

La linfangioleiomiomatosi tra conferme e novità

Lymphangioleiomyomatosis: old and new concepts

Riassunto

La Linfangioleiomiomatosi (LAM) è una malattia rara caratterizzata dalla presenza di lesioni cistiche al polmone, alterazioni dei vasi linfatici e presenza di tumori benigni addominali (angiomiolipomi renali). La caratteristica principale della malattia è la proliferazione anomala delle cellule muscolari lisce (cellule LAM) che porta alla formazione di cisti a parete sottile all'interno dei polmoni e lungo le strutture linfatiche (linfangioleiomiomi). La prevalenza della LAM non associata a sclerosi tuberosa (sporadica) è di circa 3,3 casi per milione di donne. La linfangioleiomiomatosi si presenta in circa l'80% delle donne affette da sclerosi tuberosa. La LAM può esordire con semplice dispnea. Alla radiografia del torace si può evidenziare la presenza di un quadro interstiziale, ma è la TC del torace ad alta risoluzione il *gold standard* per la diagnosi. Tale indagine evidenzia la presenza di multiple cisti di forma rotondeggiante o ovale a parete sottile. Le dimensioni variano da pochi millimetri a molti centimetri e sono distribuite lungo tutti i polmoni. La più comune alterazione funzionale polmonare è una sindrome ostruttiva con associata riduzione della DL_{CO} (diffusione alveolo-capillare) dovuta a perdita di elasticità da parte del polmone. Per la diagnosi la biopsia non è necessaria.

Nel corso degli anni è stata data molta importanza alla terapia ormonale intesa come castrazione chirurgica e ormonale, ma la sua efficacia non sempre si è dimostrata. Sono stati portati a termine diversi studi clinici sull'utilizzo della rapamicina e di suoi derivati che si è dimostrato efficace. Nei casi più gravi possono trovare indicazione l'ossigenoterapia e il trapianto polmonare.

Summary

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare disease that affects predominantly females. The main feature of the disease is the abnormal proliferation of smooth muscle-like cells (LAM cells) leading to the formation of thin-walled cysts in the lungs and in the axial lymphatics (lymphangioleiomyoma). It is also characterized by angiomyolipomas, benign tumors of the kidneys composed of smooth muscle cells, adipocytes and incomplete blood vessels. The prevalence of the sporadic disease is about 3.3 per million in the USA. LAM arises sporadically in 80% of females with tuberous sclerosis complex. The most common clinical manifestation at onset is dyspnoea in association or not with cough or haemoptysis. Chest-X ray is characterized by reticular changes even if it is usually normal in early disease. CT, possibly high resolution CT, is the main diagnostic tool. It shows the presence of lung round thin-walled cysts. The cysts range in size from barely perceptible to several centimeters and are scattered throughout the lungs without lobar predominance. The most common functional alteration is obstructive impairment in association with decreased DL_{CO} due to alteration of elastic recoil of the lung. Hormonal therapy has been considered in the past years, but its efficacy has not been proved. Rapamycin and its derivatives have been trialed with positive results. In advanced disease oxygen and lung transplantation may be necessary.

La linfangioleiomiomatosi (LAM) è una patologia multisistemica a prevalente interessamento polmonare, caratterizzata da modificazioni morfologiche e funzionali determinate dalla proliferazione di particolari fibrocellule muscolari lisce, note come cellule LAM¹. A livello toracico la patologia comporta la progressiva sostituzione del parenchima polmonare (sintalora a completo sovvertimento) a ope-

ra di cisti a contenuto aereo nonché la possibile formazione di versamenti chilosi (chilotorace), mentre a livello extratoracico e in particolare addominale si possono osservare alterazioni linfatiche (raccolte chilose e/o linfangioleiomiomi, specie a livello retroperitoneale e pelvico) nonché sviluppo di neoformazioni tumorali benigne prevalentemente a livello renale (angiomiolipomi)².



Dania Mazzola (foto)
Roberto Cassandro
Olga Torre
Francesca Luisi
Davide Elia
Sergio Harari

U.O. Pneumologia, Ospedale San
Giuseppe-Multimedica, Milano

Parole chiave

- Linfangioleiomiomatosi
- Malattia polmonare cistica
- Ostruzione delle vie aeree

Key words

- Lymphangioleiomyomatosis
- Cystic lung disease
- Airway obstruction

Ricevuto il 11-10-2017.

Accettato il 23-02-2018.



Roberto Cassandro
U.O. Pneumologia
Ospedale san Giuseppe-
Multimedica
via San Vittore, 12
20123 Milano
robertocassandro@alice.it

La LAM è una patologia rara che colpisce pressoché esclusivamente il sesso femminile, prevalentemente in età fertile (terza-quarta decade di vita), anche se negli ultimi anni si è assistito con maggior frequenza rispetto al passato a diagnosi in età post-menopausale. Se ne riconoscono due forme: la forma sporadica e la forma associata a sclerosi tuberosa (*Tuberous Sclerosis Complex*, TSC).

La LAM è una patologia rara che colpisce pressoché esclusivamente il sesso femminile, prevalentemente in età fertile.

La TSC è una malattia genetica autosomica dominante caratterizzata dallo sviluppo di PEComi (*Perivascular Epithelioid Cell tumors*, ovvero tumori determinati dalla proliferazione clonale di cellule epitelioidei con distribuzione perivascolare) in vari organi e apparati (sistema nervoso centrale, cute, cuore, etc.) nonché dalla presenza di calcificazioni cerebrali, epilessia e ritardo mentale.

La forma sporadica colpisce 3,3-7,7 donne/milione, mentre la forma associata a TSC arriva ad interessare l'80% delle pazienti affette dal disordine genetico, la cui incidenza varia da 1 ogni 5.000 a 1 ogni 10.000 nascite³. Se la forma sporadica è di eccezionale osservazione nel sesso maschile^{4,5}, la LAM è descritta in una percentuale variabile dal 13 al 38% degli uomini con TSC⁶.

Istologia e patogenesi

Le lesioni polmonari sono caratterizzate dalla presenza di noduli e piccoli aggregati di cellule LAM disposti attorno a spazi cistici a contenuto aereo di varie dimensioni, lungo i bronchioli e i vasi linfatici e sanguigni.

Le lesioni polmonari sono caratterizzate dalla presenza di noduli e piccoli aggregati di cellule LAM disposti attorno a spazi cistici a contenuto aereo di varie dimensioni, lungo i bronchioli e i vasi linfatici e sanguigni.

Si riconoscono due tipi di cellule LAM: a) cellule simil-miofibroblasti che esprimono sulla loro superficie specifiche proteine come la alfa-actina, la desmina, la vimentina; b) cellule epitelioidei che esprimono sulla loro superficie vari marcatori della linea melanocitaria tra cui la glicoproteina gp100, un *marker* delle cellule di melanoma e dei melanociti immaturi che mostra immunoreattività con l'anticorpo monoclonale HMB45⁷. Le cellule LAM possono esprimere inoltre recettori di superficie per gli estrogeni ed il progesterone^{8,9}. La presenza di tali recettori, unitamente al fatto che la malattia colpisce pressoché esclusivamente il sesso

femminile durante l'età fertile e può peggiorare durante la gravidanza o in corso di terapie ormonali^{10,11}, suggerisce che anche fattori di natura ormonale possano svolgere un ruolo significativo nella patogenesi della malattia, ruolo che resta peraltro ancora da chiarire. La LAM inoltre sembrerebbe mostrare una maggiore progressione nel periodo pre-menopausale rispetto a quello post-menopausale¹².

Le cellule LAM esprimono una serie di marcatori che ne giustificano le caratteristiche e il comportamento simile a quello di cellule tumorali.

Le cellule LAM esprimono inoltre una serie di marcatori che ne giustificano le caratteristiche e il comportamento simile a quello di cellule tumorali. Esse esprimono sulla loro superficie recettori di membrana per le metalloproteineasi (MMP) MMP1 e MMP2 che una volta attivati, degradando le proteine della matrice extracellulare, ne facilitano la migrazione¹³. Sulla superficie delle cellule LAM è stata riscontrata inoltre un'aumentata espressione di catepsina K, una proteasi prodotta dagli osteoclasti che sembra contribuire in modo significativo alla distruzione ed al rimodellamento del parenchima polmonare¹⁴. Un'altra caratteristica di tale proteasi è che è stata ritrovata sia sulla superficie delle cellule LAM che negli adipociti presenti negli angiomiolipomi renali, confermando l'identità fenotipica delle due classi cellulari, espressione della stessa malattia¹⁵. Le cellule LAM hanno, inoltre, una rilevante capacità di linfangiogenesi che ne favorisce la disseminazione¹⁶ e sono state ritrovate nel sangue, nel chilo e nelle urine di pazienti affette da LAM, dimostrando come possano esse disseminarsi per via ematogena e/o linfatica¹⁷.

Nel complesso queste caratteristiche devono far considerare la LAM come un processo neoplastico seppure a basso grado di malignità¹⁸, e in effetti è inclusa nella classificazione della *World Health Organization* (WHO) tra i "PEComatous tumors"¹⁹.

Ad ulteriore sostegno di tale ipotesi, cellule LAM geneticamente identiche a quelle dell'ospite sono state ritrovate nelle lesioni polmonari in corso di recidiva di malattia in pazienti trapiantate^{20,21}.

All'origine della malattia vi sono mutazioni a carico dei geni TSC1 e TSC2, i cui prodotti proteici sono rispettivamente amartina e tuberina; le mutazioni più frequenti riguardano il gene TSC2, presenti nella maggioranza delle pazienti affette da LAM sporadica ed in circa il 60% di quelle con LAM associata a sclerosi tuberosa²². Il modello di Knudson²³ è quello attualmente accettato per spiegare la genesi della malattia: vi è una prima mutazione a carico di uno dei geni TSC1 o TSC2, seguita da una seconda mutazione con perdita della eterozigosi, che porta alla perdita di funzione dei loro prodotti proteici²⁴. *In vivo* l'amartina e la tuberina formano un complesso il cui ruolo principale è l'inibizione di una chinasi conosciuta come mTOR (*mammalian*

Target Of Rapamycin), regolatrice della crescita e della proliferazione cellulare ²⁵.

L'amartina e la tuberina formano un complesso il cui ruolo principale è l'inibizione di una chinasi conosciuta come mTOR regolatrice della crescita e della proliferazione cellulare.

Una miglior comprensione delle basi patogenetiche della malattia e in particolare la conoscenza dell'importanza del ruolo del complesso amartina-tuberina ha permesso lo sviluppo di terapie più specifiche ed efficaci, in particolare l'utilizzo di inibitori dell'mTOR (vedi "Terapia").

Manifestazioni cliniche e radiologiche

L'età media delle pazienti al momento della diagnosi è di 35 anni, ma sono sempre più i casi di LAM diagnosticati in età post-menopausale. Nelle pazienti con associata TSC la diagnosi è più precoce, e in queste pazienti si ha in genere anche una minore compromissione funzionale. Il tempo medio che intercorre dall'esordio dei sintomi alla formulazione della diagnosi varia dai 2 ai 6 anni ²⁶. Le manifestazioni cliniche più comuni all'esordio di malattia sono: dispnea (osservata in circa il 70% dei casi), pneumotorace (in circa il 50%), spesso recidivo e bilaterale e formazione di chilotorace ²⁷.

Le manifestazioni cliniche più comuni all'esordio di malattia sono: dispnea, pneumotorace spesso recidivo e bilaterale e formazione di chilotorace.

La TC del torace ad alta risoluzione, indispensabile ai fini diagnostici, evidenzia la presenza di cisti aeree a parete sottile e contorno ben definito, a distribuzione tipicamente bilaterale e ubiquitaria. A tali cisti non si associano altre lesioni parenchimali se si eccettua la possibile presenza, nelle forme associate a TSC, di sfumati micronoduli, espressione di iperplasia pneumocitaria micronodulare multifocale (*Multifocal Micronodular Pneumocyte Hyperplasia*, MMPH). In particolare se il numero di cisti è superiore a 10 si parla di quadro tomografico caratteristico di LAM, mentre se il numero di cisti varia tra 2 e 10 il quadro è definito compatibile ²⁸ (vedi "Criteri Diagnostici").

Sul piano fisiopatologico la malattia si traduce nello sviluppo di una sindrome disventilatoria di tipo ostruttivo (in circa il 60% delle pazienti) con una riduzione della capacità di diffusione alveolo-capillare (in circa l'80%). L'ostruzione è di tipo reversibile in circa il 30% delle pazienti ed il grado di compromissione del FEV₁ e della DL_{CO} è correlato con la severità di malattia. Il 30% circa delle pazienti presenta test di funzionalità respiratoria nella norma.

Le manifestazioni di malattia extrapolmonari di più comune osservazione sono il riscontro di masse addominali dovute a angiomiolipomi (che possono andare incontro a sanguinamento), linfoadenopatie e/o linfangioleiomiomi. I linfangioleiomiomi sono tumori cistici a prevalente localizzazione addominale, retroperitoneale e pelvica e si riscontrano in circa il 10% delle pazienti. Hanno caratteristiche radiologiche specifiche e una loro peculiarità è la variabilità dimensionale, osservabile anche nell'arco di una sola giornata ²⁹. Sono spesso asintomatici, in alternativa possono dare disturbi specifici come nausea, dolore e distensione addominale, edema periferico, sintomi urinari. Gli angiomiolipomi sono tumori benigni a sviluppo prevalentemente renale; si riscontrano in percentuali fino al 100% in pazienti con LAM associata a TSC e fino al 50% in quelle con LAM sporadica. Sono spesso asintomatici, ma quelli di grosse dimensioni possono portare a sanguinamento acuto richiedendo interventi di embolizzazione selettiva e/o chirurgia (Figura 1).

Secondo le linee guida ERS tutte le pazienti con LAM o sospetta LAM vanno sottoposte a una TC addomino-pelvica con mdc al fine di evidenziare la presenza di angiomiolipomi o altre lesioni addominali.

Secondo le linee guida ERS tutte le pazienti con LAM o sospetta LAM vanno sottoposte a una TC addomino-pelvica con mdc al fine di evidenziare la presenza di angiomiolipomi o altre lesioni addominali (o in alternativa quando controindicata la somministrazione di mdc iodato una risonanza magnetica addominale). Per quanto riguarda poi il *follow-up* di tali lesioni, poiché il rischio di sanguinamento è correlato alle loro dimensioni, le linee guida ERS suggeriscono un *follow-up* ecografico annuale in presenza di angiomiolipomi di dimensioni inferiori a 4 cm e invece semestrale in caso di angiomiolipomi di dimensioni superiori a 4 cm. In questo ultimo caso inoltre saranno da valutare caso per caso un trattamento medico, di embolizzazione o chirurgico in elezione. Nel caso in cui le lesioni mostrino una rapida crescita (> 0,5 cm/y) è raccomandato l'approccio biotico al fine di escludere una patologia neoplastica maligna ³⁰. Da evitare dove possibile la nefrectomia totale per l'alto rischio di complicanze e il possibile sviluppo di insufficienza renale ²⁸.

Criteri diagnostici

Nel 2010 una *task force* europea (ERS LAM Task Force) ha definito le linee guida per la diagnosi ed il trattamento della LAM e delle sue complicanze ²⁸.

Considerando tutti gli aspetti della malattia si è giunti a dare una definizione di malattia come certa, possibile o probabile, e la biopsia polmonare non è più considerata mandatoria per la diagnosi di certezza.

La diagnosi di LAM potrà essere considerata defi-

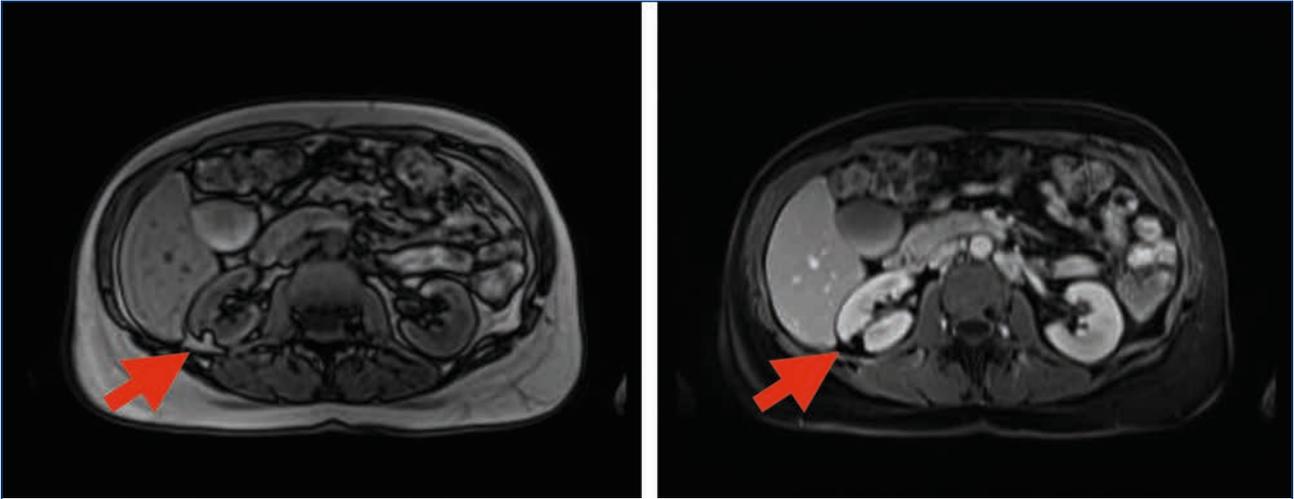


Figura 1. Angiomiolipoma renale alla MRI addome.

nitiva in presenza di un dato istologico e di un quadro tomografico caratteristico o compatibile, ma anche, pur in assenza di dati istologici, quando un quadro tomografico caratteristico si associa a qualsiasi delle seguenti alterazioni: angiomiolipomi, linfangioleiomiomi, versamenti chilosi toracici o addominali, TSC definita o probabile.

La diagnosi di LAM potrà essere considerata definitiva in presenza di un dato istologico e di un quadro tomografico caratteristico o compatibile.

Si può concludere per LAM probabile in presenza di un quadro tomografico caratteristico associato a una storia clinica compatibile oppure in presenza di un quadro tomografico compatibile associato ad angiomiolipomi o versamenti chilosi (Figura 2).

Si può parlare di LAM possibile in presenza di sole cisti polmonari (senza quindi un quadro clinico compatibile o manifestazioni extrapolmonari) siano esse nel contesto di una TC caratteristica o compatibile (Tabella I).

In diagnosi differenziale entrano tutte le restanti patologie cistiche del polmone, e in particolare l'emfisema polmonare e l'istiocitosi a cellule di *Langerhans*, ma anche la sindrome di *Birt-Hogg-Dubé* o la LIP (polmonite interstiziale linfocitaria). L'eventuale storia di fumo di sigaretta e la morfologia delle cisti aiutano in tal senso³¹.

Marcatori bioumorali

Le cellule LAM esprimono sulla loro superficie la molecola VEGF-D, un fattore di crescita linfatico. Nel siero di pazienti affette da LAM vi è una aumentata espressione di tale fattore rispetto ai soggetti sani e rispetto ad altri pazienti affetti da altre patologie polmonari cistico-distruttive³².

La presenza di valori sierici di VEGF-D superiori a 800 pg/mL, in donne con lesioni cistiche tipiche alla TC

del torace, ha una alta specificità per LAM sporadica o in corso di TSC e le recenti linee guida americane ATS/JRS ne riconoscono in tali casi il ruolo diagnostico; la possibilità di dosare tale marcatore ha permesso pertanto di poter confermare la diagnosi in un numero elevato di pazienti senza dover ricorrere a indagini di maggior invasività (biopsia polmonare)³³.

La presenza di valori sierici di VEGF-D superiori a 800 pg/mL, in donne con lesioni cistiche tipiche alla TC del torace, ha una alta specificità per LAM sporadica o in corso di sclerosi tuberosa.

I valori sierici di VEGF-D sono inoltre correlati alla severità di malattia e alla risposta alla terapia e rappresentano pertanto un utile *biomarker* da utilizzare non solo per la diagnosi differenziale, ma anche per valutare la prognosi nonché la risposta terapeutica^{34,35}. Inoltre dallo studio recentemente condotto da Taveira-DaSilva³⁵ emerge come le pazienti con alterazioni linfatiche siano quelle con i livelli di VEGF-D più alti (come già osservato da Glasgow alcuni anni fa)³⁶, ma anche con la miglior risposta in termini di riduzione di tali livelli in corso di terapia con sirolimus. I limiti della metodica sono rappresentati dal fatto che il *cut-off* di 800 pg/mL è stato determinato con dati ottenuti da un singolo laboratorio, a fronte di una possibile notevole variabilità nel dosaggio del VEGF-D tra laboratori diversi³⁷.

La possibilità di isolare cellule LAM nei liquidi biologici, quali sangue, urine e chilo potrebbe rappresentare nel prossimo futuro un altro utile strumento per confermare la diagnosi e per il *follow-up* della malattia^{38,39}.

Prognosi

L'introduzione dei farmaci inibitori dell'mTOR nella pratica clinica (vedi "Terapia") ha radicalmente cambiato la storia naturale della LAM. Se infatti sino a pochi anni fa la prognosi della malattia era spesso infausta,



Figura 2. Lesioni cistiche alla TC torace.

oggi possiamo dire che la LAM è una patologia certamente cronica, ma che dispone di un trattamento efficace. La prognosi ad ogni modo è sempre stata molto

Tabella 1. Definizione di LAM.

• LAM definita	HRTC torace caratteristica o compatibile e biopsia polmonare HRTC torace caratteristica associata a uno dei seguenti riscontri: angiomiolipomi, linfangioleiomiomi, versamenti chilosii toracici o addominali, TSC definita o probabile
• LAM probabile	HRTC caratteristica e storia clinica compatibile HRTC torace compatibile e angiomiolipomi o versamenti chilosii
• LAM possibile	HRTC compatibile o caratteristica

variabile da paziente a paziente. In uno studio inglese ormai datato la mortalità a 10 anni fu stimata pari a circa il 30% dal momento della diagnosi e a circa il 10% dall'insorgenza dei sintomi⁴⁰, ma tali dati sono stati raccolti in epoca pre-sirolimus. In uno studio più ampio e recente, ma anch'esso precedente l'introduzione nella pratica clinica degli inibitori dell'mTOR, la sopravvivenza a 10 anni è stata calcolata pari all'86%⁴¹.

La presenza, all'esordio, di una ostruzione alle prove di funzionalità respiratoria con associata una significativa iperdistensione parenchimale è un indice prognostico sfavorevole per la sopravvivenza.

Sono stati inoltre individuati numerosi fattori prognostici in grado di influenzare l'andamento della patologia. La presenza, all'esordio, di una ostruzione alle prove di funzionalità respiratoria ($FEV_1/FVC < 70\%$) con associata una significativa iperdistensione parenchimale (incremento di TLC e RV) è un indice prognostico sfavorevole per la sopravvivenza⁴². Anche la presenza di una bronco-reversibilità sembra essere un fattore prognostico negativo essendo predittivo di un più rapido declino della funzionalità respiratoria⁴³. Le pazienti il cui esordio di malattia è rappresentato dalla dispnea e che hanno al momento della diagnosi valori di VEGF-D più alti hanno una prognosi peggiore, mentre l'esordio di malattia con pneumotorace sembra associarsi a una migliore prognosi, anche se non ne conosciamo le ragioni⁴¹. Anche l'età di insorgenza più giovanile è correlata ad una peggiore prognosi, così come l'utilizzo di ossigenoterapia e il calo ponderale²⁷.

Terapia

In passato, partendo dalla osservazione che la malattia colpisce prevalentemente le donne in età fertile e che può peggiorare durante la gravidanza, gli approcci terapeutici erano volti per lo più ad ottenere una soppressione ormonale, mediante castrazione chirurgica o farmacologica. Nella realtà i benefici di una ovariectomia bilaterale sono risultati controversi, così come non si è avuta alcuna evidenza di miglioramento in corso di terapie farmacologiche

anti-estrogeniche⁴⁴. In particolare gli studi pubblicati sull'utilizzo di analoghi del *Gonadotrophin-Releasing Hormone* (GnRH) hanno dato esito negativo⁴⁵ e l'uso di progesterone, seppur supportato da una serie di "case report" non ha mai trovato una chiara indicazione, in assenza di *trial* clinici controllati^{11,46}. Le recenti linee guida ATS/JRS sconsigliano pertanto il ricorso a terapie ormonali, includendo l'ovariectomia, le terapie progestiniche, gli analoghi del GnRH e le terapie antiestrogeniche come il tamoxifene³³.

Il sirolimus, o rapamicina, è un inibitore dell'mTOR ed è in grado di inibire la proliferazione e la crescita delle cellule LAM.

È stato l'utilizzo del sirolimus a modificare significativamente la storia naturale e la prognosi della linfangioleiomiomatosi. Il sirolimus, o rapamicina, è un inibitore dell'mTOR ed è in grado proprio attraverso tale meccanismo d'azione di inibire la proliferazione e la crescita delle cellule LAM. McCormack et al. hanno pubblicato nel 2011 i risultati del primo studio doppio cieco placebo-controllato sull'utilizzo di questo farmaco. Lo studio, che ha incluso 89 pazienti affette da LAM con un moderato deficit funzionale, è stato diviso in due parti: un primo periodo di dodici mesi in cui è stato somministrato il farmaco e un periodo di ulteriori dodici mesi di sola osservazione. Durante i dodici mesi di trattamento, il gruppo che assumeva sirolimus (46 pazienti) ha mostrato una stabilizzazione della funzionalità respiratoria, una riduzione dei sintomi e un miglioramento della qualità di vita rispetto al gruppo placebo (43 pazienti). Alla cessazione dell'assunzione del farmaco, si osservava una ripresa del declino funzionale. Nel gruppo trattato si è avuta una maggiore incidenza di effetti collaterali rispetto al placebo, ma non si sono registrate differenze statisticamente significative per quanto riguarda gli effetti collaterali severi⁴⁷. Uno studio pubblicato recentemente e condotto in un sottogruppo di pazienti dello studio MILES di cui si disponeva di un adeguato studio tomografico al baseline e dopo 12 mesi di terapia con sirolimus o con placebo (17 e 14 rispettivamente), ha mostrato come il farmaco sia in grado di ridurre significativamente l'*air trapping* nelle pazienti trattate⁴⁸, il che può spiegare il miglioramento funzionale registrato durante i primi mesi di terapia in alcune pazienti. Altri studi hanno poi mostrato l'efficacia del farmaco anche sulle lesioni extrapolmonari e in particolare la sua capacità nel ridurre le dimensioni degli angiomiolipomi renali^{49,50}. Alcuni dati confermerebbero l'efficacia del farmaco anche a dosaggi inferiori rispetto a quelli utilizzati nel MILES (< 5 ng/mL)⁵¹.

I più comuni effetti collaterali del farmaco sono: mucositi e stomatiti (con sviluppo in particolare di aftosi del cavo orale), gastroenteriti, edemi periferici, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa sistemica e acne⁴⁷. Effetti collaterali di minore osservazione, ma di maggiore gravità sono rappresentati da infezioni delle

basse vie aeree quali bronchiti e polmoniti⁵², nonché da eventi cardiaci: in particolare nel MILES *trial* su un totale di 959 eventi avversi si sono registrate 97 polmoniti e 15 complicanze cardiache, ma solamente in 7 di questi casi l'evento è stato definito "serio"⁴⁷.

Attualmente il trattamento con sirolimus è indicato in tutte le pazienti LAM che presentano un'alterata funzionalità respiratoria ($FEV_1 < 70\%$) o un rapido declino funzionale (in tal senso non esistono dati definitivi, generalmente si considera significativo un calo funzionale di 90 mL/yr)³⁷, nonché in coloro che presentano versamenti chilososi (chilotorace o versamento ascitico chilososo)³³ o voluminosi linfangioleiomiomi o angiomiolipomi. Resta da definirne l'indicazione nelle pazienti con funzionalità respiratoria normale o spontaneamente stabile nel tempo.

Il sirolimus è stato approvato per il trattamento della LAM dalla FDA ed è attualmente in corso di valutazione da parte di EMA. In Italia e presso il nostro Centro la prescrizione avviene come un qualsiasi farmaco "off-label" con firma congiunta di medico e paziente sulle responsabilità specifiche di somministrazione, assunzione ed esecuzione di controlli clinici e laboratoristici.

L'everolimus è un inibitore di mTOR1 di seconda generazione, la cui efficacia è già stata provata nel trattamento degli astrocitomi a cellule giganti nei pazienti con TSC⁵³. Anche questo farmaco si è mostrato in grado di migliorare la funzionalità respiratoria di pazienti affette da LAM, come dimostrato da Goldberg e Harari⁵⁴. In questo studio di fase II senza gruppo di controllo a 24 pazienti affette da LAM sono state somministrate dosi settimanali crescenti di everolimus (da 2,5 mg/die fino a 10 mg/die per un totale di 26 settimane). In corso di trattamento si è assistito ad una stabilizzazione dei valori di FVC, a un miglioramento dei valori di FEV_1 e della distanza percorsa al test del cammino, nonché a un decremento dei valori di VEGF-D; durante lo studio sono stati registrati 4 eventi avversi seri (polmonite, pneumocistosi e scompenso cardiaco)⁵⁴. In conclusione l'everolimus avrebbe quindi mostrato un'efficacia sovrapponibile a quella del sirolimus senza significativi vantaggi in termini di sicurezza e tollerabilità.

Negli anni scorsi ha suscitato interesse nel trattamento della LAM anche la doxiciclina, un inibitore delle metalloproteinasi. Ma dopo un primo "case report" pubblicato da Moses (che aveva mostrato come l'utilizzo di doxiciclina, oltre a determinare una riduzione di valori di metalloproteinasi urinarie, induceva un miglioramento del FEV_1 e dei livelli di saturazione arteriosa di ossigeno in una paziente affetta da LAM)⁵⁵, nel Regno Unito fu condotto uno studio in doppio cieco placebo-controllato che non confermò l'efficacia della molecola. Nel gruppo trattato fu osservata infatti una riduzione dei valori di MMP-9 urinari rispetto al gruppo placebo, senza che vi fosse peraltro alcuna differenza tra i due gruppi sul piano dell'evoluzione funzionale e in particolare in termini di declino annuale di FEV_1 , FVC e DL_{CO} ; nessun miglioramento fu osservato neppure in

termini di distanza percorsa al test del cammino ⁵⁶. Il trattamento con doxiciclina è quindi sconsigliato dalle recenti linee guida americane ³³.

Per le pazienti che non rispondono alla terapia con sirolimus e che mostrano una progressione di malattia il trapianto polmonare resta ancora oggi una valida opzione terapeutica.

Certamente per le pazienti che non rispondono alla terapia con sirolimus e che mostrano una progressione di malattia con sviluppo di insufficienza respiratoria cronica e/o ipertensione polmonare il trapianto polmonare resta ancora oggi una valida opzione terapeutica ⁵⁷.

Terapie future

È stato dimostrato che il recettore β del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR β) è presente ed attivo nelle lesioni TSC dei topi ed è stata dimostrata una relazione inversa tra l'attivazione di mTOR e i livelli sierici di PDGFR β . Partendo da questo presupposto il nostro gruppo ha iniziato un protocollo di studio sull'utilizzo del nintedanib in pazienti affette da LAM. Esso è un inibitore delle tirosin chinasi ed è un potente inibitore intracellulare del PDGFR β , del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR) e del recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR). Si tratta di un farmaco già approvato in ambito oncologico e nel trattamento della fibrosi polmonare idiopatica. Quello in corso nel nostro centro è un "investigator initiated" *trial* clinico pilota di fase II non randomizzato volto a valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di nintedanib in pazienti con LAM sporadica o associata a TSC. Le pazienti eleggibili per lo studio sono pazienti con LAM certa (sporadica o associata a TSC) e vergini da terapia che abbiano mostrato un declino di almeno il 10% del FEV₁ e/o una perdita in valore assoluto pari o superiore a 80 mL di FEV₁ nell'ultimo anno. Sono considerate eleggibili per lo studio anche le pazienti che hanno mostrato progressione di malattia in corso di sirolimus o che hanno mostrato effetti collaterali a tale farmaco tali da richiederne la sospensione. Il farmaco è somministrato per dodici mesi cui seguiranno dodici mesi di *follow-up* in assenza di terapia, secondo il disegno dello studio I MILES.

In vitro le statine che inibiscono l'HMGCoA, sembrano inibire anche la crescita di cellule TSC2. *In vivo* non è stato però dimostrato alcun effetto; d'altro canto uno studio retrospettivo su 355 pazienti ha mostrato come, in pazienti che avevano assunto statine, vi era un minor declino funzionale annuale (espresso come DL_{CO}%) rispetto a coloro le quali non le avevano assunte. Un altro possibile approccio terapeutico alla LAM sembra poter essere rappresentato dall'immunoterapia. Le cellule LAM epitelioide esprimono sulla loro superficie la glicoproteina gp100, un *marker* delle cellule di melanoma e dei melanociti immaturi che mostrano

immunoreattività con l'anticorpo monoclonale HMB45. La gp100 rappresenta *in vitro* un target immunologico con effetto citotossico sulla crescita cellulare. I *trial* clinici dei vaccini per il melanoma sono già in fase avanzata di sperimentazione e la stimolazione di una risposta immunologica contro questo target può rappresentare, per la LAM, un nuovo potenziale approccio terapeutico. L'mTOR è un importante inibitore dell'autofagia che, a seconda del contesto cellulare, può promuovere o inibire la genesi tumorale. È stato dimostrato come l'autofagia abbia un ruolo rilevante nei processi di genesi tumorale nella TSC e come l'azione combinata di inibitori di mTOR e di inibitori dell'autofagia, come la cloroquina, possa essere più efficace nell'inibire la genesi tumorale rispetto alla sola rapamicina nei topi. Pertanto la combinazione inibitori di mTOR e inibitori dell'autofagia (cloroquina o idrossicloroquina) potrebbe avere un ruolo nei pazienti affetti da TSC e LAM. Altri possibili futuri trattamenti comprendono: inibitori dei recettori degli estrogeni, inibitori delle aromatasi, inibitori dei recettori del VEGF-D e terapie mirate anti VEGF-D.

Conclusioni

Rispetto a un decennio fa la LAM non deve essere più considerata una malattia rara priva di terapie e ad esito infausto. La LAM deve essere attualmente considerata come una malattia cronica che ha a disposizione un trattamento efficace.

Sicuramente vi sono ancora grandi lacune conoscitive su quelli che sono tutti i meccanismi patogenetici responsabili e ancora non è chiaro perché in alcune pazienti la malattia evolva molto lentamente, mentre in altre l'evoluzione si mostri rapida e progressiva in pochi anni.

L'interesse dei ricercatori dovrà, nei prossimi anni, focalizzarsi certamente sull'identificazione di nuovi *bio-marker* nonché di nuovi farmaci efficaci, ricordando che per la ricerca due sono i grossi limiti di questa malattia: la sua rarità e l'assenza di un modello animale.

Bibliografia

- 1 De Juli E, Harari S. *Linfangioleiomiomatosi polmonare*. *Rass Patol App Respir* 1999;14:116-22.
- 2 Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. *The NHLBI Lymphangioleiomyomatosis Registry: characteristics of 230 patients at enrollment*. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:105-11.
- 3 Von Ranke FM, Zanetti G, Silva JL, et al. *Tuberous sclerosis complex: state-of-the-art review with a focus on pulmonary involvement*. *Lung* 2015;193:619-27.
- 4 Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, et al. *Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a man*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:749-52.
- 5 Schiavina M, Di Scioscio V, Contini P, et al. *Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex*. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:96-8.
- 6 Taveira-DaSilva AM, Moss J. *Epidemiology, pathogenesis*

- and diagnosis of lymphangioliomyomatosis. *Expert Opin Orphan Drugs* 2016;4:369-78.
- 7 Finlay G. *The LAM cell: what is it, where does it come from, and why does it grow?* *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286:L690-3.
 - 8 Logginidou H, Ao X, Russo I, et al. *Frequent estrogen and progesterone receptor immunoreactivity in renal angiomyolipomas from women with pulmonary lymphangioliomyomatosis.* *Chest* 2000;117:25-30.
 - 9 Pea M, Bonetti F, Zamboni G, et al. *Melanocyte-marker-HMB-45 is regularly expressed in angiomyolipoma of the kidney.* *Pathology* 1991;23:185-8.
 - 10 Yano S. *Exacerbation of pulmonary lymphangioliomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment.* *Thorax* 2002;57:1085-6.
 - 11 Brunelli A, Catalini G, Fianchini A. *Pregnancy exacerbating unsuspected mediastinal lymphangioliomyomatosis and chylothorax.* *Int J Gynaecol Obstet* 1996;52:289-90.
 - 12 Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, et al. *Decline in lung function in patients with lymphangioliomyomatosis treated with or without progesterone.* *Chest* 2004;126:1867-74.
 - 13 Matsui K, Takeda K, Yu ZX, et al. *Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioliomyomatosis.* *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:267-75.
 - 14 Chilosi M, Pea M, Martignoni G, et al. *Cathepsin-k expression in pulmonary lymphangioliomyomatosis.* *Mod Pathol* 2009;22:161-6.
 - 15 Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, et al. *Lymphangiogenesis in lymphangioliomyomatosis: its implication in the progression of lymphangioliomyomatosis.* *Am J Surg Pathol* 2004;28:1007-16.
 - 16 Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, et al. *Lymphangiogenesis mediated shedding of LAM cell clusters as a mechanism for dissemination in lymphangioliomyomatosis.* *Am J Surg Pathol* 2005;29:1356-66.
 - 17 Crooks DM, Pacheco-Rodriguez G, DeCastro RM, et al. *Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangioliomyomatosis.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:17462-7.
 - 18 McCormack F, Travis WD, Colby TV, et al. *Lymphangioliomyomatosis. Calling it what it is: a low-grade, destructive metastasizing neoplasm.* *Am J Resp Crit Care Med* 2012;186:1210-2.
 - 19 Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. *The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification.* *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-60.
 - 20 Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR, et al. *Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism.* *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:976-82.
 - 21 Bittmann I, Rolf B, Amann G, et al. *Recurrence of lymphangioliomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis.* *Hum Pathol* 2003;34:95-8.
 - 22 Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, et al. *Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis.* *Am J Hum Genet* 1998;62:810-5.
 - 23 Knudson AG Jr. *Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820-3.
 - 24 Juvet SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ, et al. *Molecular pathogenesis of lymphangioliomyomatosis: lessons learned from orphans.* *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;38:398-408.
 - 25 Schmelzle T, Hall MN. *TOR, a central controller of cell growth.* *Cell* 2000;103:253-62.
 - 26 Cohen MM, Pollock-Braziv S, Johnson SR. *Emerging clinical picture of lymphangioliomyomatosis.* *Thorax* 2005;60:875-9.
 - 27 Harari S, Torre O, Cassandro R, et al. *The changing face of a rare disease: lymphangioliomyomatosis.* *Eur Respir J* 2015;46:1471-85.
 - 28 Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis.* *Eur Respir J* 2010;35:14-26.
 - 29 Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, et al. *Effect of fasting on the size of lymphangioliomyomas in patients with lymphangioliomyomatosis.* *Chest* 2015;148:1027-33.
 - 30 Avila NA, Dwyer AJ, Moss J. *Active surveillance of nonfatty renal masses in patients with lymphangioliomyomatosis: use of CT features and patterns of growth to differentiate angiomyolipoma from renal cancer.* *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:1-9.
 - 31 Koyama M, Johkoh T, Honda O, et al. *Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients.* *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:827-35.
 - 32 Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, et al. *Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioliomyomatosis from other diseases.* *Chest* 2010;138:674-81.
 - 33 McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. *Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioliomyomatosis diagnosis and management.* *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:748-61.
 - 34 Young LR, Lee HS, Inoue Y, et al. *Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioliomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioliomyomatosis efficacy of Sirolimus (MILES) trial.* *Lancet Respir Med* 2013;1:445-52.
 - 35 Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, et al. *Long-term effect of sirolimus on serum vascular endothelial growth factor D levels in patients with lymphangioliomyomatosis.* *Chest* 2018 ;153:124-32.
 - 36 Glasgow CG, Avila NA, Lin JP, et al. *Serum vascular endothelial growth factor-D levels in patients with lymphangioliomyomatosis reflect lymphatic involvement.* *Chest* 2009;135:1293-300.
 - 37 Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, et al. *Survival and disease progression in UK patients with lymphangioliomyomatosis.* *Thorax* 2004;59:800-3.
 - 38 Harari S, Cassandro R, Torre O. *The ATS/JRS guidelines on lymphangioliomyomatosis: filling in the gaps.* *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:659-60.
 - 39 Cai X, Pacheco-Rodriguez G, Haughey M, et al. *Sirolimus decreases circulating lymphangioliomyomatosis cells in patients with lymphangioliomyomatosis.* *Chest* 2014;145:108-12.
 - 40 Harari S, Elia D, Torre O. *Sirolimus therapy for patients with lymphangioliomyomatosis leads to loss of chilous ascites and circulating LAM cells.* *Chest* 2016;150:e29-e32.
 - 41 Oprescu N, McCormack FX, Byrnes S. *Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangioliomyomatosis: a population-based registry.* *Lung* 2013;191:35-42.
 - 42 Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. *Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors.* *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:527-33.
 - 43 Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Rabel A, et al. *Reversible airflow obstruction in lymphangioliomyomatosis.* *Chest* 2009;136:1596-603.

- ⁴⁴ Taylor JR, Ryu J, Colby TV, et al. *Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients.* N Engl J Med 1990;323:1254-60.
- ⁴⁵ Harari S, Cassandro R, Chiodini I, et al. *Effect of a gonadotropin-releasing hormone analogue on lung function in lymphangioleiomyomatosis.* Chest 2008;133:448-54.
- ⁴⁶ Johnson SR, Tattersfield AE. *Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment.* Am J Respir Crit Care Med 1999;160:628-33.
- ⁴⁷ McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. *Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis.* N Engl J Med 2011;364:1595-606.
- ⁴⁸ Argula RG, Kokosi M, Lo P, et al. *A novel quantitative computed tomographic analysis suggests how sirolimus stabilizes progressive air trapping in lymphangioleiomyomatosis.* Ann Am Thorac Soc 2016;13:342-9.
- ⁴⁹ Peng Z, Yang L, Wang T, et al. *Efficacy and safety of sirolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: a systematic review.* J Urol 2014;192:1424-30.
- ⁵⁰ Freitas CS, Baldi BG, Araújo MS, et al. *Use of sirolimus in the treatment of lymphangioleiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations.* J Bras Pneumol 2015;41:275-80.
- ⁵¹ Ando K, Kurihara M, Kataoka H, et al. *Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis.* Respir Investig 2013;51:175-83.
- ⁵² Takada T, Mikami A, Kitamura N, et al. *Efficacy and safety of long-term sirolimus therapy for Asian patients with lymphangioleiomyomatosis.* Ann Am Thorac Soc 2016;13:1912-22.
- ⁵³ Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. *Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre randomised placebo controlled phase 3 trial.* Lancet 2013;381:125-32.
- ⁵⁴ Goldberg HJ, Harari S, Cottin V, et al. *Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study.* Eur Respir J 2015;46:783-94.
- ⁵⁵ Moses MA, Harper J, Folkman J. *Doxycycline treatment for lymphangioleiomyomatosis with urinary monitoring for MMPs.* N Engl J Med 2006;354:2621-2.
- ⁵⁶ Chang WYC, Cane JL, Kumaran M, et al. *A 2 year randomised placebo-controlled trial of doxycycline for lymphangioleiomyomatosis.* Eur Respir J 2014;43:1114-23.
- ⁵⁷ Ussavarungsi K, Hu X, Scott JP, et al. *Mayo clinic experience of lung transplantation in pulmonary lymphangioleiomyomatosis.* Respir Med 2015;109:1354-9.
- ⁵⁸ Zhang H, Bajraszewski N, Wu E, et al. *PDGFR β are critical for P13K/Akt activation and negatively regulated by mTOR.* J Clin Invest 2007;117:730-8.
- ⁵⁹ Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, et al. *Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis.* J Pharmacol Exp Ther 2014;349:209-20.
- ⁶⁰ El-Chemaly S, Taveira-DaSilva A, Stylianou MP, et al. *Statins in lymphangioleiomyomatosis: a word of caution.* Eur Respir J 2009;34:513-20.
- ⁶¹ Dilling DF, Gilbert ER, Picken MM, et al. *A current viewpoint of lymphangioleiomyomatosis supporting immunotherapeutic treatment options.* Am J Respir Cell Mol Biol 2012;46:1-5.
- ⁶² Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, et al. *Gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma.* N Engl J Med 2011;364:2119-27.
- ⁶³ Parkhitko A, Myachina F, Morrison TA, et al. *Tumorigenesis in tuberous sclerosis complex is autophagy and p62/sequestosome 1(SQSTM1)-dependent.* Proc Natl Acad Sci 2011;108:12455-60.
- ⁶⁴ El-Chemaly S, Taveira-DaSilva A, Goldberg HJ, et al. *Sirolimus and autophagy inhibition in lymphangioleiomyomatosis: results of a phase I clinical trial.* Chest 2017;151:1302-10.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.