**STRESZCZENIE**

Limfangioleiomiomatoza (LAM) jest rzadką chorobą spowodowaną niekontrolowaną proliferacją atypowych, niedojrzałych komórek obarczonych mutacją genów TSC1 i/lub TSC2, głównie w płucach, w przestrzeni pozaotrzewnowej i w węzłach chłonnych. W przebiegu tej choroby może dochodzić do powstawania naczyniakomięśniakotłuszczaków nerek (AML), chłonkotoku w jamie opłucnowej lub otrzewnej oraz do naczyniaków limfatycznych (LYMPH) w przestrzeni pozaotrzewnowej. Choroba prowadzi do torbielowatej destrukcji płuc, niewydolności oddechowej i nadciśnienia płucnego.

Lekiem zatwierdzonym do leczenia LAM jest syrolimus. Doniesienia dotyczące efektów leczenia i działań niepożądanych wskazują na dużą zmienność populacyjną. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii syrolimusem w populacji polskiej chorych z LAM.

**Materiał i metody**

Retrospektywnej analizie poddano grupę 71 pacjentów z pewnym rozpoznaniem LAM w wieku od 24 do 76 lat, u których w latach 2010 - 2020 zastosowano leczenie syrolimusem. Zgromadzono dane obejmujące parametry demograficzne, wyniki czynnościowych testów płuc, obecność chłonkotoku w jamie opłucnowej i otrzewnej, wielkość AML w nerkach, wielkość naczyniaków limfatycznych w przestrzeni zaotrzewnowej i występowanie odm opłucnowych. Dodatkowo oznaczono stężenia VEGF-D i syrolimusu w surowicy. Przeprowadzono analizę przydatności stężenia VEGF-D w surowicy jako markera odpowiedzi na leczenie. Badano również efekty niepożądane leczenia syrolimusem. Chorych oceniano w chwili rozpoczęcia leczenia, po 3 miesiącach, roku, 2 i 5 latach terapii.

**Wyniki**

Po 5 latach leczenia syrolimusem poprawę zanotowano u 25 (35%) pacjentów, stabilizację u 37 (52%) chorych zaś pogorszenie obserwowano u 9 (13%) pacjentów, w tym u 5, u których terapię przerwano z uwagi na efekty niepożądane.

Rok leczenia syrolimusem skutkował wzrostem średnich wartości: FVC (3,11 ± 0,68 3,33 ± 0,71l; p<0,000) i FEV1 (2,10 ± 0,75 vs. 2,23 ± 0,80l; p=0,026) oraz dystansu w 6 MWT (495,48 ± 103,29 vs. 534,49 ± 97,98m; p<0,000) z późniejszą stabilizacją tych parametrów. Już w trakcie pierwszego roku leczenia u wszystkich pacjentów z chłonkotokiem w jamie opłucnowej i otrzewnej doszło do całkowitej jego regresji. Po 5 latach terapii zaobserwowano 52-procentową redukcję wielkości AML i 62-procentowe zmniejszenie wielkości LYMPH. Ponadto w trakcie trwania badania wykazano obniżenie średniego stężenia VEGF-D w surowicy (1964 ± 1206 do 941 ± 469 pg/ml; p<0,000). Stężenie VEGF-D w surowicy korelowało z ustąpieniem chłonkotoku (R=0,453; p<0,000) i zmniejszeniem LYMPH (R=0,423; p<0,000). Nie odnotowano zależności między obniżeniem stężenia VEGF-D w surowicy a redukcją wielkości AML czy poprawą parametrów badań czynnościowych płuc. Najczęstszymi efektami niepożądanymi były hipercholesterolemia (22%) i zaburzenia gospodarki lipidowej (18%), infekcje dróg oddechowych (22%), zaburzenia miesiączkowania (17%), trądzik (15%), afty błony śluzowej jamy ustnej (6%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (4%). Większość wyżej wymienionych efektów była łagodna i jedynie w 6% przypadków była powodem zaprzestania leczenia. Wyższe stężenia syrolimusu wiązały się z występowaniem zmian śluzówkowych (p=0,002) i pojawieniem się zaburzeń gospodarki lipidowej (p=0,003).

**Wnioski**

Potwierdzono skuteczność syrolimusu w leczeniu limfangioleiomiomatozy. Terapia skutkowała poprawą parametrów wentylacyjnych płuc, zanikiem chłonkotoku, redukcją wielkości AML i LYMPH oraz obniżeniem ryzyka odm opłucnowych. VEGF-D jest pomocnym markerem oceniającym aktywność choroby, szczególnie u pacjentów z zajęciem układu chłonnego. Długotrwałe stosowanie syrolimusu jest bezpieczne u pacjentów z LAM a jego efekty utrzymują się w trakcie wieloletniej obserwacji.