição do grupo de controle ou na localização do sítio foi observado, o que nos faz inferir uma razoável generalização dos achados. No entanto, a qualidade dos resultados foi considerada baixa com base no sistema GRADE, principalmente devido ao alto risco de viés e heterogeneidade entre os estudos. Além disso, embora a especificidade mal tenha atingido unidade, a sensibilidade foi menor e apresentou maior variabilidade, com intervalo de confiança mais amplo.

Tais informações podem não ser novas, uma vez que o VEGF-D já foi recomendado como ferramenta diagnóstica padrão, mas revisitando conceitos estabelecidos com a adição de novas evidências, especialmente no cenário de achados conflitantes, dúvidas sobre valores ideais e

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

2. Editor-Chefe do *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Brasília (DF) Brasil.

3. Hospital do Coração, São Paulo (SP) Brasil

sobre a extensão de conclusões tiradas de estudos anteriores são definitivamente muito bem-vindas.

O estudo de Li et al.⁽¹²⁾ confirmou a utilidade do VEGF-D como biomarcador para evitar um procedimento invasivo em vários pacientes com LAM e ratificou um valor de corte, embora conservador, de 800 pg/mL como o de maior acurácia possível dentro da variabilidade. A implicação clínica direta de uma intervenção tão segura justifica o fato de os autores⁽¹²⁾ terem recomendado fortemente o uso da quantificação de VEGF-D sérico na suspeita de LAM. Por outro lado, o estudo reforça que, mesmo com a determinação dos níveis séricos de VEGF-D, alguns pacientes ainda precisarão realizar biópsia pulmonar para confirmar o diagnóstico de LAM. A incorporação do VEGF-D na prática clínica também está longe de ser viável para a maioria dos profissionais de saúde, uma vez que sua ampla disponibilidade e

acesso a testes padronizados com qualidade controlada ainda não fazem parte da realidade local, mesmo em centros de referência.⁽³⁾

Por fim, o papel do VEGF-D sérico no diagnóstico da LAM parece estar bem estabelecido, com seus pontos fortes e fracos corroborados pelo estudo de Li et al.⁽¹²⁾ Afinal, VEGF-D ainda é o melhor método diagnóstico para a abordagem de pacientes com suspeita de LAM sem outras características clínicas e tomográficas confirmatórias? A resposta é sim, mas há limitações e questões relevantes que ainda precisam ser abordadas. Ou seja, o copo continua meio cheio ou meio vazio. Portanto, a avaliação de biomarcadores emergentes no soro ou no líquido de LBA, talvez em combinação com VEGF-D, é justificada e deve ser mais explorada na abordagem da LAM e de outras DPCD como auxílio ao diagnóstico, prognóstico e resposta ao tratamento.

REFERÊNCIAS

- Hochegger B, Marchiori E, Rodrigues R, Mançano A, Jasinowodolinski D, Chate RC, et al. Consensus statement on thoracic radiology terminology in Portuguese used in Brazil and in Portugal [published correction appears in J Bras Pneumol. 2022. Jan 10;47(6):e20200595errata]. J Bras Pneumol. 2021;47(5):e20200595. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200587>
- Baldi BG, Carvalho CRR, Dias OM, Marchiori E, Hochegger B. Diffuse cystic lung diseases: differential diagnosis. J Bras Pneumol. 2017;43(2):140-149. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000341>
- McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, Yu JJ, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. Lancet Respir Med. 2021;9(11):1313-1327. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00228-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00228-9)
- de Oliveira MR, Dias OM, Amaral AF, do Nascimento ECT, Wanderley M, Carvalho CRR, et al. Diffuse cystic lung disease as the primary tomographic manifestation of bronchiolitis: A case series. Pulmonology. 2020;26(6):403-406. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.01.006>
- 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):674-681. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0573>
- Terraneo S, Lesma E, Ancona S, Imeri G, Palumbo G, Torre O, et al. Exploring the Role of Matrix Metalloproteinases as Biomarkers in Sporadic Lymphangioleiomyomatosis and Tuberos Sclerosis Complex. A Pilot Study. Front Med (Lausanne). 2021;8:605909. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.605909>
- Amaral AF, de Oliveira MR, Dias OM, Arimura FE, Freitas CSG, Acencio MMP, et al. Concentration of Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF-D) and Its Correlation with Functional and Clinical Parameters in Patients with Lymphangioleiomyomatosis from a Brazilian Reference Center. Lung. 2019;197(2):139-146. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-00191-3>
- Young L, Lee HS, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, et al. Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. Lancet Respir Med. 2013;1(6):445-452. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70090-0)
- Nijmeh J, El-Chemaly S, Henske EP. Emerging biomarkers of lymphangioleiomyomatosis. Expert Rev Respir Med. 2018;12(2):95-102. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1409622>
- McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, et al. Official American Thoracic Society/ Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(6):748-761. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1384ST>
- Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, Stylianou M, Moss J. Long-Term Effect of Sirolimus on Serum Vascular Endothelial Growth Factor D Levels in Patients With Lymphangioleiomyomatosis. Chest. 2018;153(1):124-132. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.012>
- Li M, Zhu WY, Yang XD, Li WM, Wang G. Diagnostic performance of the vascular endothelial growth factor-D for lymphangioleiomyomatosis: a meta-analysis. J Bras Pneumol. 2022;48(1):e20210337.