Outcomes a lungo termine della terapia con sirolimus in pazienti affetti da S-Linfangioleiomiomatosi polmonare

Calvani G.*[2], Prediletto I.[1], Carpano M.[1], Bassi I. [1], Giancotti G.[1], Pisani L.[1;2], Nava S.[1;2]

[1] Unità di Terapia Intensiva e Pneumologia, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna – Bologna - Italy, [2] Alma Mater Studiorum, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna/Unità di Terapia Intensiva e Pneumologia, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna - Bologna – Italy

La linfangioleiomiomatosi (LAM) è una malattia rara cronica caratterizzata da interstiziopatia polmonare cistica con coinvolgimento sistemico linfatico e renale/epatico (angiomiolipomi-AML). La LAM, sporadica (S-LAM) o associata a Sclerosi Tuberosa, è causata dall'inattivazione dei geni oncosoppressori TSC1/TSC2 ed iperattivazione del pathway mTOR, target terapeutico di sirolimus, unica terapia approvata per la S-LAM. Ad oggi non esistono studi sull'efficacia di sirolimus a lungo temine in S-LAM. Obiettivo dello studio è confrontare la progressione clinico-funzionale respiratoria e radiologica (polmonare ed extrapolmonare) di malattia tra pazienti S-LAM trattati con sirolimus (gruppo S) e non trattati (gruppo C).

Studio di tipo sperimentale, osservazionale, retrospettivo e monocentrico condotto presso il nostro centro di riferimento regionale per le malattie rare polmonari, UO Pneumologia e Terapia Intensiva Respiratoria - IRCCS AOU Bologna, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi. Dati clinici, funzionali e radiologici sono stati raccolti alla diagnosi (T0), a Tx (avvio di sirolimus nel gruppo S; 30 mesi da Last-FU nel gruppo C: calcolato come distanza in mesi da LastFU equivalente alla durata media della terapia con sirolimus nel gruppo S) e Last-FU. L'analisi statistica è stata eseguita mediante one-way ANOVA e test chi-quadro, variazioni da diagnosi mediante t-test/Wilcoxon; correlazioni mediante Spearmann attraverso software IBM SPSS v.21.

Dal 28/02/2025 al 30/04/2026 abbiamo arruolato 58 pazienti (56 donne, 97%; età media 43±13 anni). Durata media di trattamento con sirolimus è stata di 46±13mesi; durata dell'osservazione di 24±2 mesi. Da Tx a Last-FU, nel gruppo S il declino di FEV1 si arresta (0±110 mL/anno [IC95% 0-120mL/anno] differendo significativamente dal gruppo C (50±60 ml/anno [IC95% -50-50ml/anno] p=0,03), indipendentemente dalla presenza di declino di FEV1 precedente (T0-Tx), parametri funzionali alla diagnosi e durata di malattia (p>0.05). Da Tx a LastFU nel gruppo S migliora la desaturazione sotto sforzo al 6MWT (riduzione di 5±3 % [IC95% 4-7 %]), mentre peggiora nel gruppo C (variazione di 0 ±3 % [IC95% -1-1 %] p =0,000). Al Last-FU la progressione degli AML risulta significativamente ridotta nel gruppo S (0 pazienti/0%) rispetto al gruppo C (8pazienti/22%, p=0,034). La progressione radiologica polmonare da Tx al Last-FU nel gruppo S mostra comunque un trend in riduzione (10pazienti/45% a Tx vs 4pazienti/25% a Last-FU), seppure la differenza tra gruppo S e gruppo C al last-FU non raggiunga la significatività statistica (gruppo C 10pazienti/28%, p 0,79). Lo stato menopausale non impatta sulla progressione di malattia indipendentemente dal trattamento (p>0.05). Gli effetti avversi durante trattamento con sirolimus nel gruppo S sono risultati sovrapponibili a quelli già noti in letteratura[1–3]: dislipidemia (67%), afte (32%), infezioni (18%), edemi declivi (18%) e reazioni cutanee (14%). Il nostro studio dimostra l'efficacia a lungo termine e in real-life di sirolimus sul rallentamento della progressione radiologica degli AML e funzionale respiratoria in una popolazione di S-LAM. L'indipendenza del declino dallo stato pre-trattamento e menopausale nel gruppo S e il declino funzionale nel gruppo C indicano il sirolimus come unico fattore disease-modifying nella popolazione in studio. Ulteriori studi multicentrici e prospettici sono necessari per definire l'andamento di S-LAM a lungo termine durante terapia con sirolimus.

Bibliografia

1. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(17):1595-1606. doi:10.1056/nejmoa1100391
2. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):140-151. doi:10.1056/NEJMOA063564
3. Nowacka-Ejsmont J, Bączek K, Bestry I, et al. Long-term outcomes of sirolimus therapy in sporadic and tuberous sclerosis complex–associated lymphangioleiomyomatosis: a retrospective cohort study. *Pol Arch Intern Med*. Published online June 12, 2026. doi:10.20452/pamw.17320

*Scheda Presentatore

Presentatore

Nome e Cognome	Gabriella Calvani

Recapiti presentatore

E-mail	gabriella.calvani@studio.unibo.it
Indirizzo	Via Nuova 15, 40127 Bologna (BO)
Telefono	+39 392 3848071