



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sirolimusum

we wskazaniach:

stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór
z epithelioidnych komórek przynaczyniowych;
cytopenie lub limfoproliferacja nienowotworowa
(splenomegalia, limfadenopatia) w przebiegu
autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego
zespół gumiastych zmian barwnikowych;
angiomatoza;
Zespół Klippela-Trénaunaya

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia
refundacją leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Raport nr: OTAD.415.5.2026

Data ukończenia: 10 września 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: rzeczywiste ceny.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

¹⁾ podstawa prawna zakreślń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

²⁾ podstawa prawna zakreślń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

ABEMA	Abemacyklib
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BIA	Analiza wpływu na budżet
CDK4	kinaza zależna od cyklin 4 (ang. cyclin-dependent kinase 4)
CDK6	kinaza zależna od cyklin 6 (ang. cyclin-dependent kinase 6)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
DRFS	przeżycie wolne od nawrotu odległego (ang. distant recurrence free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków; European Medicines Agency
ESCAT	ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
GTIN	Global Trade Item Number
HER2-	niewykazujący ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Human Epidermal growth factor Receptor 2 negative)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HR+	wykazujący ekspresję receptora hormonalnego (ang. Hormone Receptor positive)
HTH	hormonoterapia
IA	inhibitor aromatazy
IDFS	przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. Invasive Disease Free Survival)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to treat population)
Ki-67	marker komórkowej proliferacji
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2025 r., poz. 750)
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OFS	supresja czynności jajników
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PLN	Polski złoty
RCT	Randomizowane badanie kontrolowane (ang. Randomized Controlled Trial)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment emergent adverse events)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TMX	tamoksyfen

**Ustawa o
refundacji**

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)

**Ustawa o
świadczeniach**

Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461, z późn. zm.)

VTE

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny	8
3.1.1. Cytopenie lub limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia) w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego oraz innych wrodzonych dysregulacjach immunologicznych	8
3.1.2. Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	11
3.1.3. Stwardnienie guzowate	13
3.1.4. Limfangioleiomiomatoza	15
3.1.5. Nowotwór z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych	16
3.1.6. Angiomatoza	18
3.1.7. Zespół Klippela-Trénaunaya	19
3.1.8. Zespół gumiatych zmian barwnikowych	20
4. Interwencje ocenianie i alternatywne technologie medyczne	23
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii	23
4.2. Alternatywne technologie medyczne	23
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	25
Nowotwór z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych	30
6. Wskazanie dowodów naukowych	35
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	35
6.2. Opis badań włączonych do analizy	35
6.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	36
6.3.1. Wyniki analizy skuteczności	36
7. Kluczowe informacje i wnioski	41
8. Źródła	45
9. Załączniki	46
9.1. Refundowane produkty sirolimusum	46

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2026-05-06
PLR2.4504.64.2026.ZL

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

☐ Sirolimusum;

we wskazaniach:

- ☐ stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
- ☐ stwardnienie guzowe; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych;
- ☐ cytoopenie **lub limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia)** w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego **oraz innych wrodzonych dysregulacjach immunologicznych, np. haploinsuficencji CTLA4) w sytuacji:** - oporności na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach **lub w ciężkich przypadkach – w pierwszej linii leczenia wspólnie ze sterydami lub jako jedyny celowany lek modyfikujący przebieg choroby**
- ☐ zespół gumiatyśz zmian barwnikowych;
- ☐ angiomatoza;
- ☐ Zespół Klippela-Trénaunaya;

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

☒ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

☐ Sirolimusum;

Do finansowania we wskazaniach (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- ☐ stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
- ☐ stwardnienie guzowe; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych;
- ☐ cytoopenie **lub limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia)** w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego **oraz innych wrodzonych dysregulacjach immunologicznych, np. haploinsuficencji CTLA4) w sytuacji:** - oporności na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach **lub w ciężkich przypadkach – w pierwszej linii leczenia wspólnie ze sterydami lub jako jedyny celowany lek modyfikujący przebieg choroby**
- ☐ zespół gumiatyśz zmian barwnikowych;
- ☐ angiomatoza;
- ☐ Zespół Klippela-Trénaunaya;

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.) oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, pismem z dnia 06.05.2026 r. znak PLR2.4504.64.2026.ZL (data wpływu do AOTMiT: 06.05.2026 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

❑ Sirolimusum;

dostępnych w kategorii aptecznej, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- ❑ stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
- ❑ stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epitheloidalnych komórek przynależnościowych;
- ❑ cytoopenie **lub limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia)** w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego **oraz innych wrodzonych dysregulacjach immunologicznych, (np. haploinsuficencji CTLA4) w sytuacji:** - oporności na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach **lub w ciężkich przypadkach – w pierwszej linii leczenia wspólnie ze sterydami lub jako jedyny celowany lek modyfikujący przebieg choroby;**
- ❑ zespół gumiatyśkich zmian barwnikowych;
- ❑ angiomatoza;
- ❑ Zespół Klippela-Trénaunaya;

Należy zwrócić uwagę, iż większość z ocenianych wskazań była wcześniej przedmiotem oceny Agencji i aktualnie wciąż obowiązują pozytywne decyzje o ich finansowaniu off label:

- ❑ stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek – Opinia RP na 13/2025 z dnia 13.01.2025, data obowiązywania decyzji 13.01.2028;
- ❑ stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epitheloidalnych komórek przynależnościowych - Opinia RP na 26/2025 z dnia 10.02.2025, data obowiązywania decyzji 10.02.2028;
- ❑ cytoopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - odporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach - Opinia RP na 136/2025 z dnia 04.08.2025, data obowiązywania decyzji 04.08.2028;
- ❑ zespół gumiatyśkich zmian barwnikowych - Opinia RP na 35/2025 z dnia 16.03.2026, data obowiązywania decyzji 16.03.2029;
- ❑ angiomatoza - Opinia RP na 9/2026 z dnia 26.01.2026, data obowiązywania decyzji 26.01.2029;
- ❑ Zespół Klippela-Trénaunaya - Opinia RP na 41/2025 z dnia 10.03.2025, data obowiązywania decyzji 10.03.2028.

W ramach przedmiotowego zlecenia nastąpiło rozszerzenie jednego z wyżej wymienionych wskazań:

- ❑ cytoopenie **lub limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia)** w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego **oraz innych wrodzonych dysregulacjach immunologicznych, np. haploinsuficencji CTLA4) w sytuacji:** - oporności na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach **lub w ciężkich przypadkach – w pierwszej linii leczenia wspólnie ze sterydami lub jako jedyny celowany lek modyfikujący przebieg choroby;**

W związku z powyższym, w ramach niniejszego raportu dla wcześniej ocenianych wskazań zostaną przeprowadzone aktualizacje:

- ❑ opisów wytycznych klinicznych;

Dla nowego wskazania zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny i opis wytycznych bez ograniczenia czasu publikacji analizowanych dokumentów.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Cytopenie lub limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia) w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego oraz innych wrodzonych dysregulacjach immunologicznych

Cytopenie [Źródło: raport OT.434.47.2016]

Definicja

Cytopenia to niedobór w ilości elementów morfotycznych krwi.

Autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS) to zakłócenie homeostazy limfocytów, w wyniku mutacji jednego z genów w szlaku apoptozy zależnego od Fas. ALPS najczęściej przejawia się występowaniem limfoproliferacji, w postaci limfadenopatii, splenomegalii lub hepatomegalii. Zazwyczaj limfoproliferacja jest na tyle rozwinięta, że stwarza zagrożenie dla prawidłowego funkcjonowania kluczowych organów. Kolejnym przejawem ALPS jest autoimmunizacja, która zwykle wymaga interwencji medycznej.

U około 70% chorych na ALPS rozwija się choroba autoimmunologiczna, w większości przypadków jest to cytopenia.

Epidemiologia

Rozpowszechnienie i zapadalność na ALPS są nieznane. Szacunkowo wskazuje się na około 500 chorych z ALPS na całym świecie, jednak oszacowanie to nie zostało potwierdzone w wiarygodny sposób. Zakłada się, że wiele przypadków ALPS nie zostaje zdiagnozowanych, między innymi ze względu na zmienną ekspresję fenotypową i pokrywanie się objawów z innymi chorobami, w szczególności zespołem Evansa i innymi zaburzeniami limfoproliferacyjnymi.

Etiologia i patogenez

ALPS jest jedną z lepiej scharakteryzowanych chorób genetycznych związanych z apoptozą. W większości przypadków powstaje w wyniku dominującej transmisji heterozygotycznej zarodkowej mutacji Fas. Drugą co do częstości przyczyną jest somatyczna mutacja Fas, która ogranicza się do podgrup limfocytów. Inne czynniki, jak geny modulujące i haploinsuficjencja mogą wpływać na ekspresję fenotypową.

Cytopenia w wyniku ALPS może być spowodowana sekwestracją śledziony, jak również powikłaniami autoimmunologicznymi w postaci: niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i neutropenii autoimmunologicznej.

ALPS powstaje w wyniku zaburzenia apoptozy limfocytów za pośrednictwem szlaku ligand FasL. Szlak ten zazwyczaj eliminuje liczbę autoreaktywnych limfocytów, a w konsekwencji wpływa na ekspansję populacji limfocytów specyficznych wobec antygenów. Fas wydaje się również odgrywać rolę w tłumieniu złośliwej transformacji limfocytów, choć nie jest dokładnie ustalone, czy dotyczy to szlaku Fas/FasL. Patogeneza ALPS jest w dalszym ciągu badana by poszerzyć obecną dosyć ograniczoną wiedzę na temat tego schorzenia.

Klasyfikacja

ALPS można sklasyfikować pod względem rodzaju mutacji na:

- ☐ ALPS-Fas (mutacja zarodkowa);
- ☐ ALPS-sFas (mutacja somatyczna);
- ☐ ALPS-FASLG;
- ☐ ALPS-CASP10;
- ☐ ALPS-U;
- ☐ Powiązane z ALPS zaburzenia apoptozy.

Cytopenia w ALPS może wpływać na niedobór:

- ☐ erytrocytów (niedokrwistość autoimmunohemolityczna);
- ☐ płytek krwi (pierwotna małopłytkowość immunologiczna);

☐ neutrofilów (neutropenia autoimmunologiczna).

Diagnostyka

Kryteria obowiązkowe:

- ☐ Chroniczna (> 6 miesięcy) niezłśliwa limpoproliferacja;
- ☐ Podwyższony poziom podwójnie negatywnych limfocytów T we krwi obwodowej;

Kryteria dodatkowe:

Pierwszorzędowe

- ☐ zaburzenie apoptozy powiązanej z Fas stwierdzone w badaniu in vitro;
- ☐ mutacja genu Fas, FasL lub kaspazy 10 (somatyczna lub germinalna);

Drugorzędowe

- ☐ podwyższony poziom określonych biomarkerów;
- ☐ wynik badania immunohistochemicznego świadczący o ALPS, potwierdzony przez doświadczonego histopatologa;
- ☐ cytopenia autoimmunologiczna oraz hipergammaglobulinemia poliklonalna;
- ☐ ALPS lub niezłśliwe postacie limfoproliferacji w wywiadzie rodzinnym.

Od roku 2010 przyjęto, że ALPS może zostać zdiagnozowane definitywnie, gdy spełnione zostaną oba kryteria obowiązkowe oraz jeden z pierwszorzędowych warunków dodatkowych. Za prawdopodobne ALPS uważa się potwierdzenie spełnienia obu kryteriów obowiązkowych oraz jednego z drugorzędowych dodatkowych kryteriów diagnostycznych.

Leczenie

U pacjentów z ALPS, szczególnie w celu leczenia cytopenii, stosuje się immunosupresję. Niektórzy pacjenci nie wymagają jednak leczenia. Stosowanie kortykosteroidoterapii jest zalecane przy okresowym występowaniu choroby, jednak w przewlekłej chorobie jest to zbyt toksyczna metoda leczenia. Wśród skutecznych metod leczenia wskazywane są mykofenolan mofetylu i sirolimus. Stosowanie rytuksymabu może wiązać się z hipogammaglobulinemią, dlatego, jeżeli to możliwe zaleca się w pierwszej kolejności zastosowanie innych immunosupresantów. Przeprowadzenie splenektomii jest zalecane wyłącznie u pacjentów z niekontrolowanym hipersplenizmem opornym na inne leczenie.

W jednej z najnowszych publikacji, George 2016 – dotyczącej postępowania w leczeniu ALPS u dzieci, wskazano, że autoimmunologiczne objawy choroby, szczególnie występowanie cytopenii, najczęściej wymagają interwencji z wykorzystaniem leczenia immunosupresyjnego. Autorzy podkreślają, że leczenie wykorzystujące splenektomię i rytuksymab są powszechnie stosowane w leczeniu choroby autoimmunologicznej, w tym cytopenii, ale mogą być przeciwwskazane do stosowania u pacjentów z ALPS, podczas gdy mniej znane terapie (na przykład rapamycyną [sirolimus]) wydają się być bardzo skuteczne w leczeniu ALPS. Publikacja ta w postępowaniu terapeutycznym u dzieci z ALPS wskazuje na kortykosteroidy (krótkotrwałe leczenie; w leczeniu podtrzymującym skojarzenie z dożylnymi immunoglobulinami), w drugiej linii leczenia natomiast mykofenolan mofetylu, a także sirolimus: w przypadku niepowodzenia leczenia długotrwałą terapią MMF (dotyczy pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią choroby), lub w przypadku pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby, a także z klinicznie istotną limfoproliferacją, autorzy publikacji wskazują na wprowadzenie sirolimusa. Do czasu wyczerpania wszystkich możliwości terapeutycznych obejmujących inne leki immunosupresyjne, autorzy rekomendują unikanie przeprowadzenia splenektomii oraz stosowania rytuksymabu. W kolejnej linii leczenia autorzy publikacji wskazują także na winkrystynę, metotreksat, merkaptopurynę, oraz skojarzenie pirymetaminy z sulfadiazyną, jednak ilość tych danych jest zbyt mała by mogły powstać spójne zalecenia dotyczące zastosowania tych substancji w przedmiotowym problemie.

W publikacjach wskazuje się także na przeszczep komórek macierzystych, jednak jest on wskazany u pacjentów z chłoniakiem, ciężkimi i opornymi na leczenie cytopeniami, a także u pacjentów z homozygotyczną i heterozygotyczną mutacją Fas. Dodatkowo, doświadczenie związane z wykonaniem przeszczepu u pacjentów z ALPS jest ograniczone do kilku opisanych przypadków.

Rokowanie

Pacjenci chorzy na ALPS z mutacjami w Fas wpływającymi na pozakomórkowe części receptorów (w szczególności z zaburzeniem apoptozy poprzez haploinsuficjencję) mają znacznie lepsze rokowanie. Przebieg choroby u takich pacjentów jest znacznie łagodniejszy, a ryzyko rozwoju chłoniaka jest mniejsze. Pacjenci

z homozygotyczną i heterozygotyczną mutacją Fas mają gorsze rokowanie. Zazwyczaj pacjenci ci wymagają wykonania przeszczepu szpiku kostnego, aby zapewnić dalsze przeżycie.

Limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia)

[Źródło: Douketis 2026, Lanzkowsky 2010, Jakob 2023, Sharma 2022, BMJ Best Practice 2026, Costagliola 2025, moratti 2026, Fan 2024 - przygotowane z pomocą AI]

Definicja

Limfoproliferacja nienowotworowa jest opisowym określeniem nadmiernego, lecz niezłośliwego rozrostu lub nagromadzenia komórek układu limfatycznego. Najczęściej ma charakter reaktywny i poliklonalny, stanowiąc prawidłową albo dysregulowaną odpowiedź immunologiczną na antygen, zakażenie, stan zapalny lub zaburzenie regulacji odporności. Klinicznie może manifestować się limfadenopatią, splenomegalią, hepatomegalią, zwiększeniem liczby limfocytów albo naciekami limfocytarnymi w narządach pozalimfatycznych.

Limfadenopatia oznacza nieprawidłowe powiększenie, wzrost lub zmianę konsystencji jednego albo większej liczby węzłów chłonnych. Może być miejscowa lub uogólniona. Splenomegalia oznacza powiększenie śledziony stwierdzone w badaniu przedmiotowym lub obrazowym i niemal zawsze jest wtórna do innego procesu chorobowego. Limfoproliferacja nienowotworowa nie jest zatem jedną jednostką chorobową, lecz fenotypem wymagającym ustalenia przyczyny i wykluczenia nowotworu układu chłonnego.

Epidemiologia

Nie istnieje jedna wiarygodna miara częstości występowania limfoproliferacji nienowotworowej, ponieważ obejmuje ona heterogenną grupę stanów o odmiennej etiologii, wieku zachorowania i czasie trwania. Przejściowa limfadenopatia reaktywna jest bardzo częsta, szczególnie u dzieci i młodych dorosłych, i najczęściej towarzyszy miejscowym lub uogólnionym zakażeniom. W biopsjach węzłów chłonnych u dzieci najczęstszym rozpoznaniem jest reaktywna hiperplazja limfoidalna.

Znaczenie epidemiologiczne przewlekłej limfadenopatii i splenomegalii zależy od badanej populacji. Wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej przeważają przyczyny łagodne, natomiast w ośrodkach hematologicznych i immunologicznych większy udział mają choroby autoimmunizacyjne, wrodzone błędy odporności, przewlekłe zakażenia i nowotwory. Splenomegalię stwierdza się u około 2,0–5,6% niewyselekcjonowanych pacjentów ambulatoryjnych, lecz odsetek ten nie określa częstości samej nienowotworowej limfoproliferacji.

Wrodzone błędy odporności są rzadką, ale istotną przyczyną przewlekłej lub nawrotowej limfoproliferacji. W tej grupie częstość limfoproliferacji różni się zależnie od defektu molekularnego; przeglądy podają zakres od 0,7% do 18% dla szeroko rozumianych wrodzonych błędów odporności, przy znacznie większej częstości w wybranych zespołach regulatorowych.

Etiologia i patogeneza

Najczęstszym mechanizmem powiększenia węzłów chłonnych jest reaktywna proliferacja limfocytów, komórek plazmatycznych, monocytów lub histiocytów w odpowiedzi na antygen docierający z chłonką. W zakażeniu może dodatkowo dochodzić do bezpośredniego zajęcia węzła i zapalenia węzłów chłonnych. Rozrost reaktywny zwykle zachowuje architekturę i zróżnicowanie populacji komórkowych, choć w niektórych sytuacjach może wykazywać atypię morfologiczną lub ograniczoną klonalność, naśladując chłoniaka.

Do nienowotworowych przyczyn limfadenopatii należą zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze i pasożytnicze, choroby autoimmunizacyjne i tkanki łącznej, sarkoidoza, reakcje polekowe, choroby spichrzeniowe oraz wrodzone zaburzenia odporności. Splenomegalia może wynikać z hiperplazji układu limfatycznego i siateczkowo-śródbłonkowego, zwiększonego usuwania krwinek, naciekania śledziony lub zastoju w przebiegu nadciśnienia wrotnego. Z tego względu splenomegalia nie zawsze jest przejawem proliferacji limfocytów.

W przewlekłych dysregulacjach immunologicznych limfoproliferacja może wynikać z upośledzonej apoptozy limfocytów, nadmiernej sygnalizacji proliferacyjnej, osłabienia punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, utraty tolerancji lub niewystarczającej kontroli zakażenia EBV. Mechanizmy te występują między innymi w ALPS, APDS, pospolitym zmiennym niedoborze odporności, niedoborze CTLA-4 lub LRBA i innych wrodzonych błędach odporności. Mogą powodować równocześnie limfoproliferację, autoimmunizację, cytopenie i podatność na zakażenia.

Rokowanie

Rokowanie zależy od choroby podstawowej, czasu trwania zmian, zajęcia narządowego i możliwości leczenia przyczynowego. Przejściowa reaktywna limfadenopatia związana z samoograniczającym się zakażeniem zwykle ustępuje bez następstw. Przewlekła splenomegalia może natomiast prowadzić do hipersplenizmu, cytopenii, bólu, uczucia pełności w jamie brzusznej lub, rzadziej, pęknięcia śledziony.

U pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi lub wrodzonymi błędami odporności przebieg może mieć charakter przewlekły i nawrotowy. Powikłania obejmują autoimmunologiczne cytopenie, infekcje, naciekanie narządów, uszkodzenie płuc lub przewodu pokarmowego oraz działania niepożądane długotrwałej immunosupresji. W części defektów odporności ten sam mechanizm, który powoduje łagodną proliferację poliklonalną, zwiększa również podatność na klonalną proliferację i chłoniaka, dlatego potrzebna jest długoterminowa obserwacja.

Powiększenie węzłów chłonnych lub śledziony nie przesądza o nowotworze, ale nie wyklucza jego współistnienia. Rokowanie zależy więc także od terminowego rozpoznania transformacji złośliwej. Nowe, asymetryczne lub szybko narastające zmiany, utrzymująca się gorączka, nocne poty, niezamierzona utrata masy ciała, narastające cytopenie albo podejrzany obraz radiologiczny wymagają pogłębionej diagnostyki, niekiedy z biopsją węzła lub innego zajętego narządu.

Obraz kliniczny

Limfadenopatia może być miejscowa albo uogólniona oraz przebiegać bezobjawowo lub z bólem, tkliwością, zaczerwienieniem i obrzękiem tkanek. Węzły reaktywne często są miękkie lub elastyczne i ruchome, jednak cechy palpacyjne nie pozwalają na pewne ustalenie etiologii. Objawy towarzyszące zależą od przyczyny i mogą obejmować gorączkę, ból gardła, wysypkę, objawy zakażenia, bóle stawów, utratę masy ciała albo poty nocne.

Splenomegalia może być wykryta przypadkowo. Większe powiększenie śledziony może powodować uczucie pełności lub ból w lewym podżebrzu, wczesną sytość z powodu ucisku na żołądek oraz objawy cytopenii wynikających z hipersplenizmu. Nagły silny ból brzucha, objawy wstrząsu lub nasilona tkliwość wymagają pilnej oceny z uwagi na możliwość zawału, krwawienia lub pęknięcia śledziony.

W nienowotworowej limfoproliferacji związanej z dysregulacją odporności często współistnieją nawracające lub nietypowe zakażenia, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, neutropenia, hipogammaglobulinemia, przewlekła biegunka, enteropatia, śródmiąższowa choroba płuc, hepatomegalia i nacieki limfocytarne w innych narządach. Taki zespół objawów powinien skłaniać do oceny immunologicznej oraz rozważenia badań genetycznych.

Diagnostyka różnicowa obejmuje zakażenia, choroby autoimmunizacyjne i ziarniniakowe, reakcje polekowe, choroby wątroby i układu wrotnego, niedokrwistości hemolityczne, choroby spichrzeniowe oraz nowotwory hematologiczne i przerzutowe. Ocena zwykle uwzględnia czas trwania i rozmieszczenie zmian, morfologię krwi z rozmazem, parametry zapalne, badania w kierunku zakażeń, ocenę wątroby i odporności, badania obrazowe oraz w wybranych przypadkach, histopatologię, cytometrię przepływową i badania klonalności.

3.1.2. Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

[Na podstawie raportu AOTM-RK-434-3/2013]

Transplantacja – przeszczepianie narządów lub komórek, tkanek. Przeszczep – tkanka (skóra, rogówka, kości) lub narząd (p. serce, nerka) pobrane od dawcy, podlegające chirurgicznemu przeszczepieniu do organizmu biorcy. Głównym problemem przy przeszczepach alogenicznych (wewnątrz tego samego gatunku) jest reakcja odrzucania przeszczepu, ze względu na reakcję immunologiczną. Wymaga to stosowania leczenia immunosupresyjnego.

Typy przeszczepów:

- ☐ alogeniczne – polegają na przeniesieniu tkanki lub narządu między osobnikami różniącymi się genetycznie, ale w obrębie tego samego gatunku (np. człowiek ☐ człowiek);
- ☐ ksenogeniczne – przeszczepy międzygatunkowe (np. świnia ☐ człowiek);
- ☐ autogeniczne – polegają na przeniesieniu własnej tkanki lub narządu biorcy z jednego miejsca na drugie np. przeszczep skóry;
- ☐ izogeniczne – polegają na przeniesieniu tkanki między osobnikami identycznymi genetycznie np. pomiędzy bliźniętami jednojajowymi.

Rodzaje przeszczepów:

- ❑ Przeszczep narządów unaczynionych: wątroba, nerka, trzustka, serce, płuca, jelito.
- ❑ Przeszczep tkanek obejmuje: rogówka, skóra, kości.

Przeszczep komórek: obecnie jako źródło komórek hemopoetycznych wykorzystuje się krew obwodową (*Peripheral Blood Stem Cells*), szpik (*Bone Marrow*) lub, najrzadziej, krew pępowinową (*Cord Blood Units*).

Leczenie i rekomendacje klinicznePrzeszczep narządów unaczynionych

Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządu polega na równoczesnym stosowaniu kilku leków w określonych schematach, w zależności od przeszczepianego narządu, stopnia ryzyka immunologicznego, nasilenia zaburzeń metabolicznych, obecności schorzeń współistniejących oraz czynności przeszczepu. Istnieją 3 podstawowe preparaty farmakologiczne o działaniu immunosupresyjnym – inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus), leki antyproliferacyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, sól sodowa kwasu mykofenolowego, cyklofosfamid) oraz inhibitory mTOR (sirolimus, ewerolimus). Dodatkowo stosuje się GKS.

Tabela 1 Zalecane schematy terapeutyczne u pacjentów po przeszczepie narządu unaczynionego

Rodzaj przeszczepu	Zalecany schemat
Jednoczasowy przeszczep nerki i trzustki	U większości chorych podstawowe leczenie immunosupresyjne polega na stosowaniu jednego z inhibitorów kalcyneuryny (w 80% przypadków takrolimusu) w połączeniu z mykofenolanem mofetylu (w USA 70–80%) oraz steroidami. Istnieje tendencja do ograniczania steroidów. U większości chorych stosuje się dodatkowo leczenie indukcyjne z użyciem przeciwciał.
Serce	Dwa najczęściej stosowane obecnie schematy immunosupresji po transplantacji serca – cyklosporyny-A z mykofenolanem mofetylu i takrolimus z mykofenolanem mofetylu. Zalecane dawkowanie mykofenolanu mofetylu u pacjentów po transplantacji serca to 2,0–3,0 gramów na dobę. Inhibitory sygnału proliferacji (nazywane również inhibitorami białkami TOR) – ewerolimus i sirolimus – stanowią alternatywę w stosunku do leku hamującego proliferację limfocytów. Zamiennie do mykofenolanu stosuje się je przede wszystkim w przypadku nawracającego odrzucania komórkowego lub nietolerancji mykofenolanu.
Wątroba	Podstawą immunosupresji po transplantacji wątroby u dzieci są inhibitory kalcyneuryny: takrolimus lub cyklosporyna. Wraz z takrolimusem stosuje się kortykosteroidy, jakkolwiek coraz więcej ośrodków zaleca obecnie ich bardzo wczesną redukcję i przejście na dawkowanie, co drugi dzień, odstawienie po okresie 3–6 miesięcy od transplantacji, albo wręcz rezygnację z podawania kortykosteroidów w ogóle, przy czym w tych sytuacjach zwykle zaleca się indukację immunosupresji przeciwciałami anti-IL2 lub podawanie takrolimusu w zestawieniu z mykofenolanem mofetylu przez okres kilku miesięcy. Obecnie praktycznie nie ma wskazań do stosowania azatiopryny u dzieci.
Płuco	Leczenie indukcyjne: basiliximab, podawany w pierwszej oraz czwartej dobie po zabiegu przeszczepienia po 1 amp. a 40mg. lub alemtuzumab, podawany w pierwszej dobie po przeszczepie – 1 amp. a 30mg/ml tymoglobulina, podawana przez pierwsze 10–21 dni po przeszczepieniu. Leczenie podtrzymujące immunosupresyjne pacjentów po transplantacji płuc jest terapią składającą się z trzech składników. Najczęściej stosowaną i zalecaną jest kombinacja: inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyna-A lub takrolimus), leku hamującego proliferację limfocytów (mykofenolan mofetylu lub azatiopryna) oraz glikokortykosteroidu. W doniesieniach ostatnich lat daje się zauważyć tendencję do zastępowania leków anty-proliferacyjnych lekiem z grupy inhibitorów m-TOR (sirolimus, ewerolimus).
Jednoczasowy przeszczep jelita i wątroby	W przypadku przeszczepów wątroby i jelita zalecane jest połączenie takrolimusu z mykofenolanem mofetylu lub sirolimusem i prednizonem w pierwszym okresie po transplantacji, a zamiast przeciwciał anti-IL2 stosuje się coraz częściej alemtuzumab długotrwale blokujący reakcję odrzucania. W leczeniu ostrego odrzucania, opornego na sterydy, podwyższenie dawki takrolimusu i włączenie mykofenolanu mofetylu. W leczeniu przewlekłego odrzucania pierwszą reakcją powinno być podwyższenie dawek takrolimusu do uzyskania jego stężenia we krwi na czczo ok. 12–15 ng/ml. W doświadczeniu autora skuteczność mykofenolanu mofetylu w tych przypadkach jest niewielka.
Nerka	Zalecane schematy u dzieci: Niskie ryzyko powikłań immunologicznych: CsA+AZA+Pred; TAC+AZA+Pred Podwyższone ryzyko: CsA+MMF+Pred; TAC+MMF+Pred Naznacznie podwyższone ryzyko: Anti-IL2R+ TAC+MMF+Pred

Ostry epizod choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (*aGVHD*, *acute graft versus host disease*) u chorych poddanych przeszczepieniu allogenicznym komórek hemopoetycznych.

Częstość występowania *aGVHD* szacuje się na 10-80% w zależności od czynników ryzyka. Odpowiedź na leczenie dzięki kortykosteroidom uzyskuje się u około 50% pacjentów.

Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGVHD, *chronic graft versus host disease*) u chorych poddanych przeszczepieniu allogenicznych komórek hemopoetycznych.

Podstawowym lekiem w leczeniu systemowym jest prednizon. Standardowo lek stosuje się doustnie w dawce 1 mg/kg na dobę, do czasu obiektywnie potwierdzonego ustępowania zmian typowych dla choroby. Oporność na prednizon definiuje się, jako brak poprawy po 3 miesiącach leczenia lub wcześniej, w przypadku nasilenia objawów. U chorych z postacią umiarkowaną GVHD zaleca się prednizon w monoterapii. Leczenie skojarzone z cyklosporyną zaleca się natomiast u chorych z przewlekłą GVHD. Pacjenci z postacią ciężką przewlekłego GVHD oraz chorzy z grupy złego rokowania wymagają systemowej terapii immunosupresyjnej. Standardem postępowania jest skojarzone leczenie cyklosporyną i prednizonem w dawce 1 mg/kg/dobę.

Około 40% chorych z cGVHD nie odpowiada na leczenie pierwszej linii. Do leczenia wykorzystuje się: wysokie dawki metyloprednizolonu, mykofenolan mofetylu zwykle kojarzony ze sterydami i inhibitorami kalcyneuryny najczęściej stosowanymi w dawce 2 g/dobę doustnie). Pozostałe: takrolimus w skojarzeniu z MMF lub w skojarzeniu z rapamycyną i sterydami, PUVA (psolaren plus ultraviolet A irradiation), pozaustrojowa fotochemioterapia (ECP – extracorporeal photopheresis), TLI (*total lymphoid irradiation*) naświetlanie węzłów chłonnych dawką, rytuksymab.

Rokowanie

Wyniki długoterminowe przeżycia po przeszczepie płuc są znacząco gorsze niż po przeszczepach innych narządów. Według danych ISHLT (*International Society for Heart and Lung Transplantation*) 10 lat przeżywa tylko 30 do 40% chorych.

5 lat po przeszczepie serca przeżywa około 70% pacjentów. W 1 roku po przeszczepie hospitalizuje się około 40% pacjentów głównie z powodu zakażenia lub reakcji odrzucenia przeszczepu.

Roczna przeżywalność po przeszczepie wątroby wynosi około 90%, 5 letnia 75%. Ostre odrzucenie narządu występuje u 40-50% chorych, natomiast najgroźniejsze jest przewlekłe odrzucenia występujące u około 4% pacjentów.

Roczna przeżywalność chorych po przeszczepie nerki wynosi 95%, a odsetek utrzymania przeszczepu 90%. Główne przyczyny zgonów po przeszczepie nerki to: choroby układu sercowo-naczyniowego (40%), zakażenia (17%) i nowotwory (12%). Przyczyny odrzucania przeszczepu: przewlekłe odrzucenie, nawrót choroby podstawowej, glomerulopatie.

Ostra aGVHD (aGVHD, *acute graft versus host disease*) rozwija się u 30-50% biorców.

Przewlekła choroba przeszczepu przeciwko gospodarzowi (cGVHD, *chronic graft versus host disease*) stanowi jedno z najpoważniejszych późnych powikłań u chorych poddanych przeszczepieniu allogenicznych komórek hemopoetycznych. Choroba dotyczy ponad 50% pacjentów po transplantacji allogenicznej. Przeżycie 10-letnie osiąga 80% chorych z postacią łagodną, ale tylko 5% z postacią ciężką cGVHD.

W przypadku przeszczepu rogówki 5 letnie przeżycie bez odrzucenia przeszczepu wynosi 90%. Odrzuceniu przeszczepu podlega od 5-18%.

3.1.3. Stwardnienie guzowate

[Źródła: Medycyna Praktyczna, Northrup 2021, Northrup 2024, Kotulska-Jóźwiak 2022, Tuberous Sclerosis Alliance. 2021, Sahin 2026, Curatolo 2022 - przygotowane z pomocą AI]

Definicja

Stwardnienie guzowate (ang. tuberous sclerosis complex, TSC), nazywane również zespołem Bourneville'a, jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną chorobą wielonarządową należącą do fakomatoz, czyli zespołów nerwowo-skrónych. Charakteryzuje się powstawaniem zmian rozwojowych i łagodnych guzów, głównie typu hamartoma, w wielu narządach, zwłaszcza w mózgu, skórze, nerkach, sercu, płucach i siatkówce. Choroba ma charakter przewlekły, a jej obraz kliniczny jest bardzo zmienny, również w obrębie tej samej rodziny.

Rozpoznanie może zostać ustalone na podstawie kryteriów klinicznych albo molekularnych. Zgodnie z międzynarodowym konsensusem rozpoznanie na podstawie obrazu klinicznego wymaga obecności dwóch cech większych lub jednej cechy większej i co najmniej dwóch cech mniejszych. Kryterium molekularnym jest wykrycie patogenicznego wariantu w genie TSC1 lub TSC2. Niewykrycie wariantu w standardowym badaniu genetycznym nie wyklucza jednak choroby, między innymi ze względu na możliwość mozaikowości.

Epidemiologia

Stwardnienie guzowe występuje na całym świecie, niezależnie od płci i pochodzenia etnicznego. Szacowana częstość w populacji ogólnej wynosi około 1 na 10 000 osób, natomiast zapadalność przy urodzeniu jest najczęściej oceniana na 1 przypadek na 6 000–10 000 żywych urodzeń. Część chorych z łagodnym lub skąpoobjawowym przebiegiem pozostaje nierozpoznana, dlatego rzeczywista częstość może być większa.

Około dwóch trzecich przypadków wynika z nowego wariantu patogenicznego powstałego *de novo*, a około jedna trzecia ma charakter rodzinny. TSC jest dziedziczone autosomalnie dominująco; osoba z patogenicznym wariantem ma 50% ryzyko przekazania go każdemu dziecku. Objawy mogą być obecne już prenatalnie lub w okresie noworodkowym, jednak niektóre manifestacje rozwijają się dopiero w dzieciństwie albo dorosłości.

Etiologia i patogenezą

Przyczyną stwardnienia guzowego są inaktywujące warianty patogenne w jednym z dwóch genów supresorowych nowotworów: TSC1 na chromosomie 9, kodującym hamarynę, albo TSC2 na chromosomie 16, kodującym tuberynę. Białka te, wraz z TBC1D7, tworzą kompleks hamujący szlak mTORC1, który reguluje wzrost, proliferację, metabolizm i przeżycie komórek. Utrata funkcji kompleksu TSC prowadzi do nadmiernej aktywacji mTORC1 i niekontrolowanego wzrostu komórek.

Powstawanie wielu zmian ogniskowych jest wyjaśniane mechanizmem „dwóch uderzeń”: konstytucyjnemu wariantowi w jednym allelu TSC1 lub TSC2 towarzyszy somatyczna utrata funkcji drugiego allelu w określonej komórce. Skutkiem jest klonalny rozrost i rozwój hamartoma lub łagodnego nowotworu w danym narządzie. Warianty TSC2 są zwykle związane z cięższym fenotypem niż warianty TSC1, lecz zależność genotyp–fenotyp nie pozwala wiarygodnie przewidzieć przebiegu u pojedynczego chorego.

U części pacjentów występuje mozaikowość somatyczna, która może powodować łagodniejszy lub nietypowy fenotyp i utrudniać wykrycie wariantu w badaniu krwi. Szczególną postacią jest zespół delecji sąsiadujących genów TSC2/PKD1, wiążący się z wczesnym rozwojem licznych torbieli nerek i ryzykiem szybko postępującej choroby nerek.

Rokowanie

Rokowanie jest bardzo zróżnicowane i zależy od rodzaju, liczby, lokalizacji oraz dynamiki zmian narządowych. Niektórzy chorzy mają prawidłową długość życia i łagodne objawy, podczas gdy u innych rozwijają się ciężka padaczka, zaburzenia neurorozwojowe, postępująca choroba nerek, limfangioleiomiomatoza płuc lub powikłania związane z gwiaździakiem podwysiężkowym olbrzymiokomórkowym. Problemy neurologiczne, w tym zaburzenia neuropsychiatryczne związane z TSC, są główną przyczyną chorobowości, natomiast choroba nerek jest jedną z najważniejszych przyczyn zgonów.

Do czynników pogarszających rokowanie należą wczesny początek i trudna do opanowania padaczka, opóźnienie rozwoju, wzrost SEGAs powodujący wodogłowie, duże lub szybko rosnące naczyniakiomięśniakotłuszczaki nerek, przewlekła choroba nerek oraz postępująca limfangioleiomiomatoza. U kobiet z zajęciem płuc możliwe są: duszność, nawracająca odma opłucnowa i stopniowa niewydolność oddechowa. Regularny, trwający przez całe życie nadzór wielospecjalistyczny umożliwia wcześniejsze wykrywanie powikłań i poprawę wyników leczenia.

Wprowadzenie inhibitorów mTOR, w tym ewerolimusu i sirolimusu, poprawiło możliwości leczenia wybranych manifestacji, zwłaszcza rosnących SEGAs, naczyniakiomięśniakotłuszczaków nerek, limfangioleiomiomatozy oraz części przypadków padaczki związanej z TSC. Leczenie jest zwykle długotrwałe, a po jego przerwaniu zmiany mogą ponownie się powiększać, dlatego rokowanie zależy także od dostępu do skoordynowanej opieki i systematycznego monitorowania.

Obraz kliniczny

Objawy stwardnienia guzowego zależą od wieku oraz zajętych narządów. Zmiany skórne występują u zdecydowanej większości chorych. Najwcześniejsze są zwykle plamy hipomelanotyczne, obecne od urodzenia lub niemowlęctwa. W kolejnych latach mogą pojawić się naczyniakowłókniaki twarzy, płytki włókniste na głowie, ogniska skóry szagrynowej, włókniaki okołopaznokciowe i podpaznokciowe oraz drobne odbarwione zmiany typu confetti.

W ośrodkowym układzie nerwowym stwierdza się guzki korowe i linie migracyjne istoty białej, guzki podwysięłkowe oraz SEGA. Padaczka występuje u ponad 80% pacjentów i często rozpoczyna się w pierwszym roku życia, niekiedy w postaci napadów zgięciowych. Do spektrum zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych z TSC, określanego skrótem TAND, należą niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia ze spektrum autyzmu, ADHD, zaburzenia zachowania, lęk, depresja, trudności szkolne i zaburzenia snu.

Zmiany nerkowe obejmują naczyniakiomięśniakotłuszczaki, torbiele, onkocytoza i rzadziej raka nerkowokomórkowego. Mogą prowadzić do krwawienia, bólu, nadciśnienia tętniczego i przewlekłej choroby nerek. W sercu często występują mięśniaki prążkowanokomórkowe, wykrywane już prenatalnie; zwykle zmniejszają się z wiekiem, lecz mogą powodować zaburzenia rytmu lub utrudnienie przepływu krwi. W siatkówce mogą występować hamartoma, zazwyczaj bez istotnych zaburzeń widzenia.

Zajęcie płuc obejmuje przede wszystkim limfangioleiomiomatozę, występującą głównie u dorosłych kobiet, oraz wieloogniskowy mikroguzkowy rozrost pneumocytów. Limfangioleiomiomatoza może manifestować się postępującą dusznością, kaszlem, odmą opłucnową lub wysiękiem chłonnym. Możliwe są również zmiany w wątrobie, jamie ustnej, kościach i innych narządach. Tak szerokie spektrum kliniczne uzasadnia wielospecjalistyczny nadzór przez całe życie.

3.1.4. Limfangioleiomiomatoza

[Źródła: Medycyna Praktyczna, McCormack 2016, Gupta 2017, Orphanet, The LAM Foundation, Sobiborowicz 2021- przygotowane z pomocą AI]

Definicja

Limfangioleiomiomatoza (ang. lymphangioleiomyomatosis, LAM) jest rzadką, postępującą, wielonarządową chorobą rozrostową, dotyczącą niemal wyłącznie kobiet. Jej podstawową cechą jest nieprawidłowa proliferacja komórek LAM o fenotypie zbliżonym do komórek mięśni gładkich i komórek okołonaczyniowych nabłonkowatych. Komórki te naciekają płuca i układ limfatyczny, prowadząc do powstawania licznych cienkościennej torbieli, postępującego niszczenia mięszu płuc oraz zaburzeń przepływu chłonki.

Wyróżnia się postać sporadyczną (S-LAM), niezwiązaną z dziedzicznym zespołem chorobowym, oraz LAM występującą w przebiegu stwardnienia guzowatego (TSC-LAM). Poza zmianami płucnymi mogą występować naczyniakiomięśniakotłuszczaki nerek, chłonne wysięki opłucnowe lub otrzewnowe, limfangioleiomioma oraz powiększenie węzłów chłonnych. Współczesne ujęcie klasyfikuje LAM jako nowotwór o małym potencjale złośliwości z rodziny PEComa, ze względu na zdolność komórek LAM do migracji i rozsiewu.

Epidemiologia

LAM jest chorobą bardzo rzadką. Szacowana częstość sporadycznej LAM w Europie wynosi około 1 przypadku na 125 000–500 000 dorosłych kobiet, co odpowiada kilku przypadkom na milion kobiet. Dane rejestrowe mogą zaniżać rzeczywistą częstość, ponieważ łagodna lub bezobjawowa choroba bywa wykrywana przypadkowo albo pozostaje nierozpoznana.

Choroba występuje niemal wyłącznie u kobiet, najczęściej w wieku rozrodczym; średni wiek rozpoznania wynosi około 40–44 lat. LAM może jednak zostać rozpoznana także po menopauzie, a wyjątkowo u mężczyzn, przede wszystkim w związku ze stwardnieniem guzowatym. Zmiany płucne zgodne z LAM stwierdza się u znacznego odsetka dorosłych kobiet z TSC, a częstość ich wykrywania zwiększa się z wiekiem i czułością tomografii komputerowej.

Etiologia i patogenez

Patogeneza LAM jest związana z utratą funkcji genów supresorowych TSC1 lub TSC2. Geny te kodują hamartynę i tuberynę, tworzące kompleks hamujący szlak mTORC1. Utrata prawidłowej funkcji kompleksu TSC prowadzi do nadmiernej aktywacji mTORC1, zaburzonej kontroli wzrostu i metabolizmu komórek oraz proliferacji komórek LAM. W sporadycznej LAM zmiany genetyczne są somatyczne i nie są dziedziczone, natomiast w TSC-LAM obecny jest konstytucyjny wariant patogenny TSC1 lub TSC2.

Komórki LAM wykazują zdolność do migracji poprzez naczynia krwionośne i limfatyczne oraz kolonizacji odległych tkanek. W płucach gromadzą się przy drogach oddechowych, naczyniach i strukturach limfatycznych, wydzielając mediatory nasilające przebudowę macierzy pozakomórkowej. Prowadzi to do zwężenia oskrzelików, destrukcji ścian pęcherzyków i powstawania rozproszonych torbieli, czego następstwem są ograniczenie przepływu powietrza, pułapka powietrzna i stopniowe pogorszenie wymiany gazowej.

Istotną rolę w biologii choroby odgrywają hormony płciowe, zwłaszcza estrogeny. Przemawiają za tym prawie wyłącznie występowanie LAM u kobiet, typowy początek przed menopauzą oraz możliwość nasilenia choroby w ciąży lub podczas ekspozycji na estrogeny. Komórki LAM wytwarzają także naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu D (VEGF-D), uczestniczący w limfangiogenezie; zwiększone stężenie VEGF-D w surowicy stanowi użyteczny biomarker wspierający nieinwazyjne rozpoznanie.

Rokowanie

Przebieg LAM jest bardzo zmienny. U części pacjentek choroba postępuje wolno przez wiele lat, podczas gdy u innych dochodzi do szybkiego pogorszenia parametrów wentylacyjnych, hipoksemii i przewlekłej niewydolności oddechowej. Rokowanie zależy przede wszystkim od wyjściowej czynności płuc, tempa spadku FEV1 i DLCO, rozległości zmian torbielowatych, częstości odm opłucnowych oraz występowania powikłań limfatycznych lub nerkowych.

Wprowadzenie sirolimusu, inhibitora mTOR, istotnie zmieniło naturalny przebieg choroby u pacjentek z nieprawidłową lub pogarszającą się czynnością płuc oraz u chorych z objawowymi powikłaniami limfatycznymi. Leczenie może stabilizować czynność płuc, zmniejszać stężenie VEGF-D, objętość naczyń i naczynek śródmiąższowych i nasilenie wysięków chłonnych, ma jednak charakter supresyjny, a nie prowadzący do wyleczenia. Po przerwaniu terapii progresja może powrócić.

Nawracające odmy opłucnowe są częste i mogą znacząco pogarszać jakość życia, jednak przebyta pleurodeza nie powinna sama w sobie wykluczać możliwości transplantacji płuc. W zaawansowanej chorobie z ciężką niewydolnością oddechową przeszczepienie płuc pozostaje opcją leczenia. Regularna kontrola czynności płuc, unikanie egzogennych estrogenów, właściwe postępowanie w odmowie opłucnowej oraz monitorowanie zmian nerkowych i limfatycznych poprawiają bezpieczeństwo i rokowanie.

Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem jest stopniowo narastająca duszność wysiłkowa, której mogą towarzyszyć przewlekły kaszel, świsty, ból w klatce piersiowej i pogorszenie tolerancji wysiłku. Pierwszą manifestacją bywa samoistna odma opłucnowa, często nawracająca i niekiedy obustronna. U części chorych występuje krwioplucie, hipoksemia wysiłkowa, a w późniejszej fazie przewlekła niewydolność oddechowa wymagająca tlenoterapii.

Zajęcie naczyń limfatycznych może prowadzić do chłonnokotoku do jamy opłucnej lub otrzewnej, limfangioleiomioma w klatce piersiowej, jamie brzusznej lub miednicy oraz limfadenopatii. Powikłania te mogą objawiać się dusznością, uczuciem pełności, bólem brzucha, zwiększeniem obwodu brzucha lub obrzękiem kończyn. Obecność chłonki w jamie opłucnowej może powodować utratę białka i limfocytów oraz dodatkowo ograniczać wentylację.

Naczyniakomięśniakotłuszczaki nerek często przebiegają bezobjawowo, lecz większe lub bogato unaczynione zmiany mogą powodować ból w okolicy lędźwiowej, krwiomocz albo samoistne krwawienie do przestrzeni zaotrzewnowej. Manifestacje nerkowe są częstsze i zwykle bardziej obustronne lub mnogie w TSC-LAM niż w postaci sporadycznej. U pacjentek z TSC współistnieją także inne cechy stwardnienia guzowego, w tym zmiany skórne, neurologiczne i narządowe.

W tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości typowy jest obraz licznych, okrągłych, cienkościennych torbieli rozmieszczonych obustronnie i rozproszonych w całych płucach, z zachowaniem lub zwiększeniem ich objętości. Badania czynnościowe najczęściej wykazują obturację, pułapkę powietrzną i zmniejszenie zdolności dyfuzyjnej płuc. Rozpoznanie opiera się na charakterystycznym obrazie HRCT w połączeniu z cechami potwierdzającymi, takimi jak TSC, angiomyolipoma nerki, wysięk chłonny, limfangioleiomioma, podwyższone VEGF-D lub charakterystyczny wynik badania histopatologicznego.

3.1.5. Nowotwór z epitelioidnych komórek przynaczyniowych

[Źródła: Kinzel 2024, Rogers 2026, Levin 2024, Oliver-Perez 2025, Garzon 2024, Wagner 2021, Wagner 2024 - przygotowane z pomocą AI]

Definicja

Nowotwór z epitelioidnych komórek przynaczyniowych (ang. perivascular epithelioid cell tumor, PEComa) jest rzadkim nowotworem mezenchymalnym zbudowanym z charakterystycznych komórek PEC, które układają się zwykle wokół naczyń i wykazują jednocześnie różnicowanie melanocytarne oraz mięśniowe. W badaniu immunohistochemicznym komórki nowotworowe najczęściej wykazują ekspresję markerów melanocytarnych, takich jak HMB-45 i Melan-A, oraz markerów mięśni gładkich, w tym SMA, desminy i h-kaldesmonu.

Rodzina PEComa obejmuje między innymi naczyniakomięśniakotłuszczaka, limfangioleiomiomatozę, jasnokomórkowy „sugar tumor” płuca oraz PEComa niesklasyfikowane inaczej (PEComa-NOS), rozwijające się w różnych narządach. W praktyce określenie „PEComa” bywa używane przede wszystkim wobec PEComa-NOS. Guzy te mogą mieć przebieg łagodny, o niepewnym potencjale złośliwości lub złośliwy, a wiarygodna ocena zachowania biologicznego wymaga połączenia danych morfologicznych, molekularnych i klinicznych.

Epidemiologia

PEComa-NOS są nowotworami ultrazadzkimi, dlatego nie określono wiarygodnej populacyjnej zapadalności ani chorobowości. Dostępna wiedza pochodzi głównie z opisów przypadków, niewielkich serii retrospektywnych i przeglądów systematycznych. Nowotwory mogą wystąpić w każdym wieku, jednak najczęściej rozpoznaje się je u osób dorosłych; w większości serii obserwuje się wyraźną przewagę kobiet, szczególnie w przypadku lokalizacji ginekologicznych.

PEComa mogą rozwinąć się niemal w każdej lokalizacji anatomicznej. Najczęściej opisywane są w macicy i innych narządach żeńskiego układu płciowego, przestrzeni zaotrzewnowej, jamie brzusznej, przewodzie pokarmowym, nerkach, wątrobie i tkankach miękkich. Związek ze stwardnieniem guzowatym jest dobrze udokumentowany dla naczyniakomięśniakotłuszczaków i limfangioleiomiomatozy, natomiast większość PEComa-NOS ma charakter sporadyczny.

Etiologia i patogeneza

Najważniejszym mechanizmem molekularnym w klasycznej grupie PEComa jest utrata funkcji genów supresorowych TSC1 lub TSC2. Kodowane przez nie białka, hamartyna i tuberyna, hamują kompleks mTORC1. Ich utrata prowadzi do nadmiernej aktywacji szlaku mTOR, zaburzenia kontroli wzrostu i metabolizmu komórek oraz proliferacji nowotworowej. Zmiany w TSC2 występują szczególnie często w złośliwych PEComa i stanowią biologiczne uzasadnienie stosowania inhibitorów mTOR.

Odrębną molekularnie podgrupę stanowią guzy z rearanżacjami genu TFE3. Często występują one u młodszych pacjentów, mogą wykazywać silną ekspresję TFE3 i zwykle nie mają typowych zmian inaktywujących TSC1/TSC2. Opisywane są również rzadsze rearanżacje innych genów z rodziny MiT oraz zaburzenia szlaku RAD51B. Heterogeniczność molekularna ma znaczenie diagnostyczne i może wpływać na odpowiedź na leczenie ukierunkowane na mTOR.

Komórki PEComa nie mają znanego prawidłowego odpowiednika tkankowego, a ich pochodzenie pozostaje niewyjaśnione. Charakterystyczne współwystępowanie cech melanocytarnych i mięśniowych określa się jako różnicowanie miomelanocytarne. Rozpoznanie wymaga zwykle oceny histopatologicznej i immunohistochemicznej, a w przypadkach nietypowych także badań molekularnych, ponieważ obraz może nakładać się z mięsakami mięśni gładkich, czerniakiem, guzami podścieliskowymi przewodu pokarmowego i przerzutami raka.

Rokowanie

Rokowanie jest niejednorodne. Małe, ograniczone miejscowo guzy bez niekorzystnych cech histologicznych często przebiegają łagodnie po całkowitym wycięciu, jednak część PEComa wykazuje miejscową wznowę, tworzy przerzuty i prowadzi do zgonu. Nawroty mogą wystąpić po wielu latach, dlatego w guzach o niepewnym lub złośliwym potencjale konieczna jest długotrwała obserwacja. Najczęstszymi lokalizacjami przerzutów są płuca, wątroba, kości, otrzewna i węzły chłonne.

Za cechy związane z agresywnym przebiegiem uważa się między innymi duży wymiar guza, naciekający sposób wzrostu, wysoką atypię jądrową i komórkowość, martwicę, zwiększoną aktywność mitotyczną oraz inwazję naczyń. Stosowane systemy oceny ryzyka nie są w pełni ujednolicone i ich dokładność różni się zależnie od lokalizacji, zwłaszcza w przypadku guzów macicy. Ostateczna kwalifikacja ryzyka powinna być dokonywana przez patomorfologa doświadczonego w diagnostyce mięsaków.

W miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym złośliwym PEComa rokowanie jest poważne, ale rozwój terapii ukierunkowanych na szlak mTOR poprawił możliwości leczenia systemowego. W badaniu AMPECT nab-syrolimus wykazał trwałą aktywność przeciwnowotworową, szczególnie w guzach z wariantami TSC2. Ze względu na małą liczebność badań oraz biologiczną heterogeniczność nowotworu dane dotyczące przeżycia należy interpretować ostrożnie i odnosić do konkretnej populacji klinicznej.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny zależy przede wszystkim od lokalizacji i wielkości guza. Wiele PEComa jest początkowo bezobjawowych i zostaje wykrytych przypadkowo w badaniu obrazowym lub podczas zabiegu wykonywanego z innego powodu. Objawy są zwykle nieswoiste i wynikają z efektu masy, ucisku na sąsiednie struktury,

krwawienia albo zaawansowania choroby. Mogą obejmować miejscowy ból, wyczuwalny guz, uczucie pełności, osłabienie, zmniejszenie masy ciała lub niedokrwistość.

W guzach macicy najczęściej obserwuje się nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych, ból miednicy lub powiększenie macicy; obraz kliniczny i radiologiczny może przypominać mięśniaka albo mięśniakomięsaka. PEComa przewodu pokarmowego mogą powodować ból brzucha, krwawienie, niedrożność lub niedokrwistość. Zmiany nerkowe, wątrobowe i zaotrzewnowe mogą manifestować się bólem boku lub brzucha, krwimoczem, wyczuwalną masą albo objawami ucisku.

W badaniach obrazowych PEComa często są dobrze unaczynione i wykazują intensywne wzmocnienie po podaniu środka kontrastowego, jednak nie istnieje swoisty obraz radiologiczny pozwalający na pewne rozpoznanie. Guzy złośliwe częściej są duże, niejednorodne, z ogniskami martwicy lub krwawienia i cechami naciekania. Rozpoznanie ustala się na podstawie materiału tkankowego z uwzględnieniem morfologii, profilu immunohistochemicznego oraz w badaniach molekularnych.

W chorobie zaawansowanej objawy mogą wynikać z przerzutów, zwłaszcza do płuc, wątroby, kości lub otrzewnej. Możliwe są duszność, kaszel, ból kostny, wodobrzusze, zaburzenia funkcji narządów i pogorszenie stanu ogólnego. Ze względu na rzadkość choroby, diagnostyka i leczenie powinny odbywać się w ośrodku referencyjnym zajmującym się mięsakami, z udziałem patomorfologa, radiologa, chirurga i onkologa klinicznego.

3.1.6. Angiomatoza

[Źródło: raport OT.434.16.2017]

Definicja

Angiomatoza (ang. *angiomatosis*) jest rzadkim schorzeniem charakteryzującym się występowaniem zmian naczyniowych obejmujących rozrost naczyń krwionośnych wraz z tkanką tłuszczową. Angiomatoza należy do malformacji naczyniowych – heterogennej grupy różnorodnych zmian zbudowanych z dysplastycznych naczyń, zazwyczaj z dominującym jednym rodzajem naczyń: włosowatych, żylnych, tętniczych i limfatycznych.

Etiologia i patogeneza

Prawdopodobnie przyczyną malformacji naczyniowych są zaburzenia różnicowania się sieci kapilarnej do żył, tętnic i naczyń limfatycznych podczas embriogenezy. Malformacje naczyniowe są zmianami wrodzonymi.

Rozpoznanie choroby

W diagnostyce stosuje się kolorową ultrasonografię dopplerowską i doppler mocy, angiografię, tomografię komputerową i rezonans magnetyczny.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Malformacje naczyniowe to guzopodobne zmiany nienowotworowe, powstałe na skutek zaburzenia morfogenezy tkanki naczyniowej. Zmiany charakteryzują się normalnym cyklem wymiany komórkowej przez wszystkie fazy rozwoju i nie podlegają samoistnej inwolucji. W odróżnieniu od naczyniaków, malformacje naczyniowe nie mają charakteru proliferacyjnego i powiększają się poprzez rozrost obszaru zajętego dysfunkcją. Malformacje mogą wystąpić w każdym obszarze ciała, jednak najczęściej obejmują głowę i szyję, kończyny i tułów. Ze względu na prędkość przepływu krwi w obrębie zmiany – wyróżnia się zmiany niskoprzepływowe i wysokoprzepływowe.

Objawy kliniczne zaburzeń naczyniowych obejmują oszpeceenie, przewlekły ból, nawracające infekcje, koagulopatię, dysfunkcje organów, a nawet śmierć. W przebiegu choroby obserwuje się pogarszanie objawów, a także jakości życia pacjentów.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Malformacje naczyniowe występują u 1-5% dzieci i dorosłych. Brak jest danych o częstości występowania angiomatozy. Angiomatoza jest schorzeniem występującym przede wszystkim u niemowląt i dzieci.

Aktualne postępowanie medyczne

Rodzaj leczenia zależy od rodzaju zmiany. W leczeniu wykorzystuje się metody inwazyjne i nieinwazyjne, które obejmują zabiegi laserem pulsacyjno-barwnikowym, skleroterapię i operacyjne wycinanie zmian. Leczenie farmakologiczne obejmuje propranolol, kortykosteroidy, interferon α -2a oraz tymolol w postaci żelu.

Opisywano także badania kliniczne i przypadki stosowania następujących substancji:

- ☐ Atenolol, acebutolol, nadolol

- ? Bawacyzumab
- ? Sirolimus
- ? Takrolimus, pimekrolimus
- ? Talidomid
- ? Tetracykliny
- ? Okreotyd
- ? Sildenafil

3.1.7. Zespół Klippela-Trénaunaya

[Źródło: raport OT.4320.6.2019]

Definicja

Zespół Klippela-Trénaunaya (KTS, ang. Klippel-Trénaunay syndrome) stanowi grupę malformacji naczyniowych obejmujących (tzw. triada objawów podstawowych):

- ? przerost kości i tkanek miękkich (zlokalizowany najczęściej w obrębie kończyny dolnej),
- ? rozległe żylaki, zwykle jednej kończyny oraz malformacje naczyń chłonnych,
- ? znamiona naczyniowe (naczyniaki), zlokalizowane zazwyczaj na skórze kończyny, której dotyczy wada.

Odmianą KTS jest zespół Parkesa Webera, charakteryzujący się dodatkową obecnością licznych przetok tętniczo-żylnych.

KTS może występować w postaci:

- ? klasycznej,
- ? tzw. naprzemiennej, gdzie lokalizacja naczyniaków nie odpowiada metamerycznie przerostowi kończyny;
- ? porannej lub nietypowej, gdzie brak jest jednego ze składników triady.

Etiologia i patogeneza

Prawdopodobnie zarówno zespół Klippela-Trénaunaya, jak i zespół Parkesa Webera są wariantami tego samego zaburzenia uwarunkowanego genetycznie, różnią się jednak wielkością przetok tętniczo-żylnych. W przebiegu KTS występują mikroprzetoki i przetoki nieczynne. Prawdopodobnie do jednych z cech zespołu można zaliczyć brak lub niedorozwój żył głębokich. U części chorych stwierdza się nieprawidłowe pasma łącznotkankowe w okolicach pachwin, uciskające żyły głębokie, lub współistniejące zaburzenia rozwojowe naczyń chłonnych. Przyczyna przerostu kości długich jest niejasna.

Występowanie KTS uważane jest obecnie za powiązane z mutacją genu PIK3CA katalityczną podjednostkę białka PIK3. Aktywacja podjednostki następuje w wyniku wiązania ligandu receptora kinazy tyrozynowej, co następnie prowadzi do aktywacji kinazy AKT i w efekcie zwiększenia proliferacji komórek przez działanie kinazy mTOR. Mutacja ta występuje u większości pacjentów z tym zespołem.

Epidemiologia

Według Fliciński 2016 częstość występowania zespołu Klippela-Trénaunaya określa się na poziomie od 1:20 000-40 000 do 1:100 000-192 000 żywych urodzeń. Stosunek chorujących mężczyzn do kobiet wynosi 1,5:1 (Uchańska 2006). Portal Orphanet podaje, że chorobowość zespołu KTS wynosi < 1:1 000 000. Natomiast wg informacji zamieszczonych na portalu NIH U.S. National Library of Medicine KTS dotyczy co najmniej 1:100 000 osób.

Rozpoznanie

Postawienie diagnozy u chorych z zespołem Klippela-Trénaunaya wymaga złożonej diagnostyki z wykorzystaniem ultrasonografii dopplerowskiej, wenografii, arteriografii, spiralnej TK i angio-MR. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem przeciążenia objętościowego serca oraz z licznymi przetokami, należy rozważyć wykonanie badania echokardiograficznego.

Diagnostyka pacjentów, u których występuje triada objawów KTS nie stwarza większych problemów. W trakcie stawiania diagnozy należy jednak wziąć pod uwagę inne zespoły związane z malformacjami naczyniowymi tj. zespół Parkesa Webera, zespół CLOVES, zespół Proteusza, makrocefalia połączona z malformacjami kapilarnymi, choroba rozsianych malformacji kapilarnych z przerostem oraz zespół Savelle'a-Martorella. Szczególnie pomocna w takich przypadkach jest diagnostyka różnicowa. Objawami, które różnicują poszczególne zespoły to m.in. kolor malformacji naczyń włosowatych, występowanie malformacji żylnych, limfatycznych, tętniczo-żylnych czy występowanie przerostu.

Wg klasyfikacji ISSVA 2018 (International Society for the Study of Vascular Anomalies) w przebiegu KTS występują malformacje włóściakowe, malformacje żyłne i przerost kończyny, mogą również pojawić się malformacje limfatyczne.

Leczenie

Leczenie pacjentów z zespołem Klippela-Trénaunaya wymaga opieki wielu specjalistów tj. dermatologów, chirurgów naczyniowych, ortopedów, hematologów i rehabilitantów. U części pacjentów w celu powstrzymania żylaków wydaje się być skuteczne uwolnienie żył głębokich w okolicy pachwin. W przypadku chorych, u których występuje nierównomierny rozwój kości długich, kończyny wyrównuje się za pomocą wkładek korekcyjnych. Według Szczeklik 2017 próby operacyjnej korekty zespołu wad naczyniowych przez miejscowe usuwanie malformacji są niecelowe i nie przynoszą korzyści chorym.

Rokowanie

Według Fliciński 2016 rokowanie w zespole KTS zależy od rozległości zmian i obecności powikłań. Pacjenci z KTS obarczeni są licznymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi, które mogą występować u 39% chorych. Ponadto w KTS istnieje ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu zatorowości płucnej.

3.1.8. Zespół gumiatych zmian barwnikowych

[Źródło: raport AOTMiT-OT-434-18/2015]

Definicja

Zespół gumiatych zmian barwnikowych, zespół gumiatych pęcherzyków znamionowych, zespół Beana (ang. *blue rubber bleb nevus syndrome – BRBNS, Bean syndrome*) jest wadą naczyniową żylną, charakteryzującą się licznymi malformacjami naczyniowymi w obrębie skóry kończyn i tułowia. Rzadkie opisy dotyczą również skóry głowy i narządów wewnętrznych, co może być przyczyną ciężkich powikłań. Choroba została po raz pierwszy opisana w 1860 r. przez Gascayen'a, następnie w 1958 r. przez Bean'a.

Wg publikacji Taczanowska 2013 nieprawidłowości naczyniowe u dzieci są powszechnie występującymi zaburzeniami rozwojowymi. Obraz tych zmian jest różnorodny: od małych, samoistnie zanikających do zagrażających życiu dziecka do trwale szpecących i wywołujących poważne skutki funkcjonalne. Wśród tych nieprawidłowości należy wymienić:

- 1) guzy naczyniowe (z których większość stanowią naczyńniaki wczesnodziecięce),
- 2) wady naczyniowe.

Według publikacji Taczanowska 2013: „Mimo istotnego zróżnicowania biologicznych cech decydujących o przebiegu klinicznym i możliwościach leczenia wciąż w potocznym języku powszechnie używa się nazwy „naczyńniak” do określenia każdego rodzaju tych zmian, co jest niepoprawne.” Autorzy publikacji Wassef 2015 wymieniają m.in. klasyfikacje WHO, które są niejednoznaczne oraz klasyfikację Virchow'a, która opiera się na cechach morfologicznych, a nie biologicznych. Również Fishmann 2005 przedstawia opinię, że nazewnictwo używane w przypadku anomalii naczyniowych oparte na podziale morfologicznym zmian jest niejednoznaczne i nie obrazuje różnic w metodach leczenia możliwych do zastosowania w konkretnych zmianach. Według autora tej publikacji przełomem jest klasyfikacja oparta na zróżnicowaniu biologicznym.

Takim podziałem jest klasyfikacja ISSVA (ang. *International Society for the Study of Vascular Anomalies*), po raz pierwszy przedstawiona w 1996 r. (oparta na „Klasyfikacji biologicznej zmian naczyniowych skóry i tkanek miękkich” wg Mulliken i Glowacki) oraz ostatni raz zaktualizowana w 2014 roku. Według niej wady naczyniowe dzielą się na:

☐ guzy naczyniowe:

- ☐ łagodne guzy naczyniowe:
 - naczyńniaki wczesnodziecięce (ang. *haemangioma of infancy*),

- naczylniki wrodzone (ang. *congenital haemangioma*),
- naczylniki wrodzone niezanikające, NICH (ang. *Non-Involuting Congenital Haemangioma*),
- naczylniki wrodzone szybko zanikające, RICH (ang. *Rapidly Involuting Congenital Haemangioma*),
- naczylniki wrodzone częściowo zanikające, PICH (ang. *Partly Involuting Congenital Haemangioma*),
- angioblastoma (ang. *tufted angioma*),
- naczylniakośródbłoniaki wrzecionowatokomórkowe (ang. *spindle-cell hemangioma*),
- ang. *epithelioid hemangioma*,
- zrazikowe naczylniki włosowate (ang. *pyogenic granuloma*),
- inne;

☐ guzy lokalnie agresywne lub z pogranicza:

- naczylniakośródbłoniak o typie mięsaka Kaposiego (ang. *Kaposiform hameangioendothelioma*),
- wrzecionowatokomórkowy hemangioendothelioma (ang. *Retiform hemangioendothelioma*),
- ang. *papillary intralymphatic angioendothelioma*,
- ang. *composite hemangioendothelioma*,
- mięsak Kaposiego (ang. *Kaposi sarcoma*),
- inne;

☐ nowotwory złośliwe:

- naczylniakiomięsaki,
- *epithelioid hemangioendothelioma*,
- inne;

☐ **wady naczyniowe (malformacje naczyniowe):**

☐ proste:

- kapilarne: wada naczyń włosowatych CM (ang. *capillary malformation*); CMTC (ang. *Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita*); teleangiektazje (ang. *telangiectasia*); *Nevus simplex* i inne,
- **żylne: zespół gumiatych zmian barwnikowych BRBNS (ang. *Blue Rubber Bled Naevus*)**; CCM, ang. *Cerebral Cavernous Malformation*; GVM, ang. *Glomuvenous malformation*; rodzinne VMCM (ang. *Venous Malformation cutaneomucosal*),
- limfatyczne: typu *microcystic*, *macrocystic* oraz mieszane; GLA (ang. *Generalized Lymphatic Anomaly*); związane z chorobą Gorham-Stout; ang. *Channel type lymphatic malformation*; inne niż wymienione poniżej typy obrzęków limfatycznych pierwotnych oraz inne,
- obrzęk limfatyczny pierwotny: zespół Nonne-Milroy; dziedziczny pierwotny obrzęk limfatyczny; ang. *lymphedema-distichiasis*; ang. *hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia*; ang. *primary lymphedema with myelodysplasia*, pierwotny obrzęk limfatyczny z mielodysplazją; ang. *primary generalized lymphatic anomaly*; ang. *microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphedema, or mental retardation syndrome*; ang. *lymphedema-choanal atresia*,
- wady naczyniowe tętniczo-żylne oraz wrodzone przetoki tętniczo-żylne: sporadyczne, CM–AVM, ang. *Capillary Malformation–ArterioVenous Malformation*; HHT, wrodzona naczylniakowatość krwotoczna (ang. *Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia*) i inne,

☐ mieszane,

☐ wady naczyniowe typu “channel” (“truncal”), które mogą dotyczyć naczyń limfatycznych, żylnych oraz tętniczych. Są to anomalie dotyczące m.in. długości naczyń, ich przebiegu, liczby, średnicy,

☐ związane z innymi anomaliami:

- zespół Klippel-Trenaunay’a,
- zespół Parkes Weber’a,
- zespół Servelle-Martorell’a,
- zespół Sturge-Weber,
- zespół Maffucci’ego,
- makrocefalia,
- mikrocefalia

- zespół CLOVES (ang. *congenital lipomatosis with overgrowth, vascular malformation and epidermal naevus, scoliosis*),
- zespół Proteusza,
- zespół Bannayan'a-Riley'a-Ruvalcaba'y.

Diagnostyka

W diagnostyce stosuje się badanie USG z oceną przepływu metodą Dopplera (zmiany skórne, położone powierzchownie), badanie TK i angio-TK (zmiany w narządach wewnętrznych, w jamie brzusznej i miednicy, położone głęboko), rzadziej angiografia klasyczna lub DSA oraz badanie MRI, które ze względu na wysoką rozdzielczość tkankową przydatne jest zwłaszcza w obrazowaniu zmian w tkankach miękkich – narządach mięsnych i układzie mięśniowo-szkieletowym oraz ośrodkowego układu nerwowego (w obrębie mózgowia i struktur kanału kręgowego). Przezskórne podanie kontrastu bezpośrednio do malformacji pod kontrolą fluoroskopii jest wykonywane jako wstępny etap leczenia metodą skleroterapii. W diagnostyce obrazowej często występujących zmian naczyniowych w przewodzie pokarmowym poza badaniem TK coraz częściej stosuje się również badanie MR uzupełnione o technikę enteroklizy lub enterografii. Badanie endoskopowe ma przewagę nad metodami diagnostyki obrazowej, ponieważ pozwala wdrożyć również procedury lecznicze, jednak jest to badanie inwazyjne i jego wykorzystanie w zakresie zmian w jelicie cienkim jest ograniczone, pomocna jest tutaj endoskopia kapsułkowa. Diagnostyka krwawień z przewodu pokarmowego, których powodem mogą być m.in. malformacje naczyniowe, opiera się na badaniu scyntygraficznym z użyciem znakowanych erytrocytów.

Objawy

Objawy kliniczne zespołu mogą występować już przy urodzeniu lub rzadziej ujawnić się dopiero w wieku dojrzałym. Wykwity dotyczą najczęściej skóry, rzadziej błon śluzowych jamy ustnej i/lub narządów płciowych. Zmiany skórne mają charakter miękkich guzków o spistości podobnej do gumy, barwy sinoniebieskiej lub purpurowej. Średnica zmian jest różna, jednak zwykle nie przekracza 5 cm. Ich liczba bywa zmienna od pojedynczych zmian, do kilkuset wykwitów. Wykwity skórne mają tendencję do powolnego wzrostu, stałego zwiększania się ich liczby wraz z wiekiem i nie ustępują samoistnie. Typowy obraz histologiczny potwierdza rozpoznanie BRBNS. Malformacje występują w obrębie przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego. Mogą one być przyczyną przewlekłego krwawienia. Do ciężkich powikłań należą: wgłobienie, niedrożność i ostre krwawienie. Objawy neurologiczne wynikają z lokalizacji malformacji naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Do neurologicznej manifestacji zespołu należą: napady padaczkowe, niedowłady, ataksja, zaburzenia widzenia, utrata wzroku, dyzartria, afazja, oftalmoplegia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Opisano przypadki zajęcia rdzenia kręgowego, kości i stawów, płuc, oskrzeli, nerek, pęcherza moczowego i cewki moczowej, gardła, serca, wątroby, śledziony, krezki i mięśni. W rozpoznaniu różnicowym zmian skórnych należy brać pod uwagę inne malformacje naczyniowe.

Etiologia i czynniki ryzyka

Przyczyna choroby pozostaje nieznana. Zespół BRBN występuje najczęściej sporadycznie, jednak znane są przypadki dziedziczenia autosomalnie dominującego. Choroba dotyka wszystkie rasy, ale najczęściej występuje u rasy kaukaskiej. Choroba występuje u obu płci z jednakową częstością.

Początek zmian pojawia się zwykle we wczesnym dzieciństwie.

Epidemiologia

Do tej pory w literaturze opisano 150-200 przypadków. Nie odnaleziono danych dla Polski, wydaje się jednak, że są to pojedyncze przypadki.

4. Interwencje ocenianie i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Rapamune, sirolimus, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but. + 30 strzyk.), kod EAN: 5909990893645; Rapamune, sirolimus, tabl. draż., 1 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990985210
Kod ATC	L04AA10
Substancja czynna	sirolimusum
Wskazanie zarejestrowane	Rapamune jest wskazany w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo produktu Rapamune w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres 2 do 3 miesięcy. Rapamune można stosować w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji.
Wnioskowane wskazanie	angiomatoza
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Syrolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem takiego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.
Dopuszczenie do obrotu	13 marca 2001

4.2. Alternatywne technologie medyczne

Cytopenie (na podstawie raportu OT.434.47.2016) - Publikacje dotyczące postępowania w przypadku opornych na leczenie (kortykosteroidami i immunoglobulinami) cytopenii wskazują na mykofenolan mofetylu (MMF), zaś w przypadku braku odpowiedzi na MMF - na rozważenie leczenia sirolimusem (m.in. Teachey 2013, Rao 2015). W publikacji Rao 2015 wskazano dodatkowo, że w przypadku niektórych pacjentów pewną opcję terapeutyczną stanowi zastosowanie innych środków chemioterapeutycznych i immunosupresyjnych np. winkrystyny, metotreksatu, merkaptopuryny, azatiopryny, cyklosporyny, czy hydroksychlorochiny (takie rozwiązanie może być zastosowane zgodnie z decyzją lekarza, dostosowaną do indywidualnego pacjenta, w celu uniknięcia lub przynajmniej odsunięcia w czasie splenektomii). W publikacji George 2016 jako drugą linię leczenia wskazano stosowanie MMF (w przypadku postaci choroby od łagodnej do umiarkowanej) oraz sirolimus (w przypadku postaci choroby od umiarkowanej do ciężkiej lub klinicznie istotnej limfoproliferacji); w przypadku braku odpowiedzi na leczenie MMF w leczeniu postaci choroby od łagodnej do umiarkowanej należy włączyć sirolimus. Substancje takie jak winkrystyna, metotreksat, merkaptopuryna, oraz skojarzenie pirymetaminy z sulfadiazyną wskazywane są tu jako dalsza linia leczenia, jednakże, jak wskazano wcześniej, dane dotyczące skuteczności tych leków w leczeniu opornych cytopenii cechują się obniżoną wiarygodnością, by mogły powstać spójne zalecenia dotyczące zastosowania tych substancji w przedmiotowym problemie

Angiomatoza (na podstawie raportu OT.434.16.2017) - Leczenie farmakologiczne malformacji naczyńniowych obejmuje propranolol, kortykosteroidy, interferon α -2a oraz tymolol w postaci żelu. Ponadto istnieją doniesienia na temat stosowania w leczeniu malformacji naczyńniowych następujących substancji: atenololu, acebutololu, nadololu, bawacyzumabu, sirolimusu, takrolimusu, pimekrolimusu, talidomidu, tetracykliny, okreotydu, sildenafilu. Jeżeli jest to możliwe, oprócz leczenia farmakologicznego przeprowadza się zabieg chirurgiczny polegający na usunięciu malformacji.

Zespół gumiastych zmian barwnikowych (na podstawie raportu AOTMiT-OT-434-18/2015) – (...) w przypadku zespołu gumiastych zmian barwnikowych nie ma jednoznacznej interwencji alternatywnej. Ze względu na brak opinii ekspertów trudno jest określić, czy w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce różnicuje się postępowanie lecznicze w zależności od rodzaju anomalii naczyniowej (malformacja vs naczyniak).

Zespół Klippel-Trenaunay (na podstawie raportu OT.4320.6.2019) – (...) za komparator należy przyjąć brak aktywnego leczenia.

Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku (na podstawie raportu AOTM-RK-434-3/2013) – cyklosporyna, takrolimus, azatiopryna, metyloprednizolon.

Stwardnienie guzowate, limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (na podstawie raportu OT.434.21.2016) - Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu guzów mózgu SEGA (podwysciółkowych gwiaździaków olbrzymiokomórkowych) oraz guzów nerek AML (naczyniakomięśniakotłuszczaków) u chorych ze stwardnieniem guzowatym, w szczególności guzów nieoperacyjnych, zastosowanie mają inhibitory mTOR, głównie ewerolimus ze względu na wskazania rejestracyjne. Podobnie jest w przypadku leczenia limfangioleiomiomatozy oraz nowotworu z epithelioidnych komórek przynaczyniowych.

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 27.08.2026 r. przeszukano źródła informacji medycznej obejmujące m.in:

- ❑ Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- ❑ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
- ❑ Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>);
- ❑ European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>);
- ❑ National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au>),
- ❑ The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>),
- ❑ American Academy of Neurology (<https://www.aan.com/>),
- ❑ American Association of Neuromuscular & Electrodagnostic Medicine (<https://www.aanem.org/>),
- ❑ Peripheral Nerve Society (<https://www.pnsociety.com/>)
- ❑ Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- ❑ National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- ❑ Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- ❑ Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- ❑ Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- ❑ Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- ❑ Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.
- ❑ National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com. Poszukiwano najnowszych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych przy zastosowaniu słów kluczowych odnoszących się do poszczególnych wskazań.

Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące stosowania mycophenolas mofetil z dokumentów opublikowanych po dacie wydania ostatniej opinii rady dla wskazań wcześniej ocenianych w Agencji. Dla nowego wskazania nie uwzględniono ograniczenia czasowego.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych dla następujących wskazań:

- ❑ Stwardnienie guzowe (brak dokumentów opublikowanych od 2025 r.);
- ❑ Zespół Klippela-Trénaunaya (brak dokumentów opublikowanych od 2025 r.);

Cytopenie lub limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia) w przebiegu innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych

Wytyczne dotyczące wrodzonych błędów odporności wskazują, że bezobjawowa i niepowodująca dysfunkcji narządowych limfoproliferacja nie wymaga leczenia. W przypadku objawowych cytopenii autoimmunizacyjnych leczeniem pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy, natomiast w przypadkach opornych lub wymagających długotrwałej steroidoterapii zaleca się rozważenie leczenia immunosupresyjnego. Dane dotyczące niedoboru CTLA-4 wskazują, że sirolimus może być skuteczny u części chorych z objawową limfadenopatią, splenomegalią lub naciekami limfocytarnymi narządów, jednak dostępne dowody pochodzą głównie z małych serii przypadków. Wytyczne podkreślają konieczność indywidualizacji leczenia z uwzględnieniem ryzyka zakażeń charakterystycznych dla danego defektu immunologicznego.

Cytopenie lub limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia) w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)

W aktualnych rekomendacjach sirolimus jest uznawany za jedno z podstawowych długoterminowych leczęń oszczędzających kortykosteroidy u chorych na ALPS. Terapia prowadzi do zmniejszenia limfadenopatii i splenomegalii oraz poprawy parametrów immunologicznych, wykazując większą skuteczność w kontroli limfoproliferacji niż mykofenolan mofetylu. Eksperci podkreślają konieczność unikania splenektomii i rytuksymabu ze względu na ryzyko ciężkich powikłań, a sirolimus jest rekomendowany jako preferowana opcja leczenia przewlekłego. Leczenie wymaga monitorowania stężeń leku i działań niepożądanych.

Limfangioleiomiomatoza (LAM)

Sirolimus stanowi obecnie standard leczenia limfangioleiomiomatozy. Rekomendacje wskazują jego stosowanie u pacjentek z pogarszającą się czynnością płuc, istotnym upośledzeniem parametrów oddechowych, wysiękami chłonnymi lub koniecznością tlenoterapii. W badaniach klinicznych wykazano, że sirolimus stabilizuje czynność płuc, zmniejsza stężenie VEGF-D oraz ogranicza objętość zmian limfatycznych i naczyńiakomięśniakotłuszczaków. Korzyści utrzymują się wyłącznie podczas kontynuacji leczenia, dlatego terapia ma charakter długotrwały i przewlekły.

Nowotwór z epitelioidnych komórek przynaczyniowych (PEComa)

Wytyczne międzynarodowe wskazują inhibitory mTOR, w tym sirolimus, jako preferowaną terapię systemową w zaawansowanym lub przerzutowym PEComa. Uzasadnienie stosowania wynika z częstych zaburzeń genów TSC1/TSC2 skutkujących aktywacją szlaku mTOR. W badaniach odnotowano istotną aktywność przeciwnowotworową inhibitorów mTOR, a w przypadku nab-sirolimusu odsetek odpowiedzi dochodził do około 40%. W chorobie miejscowo zaawansowanej inhibitory mTOR mogą być stosowane również przed leczeniem operacyjnym w celu uniknięcia rozległych zabiegów chirurgicznych.

Angiomatoza

W wytycznych dotyczących anomalii limfatycznych i malformacji naczyńiowych sirolimus jest wymieniany jako jedna z najważniejszych opcji terapeutycznych, szczególnie u pacjentów z rozległymi, objawowymi lub opornymi na leczenie zmianami. Dostępne badania obserwacyjne wskazują na wysokie odsetki odpowiedzi klinicznej, poprawę jakości życia oraz redukcję objawów związanych z wysiękami chłonnymi i zmianami naczyńiowymi. Jakość dowodów pozostaje ograniczona, jednak sirolimus jest uznawany za obiecującą terapię pierwszego rzutu w ciężkich postaciach choroby.

Zespół gumiastych zmian barwnikowych (BRBNS)

Dostępne dane sugerują wysoką skuteczność sirolimusu w leczeniu pacjentów z BRBNS, szczególnie w przypadku przewlekłych krwawień z przewodu pokarmowego i niedokrwistości spowodowanych mnogimi malformacjami żylnymi. W przeglądzie systematycznym oraz badaniach prospektywnych leczenie prowadziło do zmniejszenia rozmiarów zmian naczyńiowych, ograniczenia krwawień oraz poprawy jakości życia. Sirolimus jest najczęściej wykorzystywany jako leczenie drugiej linii po niepowodzeniu metod endoskopowych lub chirurgicznych, choć u pacjentów z licznymi zmianami może być rozważany również wcześniej.

Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Aktualne rekomendacje dotyczące pacjentów po transplantacji wskazują sirolimus jako jeden ze składników schematów immunosupresyjnych stosowanych po przeszczepieniu narządów, tkanek lub komórek. Najnowsze wytyczne skupiają się głównie na monitorowaniu bezpieczeństwa długotrwałej terapii immunosupresyjnej. U pacjentów otrzymujących sirolimus zaleca się regularną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, kontrolę profilu lipidowego, masy ciała oraz zaburzeń metabolicznych. Dokument nie przedstawia nowych danych dotyczących skuteczności sirolimusu, potwierdza jednak jego ugruntowaną rolę w leczeniu immunosupresyjnym po transplantacji.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 3. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. analizowanych wskazań

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Cytopenie lub limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia) w przebiegu innych wrodzonych dysregulacjach immunologicznych	
Orange 2025 (USA)	Wytyczne Amerykańskiej Akademii Alergologii, Astmy i Immunologii, Amerykańskiego Kolegium Alergologii, Astmy i Immunologii oraz Towarzystwa Immunologii Klinicznej dotyczące postępowania w przypadku wrodzonych zaburzeń odporności <i>Postępowanie w nienowotworowej limfoproliferacji</i> ❓ Nie należy leczyć izolowanej, łagodnej limfoproliferacji, jeśli nie powoduje ona upośledzenia czynności narządów, dolegliwości ani istotnego pogorszenia jakości życia. Dokument zaleca natomiast szybkie wdrażanie leczenia cytopenii lub nowotworów u pacjentów z wrodzonymi błędami odporności. <i>Ogólne zasady leczenia cytopenii w IEI</i> ❓ Glikokortykosteroidy stanowią leczenie pierwszego rzutu autoimmunizacyjnej niedokrwistości i małopłytkowości. W przypadkach opornych lub wymagających długotrwałego stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów można rozważyć leczenie immunosupresyjne. Wybierając terapię u pacjenta z wrodzonym błędem odporności, należy uwzględnić zarówno stopień immunosupresji powodowanej przez leczenie, jak i charakterystyczną dla danego defektu podatność na zakażenia.
Egg 2022	Praca pogładowa dotycząca możliwości terapeutyczne w przypadku niedoboru CTLA-4 <i>Niedobór CTLA-4, nienowotworowa limfoproliferacja i cytopenie</i> „Spośród 123 pacjentów z objawowym niedoborem CTLA-4 u 90 (73%) wystąpiły niezakaźne zaburzenia limfoidalne. Najczęstszymi objawami były powiększenie tkanki limfoidalnej ze splenomegalią, stwierdzoną u 69 pacjentów, powiększenie węzłów chłonnych u 51 pacjentów oraz hepatosplenomegalia u 22 pacjentów. Nacieki limfocytarne w narządach odnotowano u 66 ze 123 pacjentów (54%). Nacieki limfocytarne i limfadenopatię, z hepatomegalią lub splenomegalią albo bez nich, leczono jedynie w przypadkach, gdy wiązały się z zaburzeniem czynności narządów, szczególnie z cytopeniami autoimmunizacyjnymi. Sirolimus w dawce 2–4 mg na dobę zastosowano u dwóch pacjentów, uzyskując odpowiedź u jednego z nich. U jednego pacjenta nacieki limfocytarne w szpiku kostnym leczono kortykosteroidami w dawce 10 mg na dobę, uzyskując przejściową poprawę. Odpowiedź była trwalsza po skojarzeniu kortykosteroidów z sirolimusem w dawce 2 mg na dobę.” <i>Ogólna ocena skuteczności sirolimusu</i> „Abatacept, rytuksymab, sirolimus oraz kortykosteroidy stosowane miejscowo i ogólnoustrojowo zmniejszały nasilenie choroby, szczególnie w przypadkach nacieków limfocytycznych w narządach. Splenektomii należy unikać, ponieważ uzyskiwana odpowiedź nie jest trwała.” <i>Zalecane miejsce sirolimusu w leczeniu nacieków limfocytycznych</i> „Analiza wykazała, że leczenie wdrażano wyłącznie w przypadkach objawowych nacieków limfocytycznych, szczególnie obejmujących przewód pokarmowy, płuca i mózg, natomiast przypadki bezobjawowe poddawano obserwacji. Autorzy zalecają leczenie objawowych nacieków limfocytycznych w niedoborze CTLA-4 kortykosteroidami, rytuksymabem lub skojarzeniem obu leków. Alternatywnie, w przypadku zajęcia takich narządów jak płuca lub mózg, można rozważyć inhibitor mTOR albo abatacept.” <i>Wniosek odnoszący się do ocenianego wskazania</i> Sirolimus był stosowany jako terapia immunosupresyjna w objawowej nienowotworowej limfoproliferacji związanej z niedoborem CTLA-4, w tym w limfadenopatii, splenomegalii i naciekach limfocytycznych. Dane pochodzą jednak z retrospektywnej serii przypadków, a liczba pacjentów leczonych sirolimusem bezpośrednio z powodu limfoproliferacji była mała.
Cytopenie lub limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia) w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	
Orange 2025 (USA)	Wytyczne Amerykańskiej Akademii Alergologii, Astmy i Immunologii, Amerykańskiego Kolegium Alergologii, Astmy i Immunologii oraz Towarzystwa Immunologii Klinicznej dotyczące postępowania w przypadku wrodzonych zaburzeń odporności <i>ALPS i miejsce sirolimusu</i> ❓ Pacjenci z ALPS są zazwyczaj skutecznie leczeni sirolimusem lub innymi metodami i z tego powodu na ogół nie są kwalifikowani do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Rao 2024	Praca poglądowa dotycząca postępu w diagnostyce i leczeniu zespołu autoimmunologicznego limfoproliferacyjnego oraz zespołu aktywowanej kinazy PI3 δ <i>ALPS jako model wrodzonej dysregulacji immunologicznej</i> „Oporne autoimmunizacyjne cytopenie obejmujące wiele linii komórkowych mogą ujawniać się w dzieciństwie wraz z przewlekłą nienowotworową limfoproliferacją, taką jak splenomegalia, hepatomegalia lub limfadenopatia. ALPS, APDS oraz wiele powiązanych zaburzeń genetycznych zalicza się do wrodzonych błędów odporności. Zaburzenia te mogą przebiegać z opornymi cytopeniami autoimmunizacyjnymi, limfadenopatią, splenomegalią oraz zwiększonym ryzykiem chłoniaka.” <i>Sirolimus jako długoterminowe leczenie oszczędzające kortykosteroidy</i> „Zarówno rapamycyna, jak i mykofenolan mofetylu są od wielu lat skutecznie stosowane jako długoterminowe metody leczenia oszczędzające kortykosteroidy u pacjentów z ALPS. Rapamycyna charakteryzuje się jednak korzystniejszym profilem skuteczności w zakresie ograniczania limfoproliferacji. Efekt ten przejawia się zmniejszeniem rozmiarów węzłów chłonnych i śledziony oraz normalizacją biomarkerów, takich jak liczba podwójnie ujemnych limfocytów T kontrolowanych przez FAS i stężenie witaminy B12 w surowicy, pod warunkiem tolerowania przez pacjenta działań toksycznych związanych z terapią.” <i>Znaczenie w zapobieganiu splenektomii</i> „Aktualne zalecenia dotyczące leczenia ALPS podkreślają konieczność unikania splenektomii, między innymi dzięki długotrwałemu stosowaniu leków immunosupresyjnych oszczędzających kortykosteroidy, takich jak mykofenolan mofetylu i sirolimus. Zarówno splenektomia, jak i rytuksymab powinny być w ALPS unikane z uwagi na ryzyko ciężkich powikłań, odpowiednio sepsy pneumokokowej i długotrwałej hipogammaglobulinemii.” <i>Monitorowanie leczenia</i> „Lekarze prowadzący pacjentów leczonych rapamycyną powinni uwzględnić długoterminową toksyczność terapii. Zalecane jest okresowe monitorowanie minimalnego stężenia rapamycyny 24 godziny po podaniu dawki, aby indywidualnie dostosowywać dawkowanie. Docelowe minimalne stężenie rapamycyny po 24 godzinach powinno mieścić się w zakresie 7,5–15 ng/ml.” <i>APDS i inne wrodzone dysregulacje immunologiczne</i> „W APDS rapamycynę stosowano u części pacjentów jako leczenie wpływające na szlak PI3Kδ–mTOR. Dostępne dane dotyczące jej skuteczności pozostają jednak ograniczone, a obecnie bardziej swoistą terapię celowaną stanowi inhibitor PI3Kδ, leniolisib. Doświadczenia zdobyte w leczeniu ALPS i APDS mogą być wykorzystywane przy opracowywaniu strategii terapeutycznych dla szerszej grupy wrodzonych błędów odporności przebiegających z cytopeniami i limfoproliferacją.”
Limfangioleiomiomatoza	
Elia 2025	Praca poglądowa dotycząca nowych strategii leczenia limfangioleiomiomatozy: przegląd narracyjny <i>Znaczenie inhibitorów mTOR w leczeniu LAM</i> „W ostatnich dekadach wykazano korzyści wynikające ze stosowania inhibitorów mechanistycznego celu rapamycyny (mTOR), obejmujące stabilizację czynności układu oddechowego, zmniejszenie naczyń i mięśniaków, limfangioleiomiom oraz wysięków chłonnych, a także kontrolowanie napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym.” „Wyniki zakończonych powodzeniem badań klinicznych wykazały, że inhibitory mTOR mogą stabilizować pogarszanie się czynności układu oddechowego u pacjentek z limfangioleiomiomatozą, zmniejszać rozmiary naczyń i mięśniaków oraz innych guzów związanych ze stwardnieniem guzowatym oraz ograniczać napady padaczkowe związane ze stwardnieniem guzowatym. Nadal konieczne jest jednak dokładniejsze poznanie naturalnego przebiegu LAM, optymalizacja stosowania inhibitorów mTOR oraz identyfikacja nowych, skutecznych metod leczenia.” <i>Mechanizm działania sirolimusu</i> ❓ Rapamycyna, określana w praktyce klinicznej jako sirolimus, jest allosterycznym inhibitorem kompleksu mTORC1. Hamuje zależną od mTORC1 aktywację kinaz efektorowych pełniących anaboliczne funkcje komórkowe. Prowadzi to do zmniejszenia aktywności szlaków zależnych od kinazy białka rybosomalnego S6 beta-1 (S6K1) i białka S6, w tym ograniczenia biogenezy rybosomów, a także do zmniejszenia inicjacji translacji zależnej od białka wiążącego eukariotyczny czynnik inicjacji translacji 4E (4E-BP1) oraz eukariotycznego czynnika inicjacji translacji 4E (eIF4E). ❓ W klinicznie tolerowanych stężeniach rapamycyna silnie hamuje etap elongacji translacji rybosomalnej, natomiast jej wpływ na etap inicjacji translacji jest mniej stały. Lek nie działa na szlaki aktywowane przez kompleks mTORC2. ❓ Mutacje prowadzące do utraty funkcji genów TSC1 lub TSC2 powodują nadmierną aktywację sygnalizacji mTORC1. Skutkuje to nasileniem metabolizmu anabolicznego, zwiększeniem syntezy białek, lipidów i nukleotydów oraz wzrostem i proliferacją komórek. Zwiększa się również ekspresja czynników angiogennych i limfangiogenych, w tym VEGF-A, VEGF-C i VEGF-D, co nasila angiogenezę i limfangiogenezę w obrębie zmian LAM i wokół nich oraz może ułatwiać komórkom LAM przedostawanie się do krwiobiegu. Sirolimus działa bezpośrednio na ten patologicznie aktywowany szlak. <i>Skuteczność sirolimusu w zakresie czynności płuc, badanie MILES</i>

	W 2011 r. przeprowadzono międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo, którego celem była ocena skuteczności sirolimusu w poprawie czynności płuc u pacjentek z LAM. Łącznie 89 pacjentek przydzielono losowo do grupy otrzymującej sirolimus w dawce 2 mg na dobę przez 12 miesięcy (46 pacjentek) albo placebo (43 pacjentki). Po zakończeniu leczenia pacjentki obserwowano przez kolejne 12 miesięcy bez stosowania badanego leku. Pierwszorzędnym punktem końcowym była różnica w szybkości zmian natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmiany natężonej pojemności życiowej (FVC), objętości płuc, dystansu w sześciominutowym teście marszu, zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO), stężenia VEGF-D w surowicy oraz jakości życia. Wyniki badania wykazały istotnie korzystniejszą zmianę FEV₁ w grupie leczonej sirolimusem w porównaniu z grupą placebo: [zmiana FEV₁ = 1 ± 2 ml/miesiąc vs -12 ± 2 ml/miesiąc, p < 0,001]. Bezwzględna różnica między grupami w średniej zmianie FEV₁ podczas leczenia wyniosła 153 ml, co odpowiadało 11% średniej wyjściowej wartości FEV₁. Większość drugorzędowych punktów końcowych została osiągnięta. Po 12 miesiącach leczenia, w porównaniu z wartościami wyjściowymi, zaobserwowano poprawę FVC i jakości życia oraz zmniejszenie stężenia VEGF-D. Nie wykazano różnic między grupami w zakresie DLCO ani dystansu w sześciominutowym teście marszu. Po odstawieniu sirolimusu korzyści dotyczące czynności płuc zostały utracone. W grupie wcześniej otrzymującej sirolimus ponownie wystąpiło pogarszanie się czynności płuc, przebiegające w tempie zbliżonym do obserwowanego w grupie placebo. Wyniki wskazują zatem, że działanie sirolimusu ma przede wszystkim charakter stabilizujący i wymaga kontynuowania leczenia. <i>Wysięki chłonne i limfangioleiomioma</i> Wykazano również, że sirolimus może być skutecznie stosowany w leczeniu wysięków chłonnych i limfangioleiomiom występujących w przebiegu LAM. W retrospektywnym badaniu obejmującym pacjentki z LAM leczenie sirolimusem poprawiało czynność płuc i ograniczało wysięki chłonne. W opisanej serii przypadków zastosowanie sirolimusu prowadziło do ustąpienia wodobrzusza chłonnego oraz zaniku krążących komórek LAM. <i>Wpływ sirolimusu na naczyńniakomięśniakotłuszczaki</i> Skuteczność sirolimusu wykazano także w ograniczaniu rozmiarów naczyńniakomięśniakotłuszczaków. W trwającym 24 miesiące, nierandomizowanym badaniu otwartym 20 pacjentów z naczyńniakomięśniakotłuszczakami, w tym osiem osób ze sporadyczną LAM, sześć osób z LAM związaną ze stwardnieniem guzowatym oraz sześć osób wyłącznie ze stwardnieniem guzowatym, otrzymywało sirolimus przez 12 miesięcy. Następnie prowadzono 12-miesięczną obserwację bez leczenia. Po 12 miesiącach leczenia zaobserwowano zmniejszenie objętości naczyńniakomięśniakotłuszczaków o prawie 50% względem wartości wyjściowej. Po kolejnych 12 miesiącach bez leczenia objętość zmian wynosiła 86% wartości wyjściowej: [objętość zmiany po 24 miesiącach = 86% wartości wyjściowej, p = 0,005]. Wynik ten wskazywał na ponowny wzrost zmian do rozmiarów zbliżonych do wyjściowych po zaprzestaniu terapii. Po 24 miesiącach, obejmujących 12 miesięcy leczenia i 12 miesięcy obserwacji bez leczenia, utrzymujące się zmniejszenie objętości naczyńniakomięśniakotłuszczaka o co najmniej 30% stwierdzono jedynie u pięciu pacjentów. <i>Zalecane miejsce sirolimusu w terapii LAM</i> Stosowanie sirolimusu w LAM zostało zatwierdzone przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków, Europejską Agencję Leków oraz organy regulacyjne w wielu innych regionach. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi American Thoracic Society i Japanese Respiratory Society, przywołanymi przez autorów przeglądu, sirolimus jest zalecany w przypadku pogorszenia czynności układu oddechowego, definiowanego jako wyjściowa wartość FEV₁ nieprzekraczająca 70% wartości należnej albo szybkie pogarszanie się czynności płuc ze spadkiem FEV₁ przekraczającym 90 ml rocznie. Leczenie jest również zalecane w przypadku stwierdzenia wysięku chłonnego albo konieczności stosowania tlenoterapii. Sirolimus stanowi obecnie standard leczenia LAM. <i>Przypadki kliniczne opisane w dokumencie</i> U 64-letniej pacjentki ze sporadyczną LAM w chwili rozpoznania czynność układu oddechowego była prawidłowa, a FEV₁ wynosiła 97% wartości należnej. Po roku stwierdzono spadek FEV₁ o 15%, co było podstawą do rozpoczęcia terapii sirolimusem. Stan pacjentki pozostawał stabilny po ośmiu latach leczenia. W innym przypadku u 40-letniej pacjentki ze sporadyczną LAM, rozpoznaną w wieku 35 lat po pierwszym epizodzie odmy opłucnowej, leczenie sirolimusem rozpoczęło po wystąpieniu drugiego epizodu odmy. <i>Sirolimus w skojarzeniu z hydroksychlorochiną</i> Na podstawie danych przedklinicznych przeprowadzono badanie fazy I z eskalacją dawki, oceniające bezpieczeństwo i tolerancję skojarzenia sirolimusu z hydroksychlorochiną u pacjentek z LAM. Pierwsza kohorta, obejmująca trzy pacjentki, otrzymywała hydroksychlorochinę w dawce 200 mg oraz sirolimus
--	--

	w dawce 2 mg. Druga kohorta, obejmująca 10 pacjentek, otrzymywała hydroksychlorochinę w dawce 200 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z sirolimusem. Leczenie trwało 24 tygodnie, po czym prowadzono 24-tygodniową obserwację bez terapii. ❓ Leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Po 24 tygodniach zaobserwowano poprawę czynności płuc, natomiast po 48 tygodniach stwierdzono jej pogorszenie. W analizie grupy otrzymującej większą dawkę hydroksychlorochiny wartości FEV₁, FVC i DLCO pozostawały stabilne po 48 tygodniach, ale zmniejszył się dystans w sześciominutowym teście marszu. Wiarygodność tych wyników była jednak bardzo ograniczona ze względu na niewielką liczbę pacjentek i krótki okres badania. <i>Sirolimus w skojarzeniu z resweratrole</i> ❓ Na podstawie wyników badań przedklinicznych przeprowadzono otwarte badanie fazy II z eskalacją dawki, w którym 25 pacjentek z LAM leczono sirolimusem w skojarzeniu z resweratrole przez 24 tygodnie. Terapia była bezpieczna i dobrze tolerowana, jednak nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego, którym było zmniejszenie stężenia VEGF-D w surowicy o co najmniej 42%. Zaobserwowano natomiast niewielką poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia. <i>Ograniczenia terapii</i> ❓ Sirolimus pozostaje jedynym zatwierdzonym leczeniem LAM. Terapia ta bezpośrednio oddziałuje na nadmiernie aktywny szlak mTORC1 wynikający z utraty funkcji genów TSC1 lub TSC2 i w znacznym stopniu zmienia naturalny przebieg choroby. Nie prowadzi jednak do jej wyleczenia. ❓ Po przerwaniu leczenia korzyści dotyczące czynności płuc mogą zanikać, a naczyńiakomięśniakotłuszczaki mogą ponownie zwiększać swoją objętość. Sirolimus działa przede wszystkim cytostatycznie i stabilizująco, dlatego dla utrzymania odpowiedzi klinicznej zwykle konieczne jest długotrwałe leczenie.
Nowotwór z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych	
ESGO /EURACAN /GICG 2024 (Międzynarodowe)	Wytyczne dotyczące postępowania z pacjentkami z mięsakami macicy <i>Charakterystyka molekularna PEComa uzasadniająca stosowanie sirolimusu</i> ❓ Nowotwory z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych, określane jako PEComa, są rzadkimi nowotworami mezenchymalnymi, które mogą występować w wielu lokalizacjach. Około 25% wszystkich PEComa stanowią nowotwory rozwijające się w obrębie żeńskich narządów płciowych. Najczęściej dotyczą one trzonu macicy, stanowiącego około 70% lokalizacji ginekologicznych, a rzadziej szyjki macicy, pochwy, przydatków, więzadła szerokiego macicy lub sromu. ❓ PEComa mogą występować u pacjentek ze stwardnieniem guzowatym, u których obecna jest dziedziczna inaktywacja genów TSC1 lub TSC2. Częściej jednak mają charakter sporadyczny. W większości przypadków stwierdza się utratę funkcji TSC1 lub TSC2, prowadzącą do aktywacji szlaku mTOR. Mechanizm ten stanowi molekularne uzasadnienie zastosowania inhibitorów mTOR, w tym sirolimusu. <i>Podtyp związany z rearanżacją TFE3</i> ❓ W mniejszej części PEComa występują rearanżacje genu TFE3 z różnymi partnerami fuzyjnymi. Prowadzą one do aktywacji szlaku sygnałowego MET oraz wiążą się z bardziej agresywną biologią nowotworu i słabszą odpowiedzią na inhibitory mTOR. Obecność rearanżacji TFE3 może zatem mieć znaczenie przy ocenie prawdopodobieństwa odpowiedzi na sirolimus. <i>Skuteczność inhibitorów mTOR, w tym sirolimusu</i> ❓ W przypadku PEComa wykazano aktywność inhibitorów mTOR, takich jak ewerolimus, sirolimus i temsyrolimus. Raportowany odsetek odpowiedzi obiektywnych na leczenie tymi lekami wynosił do 40%. ❓ Dla porównania, odsetki odpowiedzi na konwencjonalną chemioterapię były małe, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji krótka. Wyniki te przemawiają za preferowaniem inhibitorów mTOR w systemowym leczeniu zaawansowanego PEComa. <i>Dane dotyczące nab-sirolimusu</i> ❓ W badaniu AMPECT oceniano nab-sirolimus, czyli sirolimus związany z albuminą w postaci nanocząsteczkowej. W badaniu odnotowano odsetek odpowiedzi obiektywnych wynoszący 39%, a uzyskane wyniki doprowadziły do zatwierdzenia tego leku przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków, FDA. ❓ Szczególnie dużą aktywność nab-sirolimusu stwierdzono u wcześniej nieleczonych pacjentów z mutacjami TSC2. W tej grupie odsetek odpowiedzi obiektywnych wyniósł 80%. Odpowiedzi obserwowano jednak również u pacjentów z mutacjami TSC1 oraz u pacjentów bez wykrytych mutacji TSC1 lub TSC2. Z tego względu zatwierdzenie leku przez FDA oraz zalecenia National Comprehensive Cancer Network nie są ograniczone do określonego statusu mutacji TSC1/2. ❓ Odpowiedzi na nab-sirolimus były trwałe, a toksyczność leczenia możliwa do kontrolowania. <i>Sirolimus w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym</i> ❓ Większość PEComa rozwijających się w żeńskich narządach płciowych wykazuje ekspresję receptorów estrogenowych lub progesteronowych. Opisano pojedyncze przypadki odpowiedzi na inhibitory aromatazy, a także przypadki przełamania oporności na inhibitory mTOR poprzez dołączenie leczenia antyestrogenowego.

	W jednym z doniesień dołączenie letrozolu do sirolimusu pozwoliło na przełamanie oporności na leczenie. Częściową odpowiedź uzyskano u trzech spośród sześciu kobiet z rozpoznaniem złośliwego PEComa. Obserwacje te wskazują na potrzebę przeprowadzenia dalszych badań nad zastosowaniem leczenia hormonalnego, w tym jego skojarzenia z sirolimusem, u pacjentek z PEComa. <i>Zalecenia dotyczące inhibitorów mTOR w miejscowo zaawansowanym PEComa</i> U pacjentów z miejscowo zaawansowanym PEComa można rozważyć zastosowanie inhibitora mTOR, aby uniknąć operacji wiążącej się z ryzykiem znacznej chorobowości okołoperacyjnej lub trwałych następstw. <i>Zalecenia dotyczące inhibitorów mTOR w przerzutowym PEComa</i> W przypadku PEComa w stadium przerzutowym inhibitory mTOR są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu. U wybranych pacjentów z guzami wykazującymi ekspresję receptorów estrogenowych lub progesteronowych można rozważyć dodatkowo zastosowanie blokady hormonalnej. <i>Miejsce leczenia chirurgicznego i brak wskazań do terapii uzupełniającej</i> Podstawowym sposobem leczenia zlokalizowanego PEComa żeńskich narządów płciowych jest całkowita resekcja chirurgiczna. Optymalnym postępowaniem jest usunięcie guza z uzyskaniem marginesów wolnych od nowotworu, czyli resekcja R0. Pacjentki leczone chirurgicznie w specjalistycznych ośrodkach zajmujących się mięsakami uzyskują lepsze wyniki leczenia. Brakuje danych uzasadniających stosowanie pooperacyjnej chemioterapii lub radioterapii, dlatego metody te nie są zalecane jako leczenie uzupełniające PEComa. Sirolimus i inne inhibitory mTOR wskazano przede wszystkim jako leczenie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby, a nie jako standardową terapię uzupełniającą po radykalnej operacji zlokalizowanego guza. <i>PEComa o nakładających się cechach mięsaka podścieliskowego endometrium</i> Guzy wykazujące nakładające się cechy histologiczne i immunofenotypowe mięsaka podścieliskowego endometrium oraz PEComa mogą zawierać mutacje TSC2 i odpowiadać na hamowanie szlaku mTOR oraz leczenie hormonalne. Wynik badania molekularnego może zatem nie tylko ułatwić klasyfikację tych nowotworów, lecz także wskazać potencjalną wrażliwość na sirolimus lub inny inhibitor mTOR.
Angiomatoza	
Kinoshita 2026 (Japonia)	Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w zakresie guzów naczyniowych, malformacji naczyniowych, malformacji limfatycznych i limfangiomatozy – 2022 r. Angiomatoza limfatyczna i choroba Gorhama-Stouta <i>Zalecenie dotyczące sirolimusu</i> U pacjentów z uogólnioną anomalią limfatyczną, GLA, lub chorobą Gorhama-Stouta, GSD, przebiegającymi z opornym na leczenie wysiękiem chłonnym do jamy opłucnej, wysiękiem osierdziowym albo zaburzeniami oddychania stosuje się, w zależności od potrzeb, różne skojarzenia leczenia żywieniowego, farmakoterapii, leczenia chirurgicznego, skleroterapii i radioterapii. Spośród dostępnych metod sirolimus należy do terapii, które powinny być rozważane w pierwszej kolejności. <i>Dane z badań obserwacyjnych</i> W badaniu obserwacyjnym sirolimus, przy docelowym stężeniu we krwi wynoszącym 5–15 ng/ml, zastosowano u 20 pacjentów z anomalią limfatycznymi, w tym u trzech z kaposiforną limfangiomatozą, trzech z uogólnioną anomalią limfatyczną, sześciu z chorobą Gorhama-Stouta i trzech z centralną anomalią przewodzących naczyń limfatycznych. Wykazano istotną poprawę punktowej oceny objawów oraz jakości życia. Zdarzenia niepożądane, obejmujące zapalenie żołądka, zakażenia i hiperlipidemię, wystąpiły u 16 z 20 pacjentów. U trzech pacjentów rozwinęły się zakażenia stopnia 3., obejmujące zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie tkanki łącznej i zapalenie płuc, jednak żadne z tych zdarzeń nie wymagało odstawienia sirolimusu. W dwóch kolejnych seriach przypadków częściową odpowiedź na sirolimus odnotowano odpowiednio u 33 z 41 pacjentów oraz u 15 z 18 pacjentów z anomalią limfatycznymi. W pierwszej serii zdarzenia niepożądane obejmowały hiperlipidemię i zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych u jednego pacjenta oraz limfocytopenię i zakażenie u innego pacjenta. W drugiej serii często obserwowano zahamowanie czynności szpiku kostnego, a także zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, objawy żołądkowo-jelitowe i hiperlipidemię. W opisach pojedynczych przypadków sirolimus prowadził do poprawy zaburzeń oddychania, zmniejszenia ilości płynu w jamie opłucnej oraz regresji zmian w ścianie klatki piersiowej. Zgłaszane działania niepożądane obejmowały nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i biegunkę. <i>Ocena skuteczności</i> Sirolimus był jedynym lekiem, dla którego odnaleziono stosunkowo liczne serie przypadków i badania prospektywne. W badaniach obserwacyjnych i seriach przypadków raportowano odsetek odpowiedzi wynoszący około 80%, jednak całkowita liczba pacjentów była mała, od 18 do 41, a jakość dowodów pozostawała niska. Nie odnotowano uzyskania całkowitej remisji. Działania niepożądane, w tym hiperlipidemia, zakażenia i cytoopenie, były na ogół łagodne.

	❓ Pomimo ograniczonej jakości dowodów sirolimus wykazuje wysoki odsetek odpowiedzi, jest jedynym lekiem zatwierdzonym w Japonii w leczeniu tych chorób i może stanowić obiecującą terapię pierwszego rzutu. Nadal konieczne jest jednak wyjaśnienie ryzyka ciężkich działań niepożądanych oraz długoterminowych powikłań leczenia. Wodobrzusze chłonne w przebiegu anomalii limfatycznych ❓ W prospektywnym badaniu obejmującym 13 pacjentów z uogólnioną anomalią limfatyczną i pięciu pacjentów z chorobą Gorhama-Stouta poprawę kliniczną po zastosowaniu sirolimusu odnotowano u 15 pacjentów. Wodobrzusze zmniejszyło się u pięciu z siedmiu pacjentów, u których występowało przed leczeniem. ❓ Sirolimus jest wskazywany jako potencjalnie skuteczne leczenie opornych anomalii limfatycznych. Nie ma jednak wystarczających dowodów potwierdzających jego skuteczność w leczeniu samego wodobrzusza chłonnego, dlatego konieczne są dalsze badania. Złożone malformacje naczyniowe i zespoły przerostowe związane z PIK3CA Zalecenie ❓ Farmakoterapia może być skuteczna w złożonych malformacjach naczyniowych. Szczególnie u pacjentów z wariantami genu PIK3CA można oczekiwać odpowiedzi na inhibitor mTOR, sirolimus, albo inhibitor PI3Kα, alpelisib. Siła zalecenia jest słaba, a jakość dowodów bardzo niska. Uzasadnienie i wyniki ❓ Złożone malformacje naczyniowe mogą być związane z wariantami genów wpływających na angiogenezę i limfangiogenezę, zwłaszcza w obrębie szlaków PI3K/AKT/mTOR oraz RAS/MAPK/ERK. Somatyczne mutacje aktywujące PIK3CA prowadzą do rozwoju spektrum przerostu związanego z PIK3CA, PROS, obejmującego między innymi zespół Klippela-Trénaunaya oraz zespół CLOVES. Uzasadnia to stosowanie leków ukierunkowanych na szlak PI3K/AKT/mTOR, w tym sirolimusu. ❓ W przeglądzie systematycznym obejmującym 373 pacjentów z malformacjami naczyniowymi sirolimus stosowano miejscowo u 56 pacjentów, a doustnie u 317 pacjentów. W obu grupach obserwowano poprawę objawów ogólnoustrojowych oraz zmniejszenie zmian naczyniowych. Sirolimus wykazywał skuteczność przede wszystkim w malformacjach limfatycznych, żylnych i złożonych malformacjach o wolnym przepływie. ❓ Sirolimus, alpelisib i miransertib prowadziły do poprawy objawów ogólnoustrojowych, zmniejszenia wielkości zmian i poprawy jakości życia. Większość działań niepożądanych miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i obejmowała ból głowy, zmęczenie, rumień oraz objawy żołądkowo-jelitowe. Opisano jednak także przypadki raka podstawnomórkowego skóry i chłoniaka, dlatego niezbędne są dane z długoterminowej obserwacji. Po odstawieniu leczenia możliwa jest reaktywacja choroby. Powierzchnowe malformacje limfatyczne skóry i błon śluzowych ❓ W leczeniu malformacji limfatycznych skóry lub błon śluzowych, określanych jako <i>lymphangioma circumscriptum</i>, opisywano resekcję chirurgiczną, laser CO₂, ablację prądem o częstotliwości radiowej, elektrokoagulację, skleroterapię oraz miejscowo stosowany sirolimus. Każda z tych metod może być skuteczna, ale wiąże się z ryzykiem powikłań lub nawrotu, dlatego leczenie należy dobierać do nasilenia objawów. Siła zalecenia jest słaba, a jakość dowodów bardzo niska. ❓ W czterech seriach przypadków miejscowe leczenie sirolimusem zastosowano łącznie u 37 pacjentów z powierzchownymi malformacjami limfatycznymi. Preparat sirolimusu o stężeniu 1%, stosowany dwa razy na dobę, poprawił takie objawy jak wyciek chłonki, krwawienie, świąd i ból u 10 z 11 pacjentów, bez wyraźnych działań niepożądanych. ❓ Po zastosowaniu preparatu sirolimusu o stężeniu 0,1% zmniejszenie wielkości i liczby powierzchownych zmian oraz ograniczenie wysięku wykazano u trzech z czterech pacjentów. W innej serii stosowanie preparatów o stężeniu 1–3% wiązało się z poprawą w zakresie wycieku chłonki, krwawienia, zakażeń, stwardnienia, bólu oraz efektu kosmetycznego. ❓ Miejscowe stosowanie sirolimusu w stężeniu 0,4–1% przez medianę 16,1 miesiąca prowadziło do poprawy klinicznego obrazu zmian u wszystkich 11 pacjentów. Zmniejszenie obszaru zmian stwierdzono u 36%, rozjaśnienie ich zabarwienia u 72%, a zmniejszenie objętości pęcherzyków limfatycznych u 73% pacjentów. Ponadto obserwowano ograniczenie wycieku chłonki, ustąpienie bólu, rzadsze zaostrzenia zapalne oraz ustąpienie zakażeń. ❓ We wszystkich analizowanych seriach miejscowy sirolimus poprawiał wygląd zmian i związane z nimi objawy u dużego odsetka pacjentów. Spośród 37 leczonych osób miejscowe podrażnienie skóry wystąpiło u dwóch.
	Zespół gumiastych zmian barwnikowych
Rimondi 2024	Leczenie zespołu krwawienia z przewodu pokarmowego i niebieskich pęcherzyków gumowych: przegląd systematyczny <i>Charakterystyka choroby i uzasadnienie stosowania sirolimusu</i> ❓ Zespół gumiastych zmian barwnikowych jest rzadką chorobą charakteryzującą się wieloogniskowymi malformacjami żylnymi, które obejmują głównie skórę i przewód pokarmowy, ale mogą występować w każdym narządzie. Malformacje żylnie przewodu pokarmowego mają postać miękkich guzków o zabarwieniu od niebieskiego do fioletowego i często prowadzą do przewlekłego krwawienia, niedokrwistości z niedoboru żelaza lub ostrego krwotoku.

	❓ Większość przypadków BRBNS ma charakter sporadyczny. U większości pacjentów wykryto podwójną somatyczną mutację genu TEK, kodującego receptor kinazy tyrozynowej TIE2. Mutacje TIE2 mogą powodować proliferację komórek śródbłónki i powstawanie zmian naczyniowych poprzez konstytutywną aktywację szlaku mTOR. Mechanizm ten stanowi biologiczne uzasadnienie stosowania inhibitorów mTOR, w tym sirolimusu. <i>Sirolimus jako najczęściej stosowane leczenie systemowe</i> ❓ Inhibitory mTOR, takie jak sirolimus i ewerolimus, stanowiły najczęściej stosowaną grupę leków systemowych, odpowiadając za 82,5% farmakoterapii opisanej w analizowanych publikacjach. Sirolimus zastosowano w 32 spośród 33 przypadków leczenia inhibitorem mTOR. ❓ Sukces kliniczny odnotowano u wszystkich pacjentów leczonych sirolimusem, co odpowiadało odsetkowi odpowiedzi wynoszącemu 100%. Brak poprawy klinicznej opisano natomiast u pojedynczych pacjentów otrzymujących ewerolimus, talidomid lub oktreotydy. <i>Wyniki prospektywnego badania sirolimusu</i> ❓ W jedynym dostępnym prospektywnym badaniu kohortowym dotyczącym leczenia BRBNS uczestniczyło 11 pacjentów otrzymujących sirolimus. Dawkowanie dostosowywano w taki sposób, aby utrzymać minimalne stężenie leku we krwi w zakresie 3–10 ng/ml. Leczenie spowodowało istotne zmniejszenie rozmiarów malformacji żylnych. ❓ Zmniejszenie zmian naczyniowych doprowadziło do ustąpienia krwawień z przewodu pokarmowego i niedokrwistości u 10 spośród 11 pacjentów. Pozwoliło to na zaprzestanie przetaczania krwi oraz wiązało się z poprawą jakości życia. <i>Miejsce sirolimusu w algorytmie leczenia</i> ❓ Doustne leczenie farmakologiczne, najczęściej sirolimusem, było częściej stosowane jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, u których wcześniejsza terapia nie przyniosła odpowiedzi albo doszło do nawrotu choroby. W przypadku nawrotu BRBNS publikacje opisujące zastosowanie leczenia systemowego występowały istotnie częściej niż doniesienia dotyczące ponownego leczenia endoskopowego [p = 0,01]. ❓ Leczenie farmakologiczne może być preferowane u pacjentów z nawrotowym krwawieniem spowodowanym przez liczne zmiany zlokalizowane w różnych odcinkach przewodu pokarmowego. W takiej sytuacji długoterminowa skuteczność leczenia endoskopowego lub chirurgicznego może być ograniczona, a krwawienia mogą nawracać. ❓ Ze względu na działania niepożądane oraz możliwość konieczności stosowania sirolimusu przez całe życie można rozważyć leczenie inwazyjne, czyli endoskopowe lub chirurgiczne, jako postępowanie pierwszego rzutu, a sirolimus jako leczenie drugiego rzutu. Odminnym podejściem może być zastosowanie sirolimusu już w pierwszej linii u pacjentów z bardzo licznymi malformacjami żylnymi lub wtedy, gdy istnieją obawy dotyczące inwazyjności leczenia chirurgicznego albo endoskopowego. <i>Działania niepożądane</i> ❓ Zdarzenia niepożądane raportowano częściej w grupie leczonej farmakologicznie niż w grupach poddawanych leczeniu chirurgicznemu lub endoskopowemu [zdarzenia niepożądane = 45,0% vs 7,4% vs 10,1%, p < 0,01]. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym związanym z inhibitorami mTOR było zapalenie błony śluzowej, które odpowiadało za 88,2% działań niepożądanych w grupie farmakoterapii. ❓ W prospektywnym badaniu sirolimusu obserwowano łagodne, samoograniczające się działania niepożądane: zapalenie błony śluzowej u 81,8% pacjentów, trądzik u 27,3% oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych u 18,2%. <i>Ograniczenia wiarygodności danych</i> ❓ Pomimo obiecujących wyników stosowania inhibitorów mTOR wykorzystanie tych leków jest częściowo ograniczone przez działania niepożądane. Nie przeprowadzono dotychczas prospektywnych badań wieloośrodkowych ani badań bezpośrednio porównujących dostępne metody leczenia. ❓ Dostępne dowody pochodzą przede wszystkim z opisów przypadków i niewielkich serii przypadków, dlatego należy uznać je za dowody bardzo niskiej lub niskiej jakości. Wyniki, w tym wysoki odsetek powodzenia klinicznego, należy interpretować ostrożnie ze względu na ryzyko selektywnej publikacji przypadków zakończonych powodzeniem. ❓ Endoskopia, leczenie chirurgiczne i systemowa farmakoterapia są możliwymi sposobami leczenia BRBNS, ale optymalna strategia i kolejność ich stosowania pozostają nieustalone. Leczenie systemowe było preferowane po niepowodzeniu endoskopii lub nawrocie choroby, jednak wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych.
Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	
Rotz 2024 (Międzynarodowe)	Zalecenia dotyczące badań przesiewowych i działań profilaktycznych u osób, które przeżyły przeszczep lub terapię komórkową: aktualizacja z 2023 r. Dokument zawiera międzynarodowe zalecenia dotyczące długoterminowej obserwacji pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, HCT , i innych terapiach komórkowych. Sirolimus jest w nim wymieniany jako element leczenia immunosupresyjnego po transplantacji, jednak dokument nie opisuje jego

	skuteczności w zapobieganiu odrzuceniu przeszczepu ani leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Koncentruje się na monitorowaniu potencjalnych późnych następstw terapii. <i>Ryzyko sercowo-naczyniowe</i> ❓ Ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego należy przeprowadzać z uwzględnieniem wywiadu osobniczego i rodzinnego, stylu życia, rodzaju przeszczepienia, czyli autologicznego lub allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, skumulowanej dawki antracyklin, wcześniejszej radioterapii klatki piersiowej, napromieniania całego ciała oraz przewlekłego stosowania inhibitorów kalcyneuryny, sirolimusu lub glikokortykosteroidów. Zakres dalszego nadzoru, profilaktyki i leczenia należy dostosować do indywidualnych czynników ryzyka pacjenta. <i>Monitorowanie profilu lipidowego</i> ❓ U dorosłych pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych ocenę profilu lipidowego należy rozpocząć po sześciu miesiącach od transplantacji. U osób z małym ryzykiem sercowo-naczyniowym badanie należy następnie wykonywać raz w roku. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka oraz u osób otrzymujących glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny lub sirolimus profil lipidowy należy kontrolować co 3–6 miesięcy. <i>Zaburzenia metaboliczne po przeszczepieniu</i> ❓ U biorców allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych częściej niż u biorców przeszczepienia autologicznego występują otyłość brzuszna, zaburzenia lipidowe i nieprawidłowy metabolizm glukozy. Zjawisko to może być częściowo związane ze stosowaniem glikokortykosteroidów, sirolimusu lub inhibitorów kalcyneuryny, a także z alloreaktywnością, napromienianiem czaszki lub napromienianiem całego ciała. <i>Znaczenie praktyczne zaleceń</i> Przytoczone zalecenia wskazują, że u pacjentów otrzymujących sirolimus po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych należy zwrócić szczególną uwagę na: ❓ indywidualną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego; ❓ regularne pomiary ciśnienia tętniczego, masy ciała i wskaźnika BMI; ❓ monitorowanie profilu lipidowego co 3–6 miesięcy; ❓ ocenę zaburzeń gospodarki węglowodanowej i innych składowych zespołu metabolicznego; ❓ potencjalne interakcje sirolimusu z innymi lekami immunosupresyjnymi i stosowanymi w leczeniu dyslipidemii.
--	--

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Sirolimusum w następujących wskazaniach:

- ❑ Cytopenie lub limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia) w przebiegu innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych
- ❑ Limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia) w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.08.2026 roku.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Cytopenie lub limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia) w przebiegu innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych Limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia) w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	-
Interwencja	Sirolimusum	-
Komparator	Brak ograniczeń	-
Punkty końcowe	- Skuteczność - Bezpieczeństwo	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne z i bez metaanalizy; Badania kliniczne, kliniczno-observacyjne i RWD. W przypadku nieodnalezienia ww. badań, dopuszczono możliwość włączenia publikacji niższej jakości.	-
Inne	W języku polskim lub angielskim	W języku innym niż polski i angielski

6.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje:

- ❑ Bride 2016 - Prospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne oceniające skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sirolimusu w monoterapii u dzieci i młodych dorosłych z opornymi na leczenie lub nietolerującymi standardowego leczenia autoimmunizacyjnymi cytopeniami
- ❑ McNeill 2026 - Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kohortowe oceniające skuteczności syrolimusu w szerokim spektrum autoimmunizacyjnych cytopenii u dzieci i młodzieży;
- ❑ Schwab 2018 - Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie obserwacyjne kohortowe o charakterze retrospektywnym oceniające m.in. skuteczności różnych metod leczenia, w tym syrolimusu, u pacjentów z haploinsuficją CTLA-4

6.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

6.3.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 5. Charakterystyka i wyniki badań pierwotnych

Badanie	Metodyka	Wyniki
Bride 2016 <u>Źródło finansowania</u> <i>Cures Within Reach, wcześniej Partnership for Cures Patient Impact Initiative;</i> <i>United States Immunodeficiency Network;</i> <i>grantów National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases: N01-A1-30070, R56A1091791 oraz R21A1099301;</i> <i>Foerderer-Murray Award;</i> <i>Goldman Philanthropic Partnerships;</i> <i>Rockefeller Brothers Fund;</i> <i>Barbara Brodsky Foundation</i>	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sirolimusu w monoterapii u dzieci i młodych dorosłych z opornymi na leczenie lub nietolerującymi standardowego leczenia autoimmunizacyjnymi cytopeniami. Dodatkowym celem była ocena wpływu sirolimusu na limfoproliferację oraz parametry funkcjonowania układu odpornościowego, w szczególności u pacjentów z autoimmunizacyjnym zespołem limfoproliferacyjnym (ALPS). Typ badania: Prospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne prowadzone metodą otwartej próby. W badaniu uczestniczyło 15 ośrodków klinicznych w Stanach Zjednoczonych. Sirolimus stosowano w monoterapii, bez grupy kontrolnej i bez randomizacji. Badanie zarejestrowano w bazie ClinicalTrials.gov pod numerem NCT00392951. Populacja: Do badania włączono dzieci i młodych dorosłych z autoimmunizacyjnymi cytopeniami, u których wcześniejsze standardowe leczenie było nieskuteczne lub powodowało istotną toksyczność. W analizowanej populacji znalazło się: ☐ 12 pacjentów z ALPS, w tym 6 z konstytucyjną mutacją genu <i>FAS</i>, 3 z somatyczną mutacją <i>FAS</i> oraz 3 z ALPS o nieustalonej etiologii genetycznej; ☐ 8 pacjentów z zespołem Evansa; ☐ 2 pacjentów z pospolitym zmiennym niedoborem odporności (CVID); ☐ 2 pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (SLE); ☐ 6 pacjentów z jednoliniowymi cytopeniami autoimmunizacyjnymi, obejmującymi małopłytkowość immunologiczną lub autoimmunizacyjną niedokrwistość hemolityczną. Mediana wieku w chwili rozpoznania choroby wynosiła 5 lat (zakres: 5 miesięcy do 19 lat), natomiast mediana wieku w chwili rozpoczęcia leczenia sirolimusem wynosiła 11 lat (zakres: 1,8–21 lat). Włączono 20 pacjentów płci męskiej i 10 pacjentów płci żeńskiej. Kryteria włączenia: Do badania kwalifikowano pacjentów: ☐ w wieku co najmniej 12 miesięcy i poniżej 40 lat;	Sirolimus podawano początkowo w dawce 2–2,5 mg/m² na dobę, przy maksymalnej dawce początkowej wynoszącej 4 mg na dobę. Zakładany okres leczenia wynosił 6 miesięcy, jednak pacjenci uzyskujący korzystną odpowiedź mogli kontynuować terapię w ramach długoterminowej obserwacji. W grupie pacjentów z ALPS 11 z 12 chorych uzyskało całkowitą odpowiedź hematologiczną w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Dwunasty pacjent początkowo uzyskał odpowiedź częściową, a następnie całkowitą odpowiedź po 18 miesiącach. U wszystkich pacjentów z ALPS ustąpiły również limfadenopatia i splenomegalia, a poprawę obserwowano już po 1–3 miesiącach terapii. Wszyscy pacjenci mogli odstawić kortykosteroidy, natomiast 11 z 12 chorych odstawiło pozostałe leki w okresie od tygodnia do miesiąca. U pacjentów z ALPS odsetek limfocytów T podwójnie ujemnych zmniejszył się po 3 miesiącach leczenia średnio o 58,9% (zakres: 20–87,5%); [p = 0,0039]. W długoterminowej obserwacji, trwającej od 2 do 5 lat, odnotowano dalszą redukcję tej populacji komórek, średnio o 72,5%. W grupie 12 pacjentów z wieloliniowymi cytopeniami niezwiązanymi z ALPS całkowitą odpowiedź w ciągu 12 miesięcy uzyskało 8 chorych (67%). Dotyczyło to pacjentów z zespołem Evansa, CVID oraz SLE. Dwóch kolejnych pacjentów uzyskało odpowiedź częściową, a dwóch nie odpowiedziało na leczenie. Pacjenci uzyskujący całkowitą odpowiedź mogli odstawić inne leki immunosupresyjne w ciągu 2 tygodni do miesiąca. Skuteczność leczenia była mniejsza u pacjentów z jednoliniowymi cytopeniami. Spośród 4 pacjentów z małopłytkowością immunologiczną 3 nie odpowiedziało na terapię, a 1 uzyskał odpowiedź częściową utrzymującą się przez około 6 miesięcy. Spośród 2 pacjentów z autoimmunizacyjną niedokrwistością hemolityczną jeden uzyskał odpowiedź całkowitą, a drugi odpowiedź częściową. Mediana czasu obserwacji całej populacji wynosiła 2 lata, przy zakresie od 0 do 8 lat. U pacjentów z ALPS mediana czasu stosowania sirolimusu wynosiła 3,5 roku (zakres: 1,5–8 lat), a uzyskane odpowiedzi miały charakter trwałe. Czas do uzyskania odpowiedzi całkowitej nie różnił się znacząco między pacjentami z ALPS a osobami z wieloliniowymi cytopeniami niezwiązanymi z ALPS: [mediana = 4 tygodnie (zakres: 2–60) vs 9 tygodni (zakres: 2–260), p = 0,135]. Czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi był natomiast istotnie krótszy u pacjentów z ALPS niż u pacjentów z jednoliniowymi cytopeniami niezwiązanymi z ALPS [p = 0,0065]. Sirolimus był na ogół dobrze tolerowany. Najczęstszym działaniem niepożądanym było zapalenie błony śluzowej jamy ustnej w stopniu 1.–2., stwierdzone u 10 z 30 pacjentów. Zdarzenie to występowało zwykle w pierwszych 3 miesiącach leczenia i ustępowało bez konieczności modyfikacji terapii. Inne działania niepożądane obejmowały zwiększenie stężenia triglicerydów lub cholesterolu, nadciśnienie

Badanie	Metodyka	Wyniki
	☐ z rozpoznaniem autoimmunizacyjnej cytopenii wymagającej leczenia farmakologicznego; ☐ z co najmniej jednym z następujących rozpoznań: autoimmunizacyjna neutropenia, autoimmunizacyjna małopłytkowość lub autoimmunizacyjna niedokrwistość hemolityczna; ☐ z udokumentowanym autoimmunizacyjnym charakterem cytopenii, potwierdzonym obecnością autoprzeciwciał, tj. dodatnim bezpośrednim testem antyglobulinowym albo obecnością przeciwciał przeciwko neutrofilom lub płytkom krwi, bądź udokumentowaną odpowiedzią kliniczną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne; ☐ z chorobą oporną na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i/lub immunoglobuliny dożylnie, albo z istotną toksycznością standardowej terapii. Rozpoznanie ALPS ustalano na podstawie zrewidowanych kryteriów diagnostycznych tego zespołu. Kryteria wykluczenia: W głównym tekście publikacji nie przedstawiono odrębnej, szczegółowej listy kryteriów wykluczenia. Z charakterystyki kryteriów kwalifikacji wynika, że do badania nie kwalifikowano pacjentów niespełniających kryterium wieku, niewymagających leczenia farmakologicznego, bez odpowiednio udokumentowanego autoimmunizacyjnego charakteru cytopenii lub bez neutropenii, małopłytkowości albo niedokrwistości hemolitycznej o podłożu autoimmunizacyjnym. Nie należy jednak traktować tych warunków jako formalnej listy kryteriów wykluczenia, ponieważ autorzy nie przedstawili jej bezpośrednio w publikacji. Liczba pacjentów: Do badania włączono łącznie 30 pacjentów: ☐ 12 pacjentów z ALPS; ☐ 12 pacjentów z wieloliniowymi cytopeniami autoimmunizacyjnymi niezwiązanymi z ALPS; ☐ 6 pacjentów z jednoliniowymi cytopeniami autoimmunizacyjnymi.	tętnicze, trądzik, nadwrażliwość na światło słoneczne oraz nasilenie refluku żołądkowo-przelykowego. U jednego pacjenta leczenie przerwano z powodu bólów głowy i zmian w istocie białej mózgu, które ostatecznie przypisano zapaleniu naczyń związanemu z chorobą podstawową. Wnioski: Sirolimus stosowany w monoterapii był skutecznym i stosunkowo dobrze tolerowanym leczeniem oszczędzającym kortykosteroidy u pacjentów z przewlekłymi, opornymi na leczenie wieloliniowymi cytopeniami autoimmunizacyjnymi. Największą i najbardziej trwałą skuteczność obserwowano u pacjentów z ALPS, u których terapia prowadziła zarówno do normalizacji parametrów hematologicznych, jak i ustąpienia limfadenopatii oraz splenomegalii. Wyniki wskazują, że sirolimus może być rozważany na wczesnym etapie leczenia pacjentów z ALPS wymagających przewlekłej terapii oraz u wybranych chorych z zespołem Evansa, CVID lub SLE. Skuteczność u pacjentów z jednoliniowymi cytopeniami autoimmunizacyjnymi była wyraźnie mniejsza. Interpretację wyników ograniczają brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, otwarty charakter badania, mała liczebność i niejednorodność populacji oraz zastosowanie głównie analiz opisowych.
McNeill 2026 <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano	Cel: Celem badania była ocena skuteczności syrolimusu w szerokim spektrum autoimmunizacyjnych cytopenii u dzieci i młodzieży, obejmującym cytopenie jedno-, dwu- i trójliniowe, zarówno pierwotne, jak i wtórne. Autorzy dążyli również do identyfikacji czynników pozwalających przewidzieć odpowiedź na leczenie oraz do oceny dawkowania, czasu do uzyskania odpowiedzi, możliwości zmniejszenia dawki lub odstawienia leku i profilu bezpieczeństwa terapii. Typ badania: Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kohortowe przeprowadzone w The Hospital for Sick Children w Toronto w Kanadzie. Analizą objęto pacjentów	Syrolimus podawano raz na dobę u 25 pacjentów, przy medianie dawki początkowej wynoszącej 2,0 mg/m² na dobę, albo dwa razy na dobę u 14 pacjentów, przy medianie dawki całkowitej wynoszącej 1,5 mg/m² na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Odpowiedź całkowitą definiowano jako normalizację stężenia hemoglobiny odpowiednio do wieku albo uzyskanie liczby płytek krwi wynoszącej co najmniej 100 × 10⁹/l, utrzymujące się przez co najmniej 2 miesiące podczas monoterapii syrolimusem. Odpowiedź częściowa oznaczała zwiększenie stężenia hemoglobiny o co najmniej 20 g/l względem wartości wyjściowej bez konieczności przetoczenia krwi albo uzyskanie liczby płytek wynoszącej co najmniej 50 × 10⁹/l przez minimum 2 miesiące.

Badanie	Metodyka	Wyniki
	leczonych syrolimusem od lutego 2018 r. do listopada 2024 r. Badanie nie było randomizowane, nie obejmowało grupy kontrolnej ani zaślepienia. Analizę przeprowadzono po uzyskaniu zgody instytucjonalnej komisji bioetycznej. Populacja: Do badania włączono pacjentów w wieku poniżej 18 lat z dowolną autoimmunizacyjną cytopenią leczoną syrolimusem. Cytopenie klasyfikowano jako: ❑ pierwotne lub idiopatyczne: immunologiczna małopłytkowość, autoimmunizacyjna niedokrwistość hemolityczna albo zespół Evansa niezwiązane z rozpoznaną chorobą podstawową; ❑ wtórne: związane m.in. z wrodzonymi błędami odporności, toczniem rumieniowatym układowym, autoimmunizacyjnym zespołem limfoproliferacyjnym lub fenotypem ALPS-podobnym, zespołem Kabuki albo autoimmunizacyjnym włóknieniem szpiku. Zespół Evansa definiowano jako współwystępowanie co najmniej dwóch autoimmunizacyjnych cytopenii, w dowolnej kombinacji, bez rozpoznanej choroby podstawowej. Wśród 40 włączonych pacjentów 24 osoby (60%) były płci męskiej. Mediana wieku w momencie rozpoznania cytopenii wynosiła 9 lat, przy zakresie od 8 miesięcy do 17 lat. Cytopenię jednej linii komórkowej stwierdzono u 22 pacjentów (55%), dwóch linii u 16 pacjentów (40%), a trzech linii u 2 pacjentów (5%). Pierwotną autoimmunizacyjną cytopenię rozpoznano u 24 pacjentów (60%), w tym immunologiczną małopłytkowość u 13, zespół Evansa u 10 i autoimmunizacyjną niedokrwistość hemolityczną typu ciepłego u jednego pacjenta. Cytopenie wtórne występowały u 16 pacjentów (40%): wrodzone błędy odporności u 7, tocznię rumieniowatą układową u 4, ALPS lub fenotyp ALPS-podobny u 3, zespół Kabuki u jednego oraz autoimmunizacyjne włóknienie szpiku u jednego pacjenta. Kryteria włączenia: Do badania kwalifikowano pacjentów: ❑ w wieku poniżej 18 lat; ❑ z rozpoznaniem dowolnej autoimmunizacyjnej cytopenii jednej lub wielu linii komórkowych; ❑ z cytopenią pierwotną lub wtórną wobec innej choroby; ❑ leczonych syrolimusem w The Hospital for Sick Children; ❑ u których leczenie syrolimusem rozpoczęto między lutym 2018 r. a listopadem 2024 r. Najczęstszym wskazaniem do rozpoczęcia terapii była potrzeba ograniczenia lub uniknięcia długotrwałego stosowania kortykosteroidów albo immunoglobulin dożylnych, dotycząca 29 pacjentów (72,5%). Oporność na wcześniejsze leczenie była powodem zastosowania syrolimusu u 9 pacjentów (22,5%). Oznacza to, że	Spośród 39 pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności odpowiedź na syrolimus uzyskało 31 chorych (79%), w tym odpowiedź całkowitą u 29 i częściową u 2 pacjentów. Odpowiedź uzyskali wszyscy pacjenci z zespołem Evansa [odpowiedź = 10/10 (100%)] oraz pacjent z pierwotną autoimmunizacyjną niedokrwistością hemolityczną [odpowiedź = 1/1 (100%)]. W grupie cytopenii wtórnych odpowiedź stwierdzono u 14 z 15 ocenianych pacjentów [odpowiedź = 14/15 (93,3%)]; brak odpowiedzi odnotowano u pacjenta z zespołem Kabuki. Skuteczność była wyraźnie mniejsza u pacjentów z pierwotną idiopatyczną immunologiczną małopłytkowością, wśród których odpowiedź uzyskało 6 z 13 pacjentów [odpowiedź = 6/13 (46,2%), $p = 0,010$]. Odpowiedź wystąpiła u wszystkich 18 pacjentów z cytopeniami dwu- lub trójliniowymi [odpowiedź = 18/18 (100%)]. Prawdopodobieństwo odpowiedzi było istotnie większe u pacjentów z zespołem Evansa niż u pacjentów z pierwotną idiopatyczną immunologiczną małopłytkowością [OR = 18,8 (95%CI: 2,7; 149)]. Istotnie większe prawdopodobieństwo odpowiedzi stwierdzono również w przypadku cytopenii wtórnych w porównaniu z pierwotną idiopatyczną immunologiczną małopłytkowością [OR = 13,2 (95%CI: 1,2; 121,0)]. Wiek, płeć, pokrewieństwo rodziców, oporność na leczenie pierwszej linii, mediana minimalnego stężenia syrolimusu oraz częstość dawkowania nie były czynnikami predykcyjnymi odpowiedzi [$p > 0,05$]. Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi częściowej lub całkowitej wynosiła 21 dni, przy zakresie 2–238 dni, natomiast mediana czasu do uzyskania odpowiedzi całkowitej wynosiła 37 dni, przy zakresie 4–369 dni. U wszystkich pacjentów z pierwotną idiopatyczną immunologiczną małopłytkowością, którzy odpowiedzieli na leczenie, odpowiedź wystąpiła w pierwszym miesiącu. Po upływie pierwszych 30 dni nie odnotowano nowych odpowiedzi w tej podgrupie. Natomiast wśród pacjentów z innymi rozpoznaniem 40% odpowiedzi wystąpiło po 30. dniu terapii. U 8 pacjentów bez odpowiedzi syrolimus odstawiono po medianie 61 dni, przy zakresie 38–244 dni. Spośród 31 pacjentów odpowiadających na leczenie 29 osób (94%) uzyskało co najmniej odpowiedź częściową podczas stosowania początkowej dawki syrolimusu. U 11 z 31 pacjentów (35%) odpowiedź częściową uzyskano pomimo minimalnego stężenia syrolimusu poniżej zwykle przyjmowanego zakresu docelowego 5–15 µg/l. Wśród pacjentów poddawanych dalszemu monitorowaniu stężenia leku 88% miało okresowo stężenia subterapeutyczne, zachowując odpowiedź kliniczną. Dawkę syrolimusu zmniejszono u 27 pacjentów, z których 25 [utrzymanie odpowiedzi = 25/27 (93%)] zachowało odpowiedź przy niższej dawce. Mediana dawki końcowej stanowiła 50% dawki początkowej. U 9 pacjentów podjęto próbę odstawienia syrolimusu po utrzymującej się odpowiedzi całkowitej: 5 pozostało w remisji, natomiast u 4 wystąpił nawrót. Wszyscy pacjenci z nawrotem ponownie uzyskali odpowiedź całkowitą po wznowieniu syrolimusu. Co najmniej jedno działanie niepożądane zgłoszono u 26 pacjentów (65%). Najczęściej występowały owrzodzenia jamy ustnej u 45%, trądzik u 15%, wysypka u 12,5% i zmęczenie u 12,5% pacjentów. U 11 pacjentów zmniejszono dawkę, zazwyczaj o 0,5 mg, w celu ograniczenia działań niepożądanych. U 5 z nich

Badanie	Metodyka	Wyniki
	populacji nie ograniczono wyłącznie do pacjentów opornych na leczenie pierwszej linii. Kryteria wykluczenia: Autorzy nie przedstawili odrębnej, formalnej listy kryteriów wykluczenia. Z zakresu badania wynika, że nie obejmowało ono osób dorosłych, pacjentów bez rozpoznanej autoimmunizacyjnej cytopenii ani dzieci, które nie otrzymywały syrolimusu w badanym ośrodku i okresie. Warunków tych nie należy jednak traktować jako formalnie zdefiniowanych kryteriów wykluczenia. Jeden pacjent przerwał stosowanie syrolimusu po trzech dawkach z powodu działań niepożądanych. Pacjent pozostał uwzględniony w ogólnej charakterystyce kohorty i analizie bezpieczeństwa, ale został wyłączony z analizy odpowiedzi na leczenie. Liczba pacjentów: Do badania włączono 40 pacjentów. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji 39 pacjentów, ponieważ jedna osoba przerwała leczenie po podaniu trzech dawek syrolimusu. Analiza bezpieczeństwa i charakterystyka wyjściowa odnosiły się do całej kohorty obejmującej 40 pacjentów.	dolegliwości ustąpiły całkowicie przy jednoczesnym utrzymaniu odpowiedzi całkowitej. Sześciu pacjentów zdecydowało o przerwaniu leczenia z powodu działań niepożądanych, przy czym 5 z nich wcześniej uzyskało odpowiedź całkowitą lub częściową. Nie odnotowano ciężkich zakażeń poza niepowikłanymi zakażeniami górnych dróg oddechowych. Spośród 27 pacjentów poddanych kontroli stężenia cholesterolu nieprawidłowy wynik co najmniej jednego oznaczenia stwierdzono u 15 osób (55%). Żaden pacjent nie wymagał leczenia hipolipemizującego ani modyfikacji syrolimusu z tego powodu. U jednego Wnioski Syrolimus wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu dzieci i młodzieży z zespołem Evansa, wtórnymi cytopeniami autoimmunologicznymi oraz cytopeniami wieloliniowymi. Odpowiedź na leczenie (CR lub PR) uzyskano u 79% pacjentów ogółem, przy czym skuteczność wyniosła 100% u chorych z zespołem Evansa oraz 93,3% u pacjentów z wtórnymi cytopeniami autoimmunologicznymi. Skuteczność była wyraźnie niższa w przypadku pierwotnej idiopatycznej małopłytkowości immunologicznej (ITP), gdzie odpowiedź uzyskano u 46,2% pacjentów. Autorzy podkreślają, że syrolimus jest leczeniem dobrze tolerowanym, większość pacjentów może utrzymać odpowiedź kliniczną po redukcji dawki, a rutynowe monitorowanie stężeń leku może nie być konieczne po uzyskaniu stabilnej odpowiedzi klinicznej. Badanie dostarcza praktycznych danych przemawiających za stosowaniem syrolimusu u dzieci z autoimmunologicznymi cytopeniami, szczególnie w przypadkach związanych z szerszą dysregulacją immunologiczną.
Schwab 2018 <u>Źródło finansowania:</u> German Ministry of Education and Research (BMBF; granty #01E01303 oraz #01ZX1306F), German Center for Infection Research (DZIF), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; SFB1160, IMPATH, P07), Bristol-Myers Squibb (BMS_OT125-252), National Institutes of Health	🔍 Cel: Ocena penetracji klinicznej, spektrum objawów, przebiegu choroby oraz skuteczności różnych metod leczenia, w tym syrolimusu, u pacjentów z haploinsuficją CTLA-4. Badanie miało również określić potencjalne korzyści terapii celowanych u chorych z ciężką dysregulacją immunologiczną. 🔍 Typ badania: Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie obserwacyjne kohortowe o charakterze retrospektywnym. Oceniano dane kliniczne, immunologiczne, genetyczne oraz wyniki leczenia pacjentów z mutacjami genu CTLA4. 🔍 Populacja: Nosiciele heterozygotycznych mutacji genu CTLA4 z objawami dysregulacji immunologicznej, obejmującymi m.in.: 🔍 limfoproliferację nienowotworową, 🔍 cytopenie autoimmunologiczne, 🔍 enteropatię, 🔍 zakażenia nawracające, 🔍 hipogammaglobulinemię, 🔍 objawy neurologiczne i narządowe.	W grupie 13 pacjentów leczonych syrolimusem: 🔍 korzystną odpowiedź kliniczną uzyskano u 8 pacjentów; 🔍 obserwowano regresję limfadenopatii i splenomegalii; 🔍 uzyskano ustąpienie zależnej od transfuzji aplazji czystoczerwonokrwinkowej (PRCA) u jednego chorego; 🔍 odnotowano zmniejszenie zużycia immunoglobulin oraz poprawę kontroli zakażenia CMV; 🔍 poprawę enteropatii obserwowano po zastosowaniu syrolimusu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; 🔍 u części pacjentów leczenie przerwano z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych (m.in. nadciśnienia, progresji limfopenii, ciężkich zakażeń). Wnioski: Syrolimus może stanowić skuteczną terapię ukierunkowaną u pacjentów z haploinsuficją CTLA-4, szczególnie w leczeniu limfoproliferacji, cytopenii autoimmunologicznych i enteropatii. Odpowiedź kliniczną uzyskano u większości leczonych pacjentów, jednak konieczne są dalsze badania pozwalające określić długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

Badanie	Metodyka	Wyniki
	❑ Kryteria włączenia: ❑ potwierdzona heterozygotyczna mutacja genu CTLA4, ❑ dostępność danych klinicznych, genetycznych i terapeutycznych, ❑ zgoda pacjenta lub opiekuna prawnego na udział w analizie. ❑ Kryteria wykluczenia: Nie przedstawiono formalnych kryteriów wykluczenia. Do analizy włączano wszystkich dostępnych nosicieli mutacji CTLA4, zarówno objawowych, jak i bezobjawowych. ❑ Liczba pacjentów: ❑ 133 nosicieli mutacji CTLA4 z 54 niespokrewnionych rodzin. ❑ 90 pacjentów uznano za objawowych (67,6% penetracji klinicznej). ❑ Syrolimus zastosowano u 13 pacjentów.	

7. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.) oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, pismem z dnia 06.05.2026 r. znak PLR2.4504.64.2026.ZL (data wpływu do AOTMiT: 06.05.2026 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

- ☐ Sirolimusum;

dostępnych w kategorii aptecznej, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- ☐ stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
- ☐ stwardnienie guzowe; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epitelioidnych komórek przynaczyniowych;
- ☐ cytopenie **lub limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia)** w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego **oraz innych wrodzonych dysregulacjach immunologicznych, (np. haploinsuficjencji CTLA4) w sytuacji:** - oporności na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach **lub w ciężkich przypadkach – w pierwszej linii leczenia wspólnie ze sterydami lub jako jedyny celowany lek modyfikujący przebieg choroby;**
- ☐ zespół gumiatych zmian barwnikowych;
- ☐ angiomatoza;
- ☐ Zespół Klippela-Trénaunaya;

Należy zwrócić uwagę, iż większość z ocenianych wskazań była wcześniej przedmiotem oceny Agencji i aktualnie wciąż obowiązują pozytywne decyzje o ich finansowaniu off label:

- ☐ stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek – Opinia RP na 13/2025 z dnia 13.01.2025, data obowiązywania decyzji 13.01.2028;
- ☐ stwardnienie guzowe; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epitelioidnych komórek przynaczyniowych - Opinia RP na 26/2025 z dnia 10.02.2025, data obowiązywania decyzji 10.02.2028;
- ☐ cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach - Opinia RP na 136/2025 z dnia 04.08.2025, data obowiązywania decyzji 04.08.2028;
- ☐ zespół gumiatych zmian barwnikowych - Opinia RP na 35/2025 z dnia 16.03.2026, data obowiązywania decyzji 16.03.2029;
- ☐ angiomatoza - Opinia RP na 9/2026 z dnia 26.01.2026, data obowiązywania decyzji 26.01.2029;
- ☐ Zespół Klippela-Trénaunaya - Opinia RP na 41/2025 z dnia 10.03.2025, data obowiązywania decyzji 10.03.2028.

W ramach przedmiotowego zlecenia nastąpiło rozszerzenie jednego z wyżej wymienionych wskazań:

- ☐ cytopenie **lub limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia)** w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego **oraz innych wrodzonych dysregulacjach immunologicznych, np. haploinsuficjencji CTLA4) w sytuacji:** - oporności na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach **lub w ciężkich przypadkach – w pierwszej linii leczenia wspólnie ze sterydami lub jako jedyny celowany lek modyfikujący przebieg choroby;**

Problem zdrowotny

Cytopenie w przebiegu ALPS i innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych

Cytopenie oznaczają niedobór jednej lub kilku populacji komórek krwi i mogą obejmować autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną, małopłytkowość immunologiczną oraz neutropenię. W autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) wynikają one z zaburzenia apoptozy limfocytów, najczęściej związanego z nieprawidłowościami szlaku FAS/FASL, oraz z autoimmunizacji lub sekwestracji krwinek w powiększonej śledzionie. Chorobie często towarzyszą przewlekła limfadenopatia, splenomegalia i hepatomegalia, a u części pacjentów występuje zwiększone ryzyko chłoniaka.

Limfoproliferacja nienowotworowa

Limfoproliferacja nienowotworowa jest nadmiernym, ale niezłośliwym rozrostem lub nagromadzeniem komórek układu limfatycznego, manifestującym się przede wszystkim limfadenopatią, splenomegalią, hepatomegalią lub naciekami limfocytarnymi w narządach. Może mieć charakter reaktywny albo wynikać z wrodzonych zaburzeń regulacji odporności, takich jak ALPS, niedobór CTLA-4, LRBA lub APDS. Przebieg może być przewlekły i nawrotowy, z ryzykiem cytopenii, zakażeń, uszkodzenia narządów oraz rozwoju klonalnej proliferacji lub chłoniaka, dlatego konieczna jest długoterminowa obserwacja.

Stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Przeszczepienie polega na przeniesieniu narządu, tkanki lub komórek od dawcy do biorcy albo pomiędzy różnymi obszarami organizmu tego samego pacjenta. W przypadku transplantacji allogenicznych zasadniczym problemem klinicznym jest immunologiczne odrzucenie przeszczepu, wymagające stosowania długotrwałego leczenia immunosupresyjnego. Po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych może ponadto rozwinąć się ostra lub przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, której ciężkie postaci istotnie pogarszają rokowanie.

Stwardnienie guzowe

Stwardnienie guzowe jest rzadką, dziedziczną autosomalnie dominującą chorobą wielonarządową, wywołaną patogennymi wariantami genów TSC1 lub TSC2 i nadmierną aktywacją szlaku mTORC1. Prowadzi do powstawania zmian rozwojowych i łagodnych guzów, zwłaszcza w mózgu, skórze, nerkach, sercu, płucach i siatkówce. Obraz kliniczny jest bardzo zróżnicowany i może obejmować padaczkę, zaburzenia neurorozwojowe, zmiany skórne, naczyniakiomięśniakotłuszczaki nerek, gwiaździaki podwyściółkowe olbrzymiokomórkowe oraz limfangioleiomiomatozę.

Limfangioleiomiomatoza

Limfangioleiomiomatoza (LAM) jest rzadką, postępującą chorobą rozrostową występującą niemal wyłącznie u kobiet, w postaci sporadycznej lub związanej ze stwardnieniem guzowatym. Nadmierna aktywacja szlaku mTOR prowadzi do proliferacji komórek LAM, powstawania licznych torbieli płucnych oraz niszczenia miększego płuc. Choroba objawia się przede wszystkim narastającą dusznością wysiłkową, kaszlem i nawracającymi odmami opłucnowymi, a także wysiękami chłonnymi i naczyniakiomięśniakotłuszczakami nerek; w zaawansowanych przypadkach może prowadzić do przewlekłej niewydolności oddechowej.

Nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych

PEComa jest ultrarazdkim nowotworem mezenchymalnym zbudowanym z komórek wykazujących jednocześnie różnicowanie melanocytarne i mięśniowe. Guzy te mogą rozwijać się w różnych lokalizacjach, szczególnie w macicy, przestrzeni zaotrzewnowej, jamie brzusznej, nerkach, wątrobie i tkankach miękkich. Ich przebieg może być łagodny, niepewny lub złośliwy; niekorzystne cechy obejmują duży rozmiar, naciekający wzrost, martwicę, atypię, wysoką aktywność mitotyczną i inwazję naczyń. W wielu przypadkach stwierdza się utratę funkcji genów **TSC1/TSC2** i aktywację szlaku mTOR.

Angiomatoza

Angiomatoza jest rzadką malformacją naczyniową charakteryzującą się rozległym rozrostem nieprawidłowych naczyń krwionośnych, często z towarzyszącą tkanką tłuszczową. Zmiany są wrodzone, nie ulegają samoistnej inwolucji i mogą stopniowo powiększać obszar zajętych tkanek. Objawy zależą od lokalizacji i rozległości malformacji oraz mogą obejmować przewlekły ból, deformacje, nawracające zakażenia, koagulopatię i zaburzenia funkcji narządów, prowadząc do znacznego pogorszenia jakości życia.

Zespół Klippela-Trénaunaya

Zespół Klippela-Trénaunaya jest rzadkim, wrodzonym zespołem malformacji naczyniowych, którego typowy obraz obejmuje malformacje kapilarne, żyłne i limfatyczne oraz przerost kości i tkanek miękkich, najczęściej jednej kończyny dolnej. Choroba jest związana z somatycznymi wariantami aktywującymi genu **PIK3CA**, prowadzącymi do nadmiernej aktywacji szlaku PI3K/AKT/mTOR. Rokowanie zależy od rozległości zmian i występowania

powikłań, zwłaszcza przewlekłej niewydolności żyłnej, krwawień oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zatorowości płucnej.

Zespół gumiastych zmian barwnikowych

Zespół gumiastych zmian barwnikowych, określany również jako zespół Beana lub BRBNS, jest rzadką malformacją żylną przebiegającą z mnogimi sinoniebieskimi zmianami w skórze oraz narządach wewnętrznych, szczególnie w przewodzie pokarmowym. Zmiany zwykle pojawiają się we wczesnym dzieciństwie, zwiększają swoją liczbę i rozmiary wraz z wiekiem oraz nie ustępują samoistnie. Najważniejszym powikłaniem jest przewlekłe lub ostre krwawienie z przewodu pokarmowego, prowadzące do niedokrwistości, a rzadziej do niedrożności lub wgłobienia jelita; zajęcie ośrodkowego układu nerwowego może powodować objawy neurologiczne.

Analiza skuteczności

Syrolimus wydaje się najbardziej skuteczny u pacjentów z **ALPS, zespołem Evansa oraz wtórnymi i wieloliniowymi cytopeniami autoimmunologicznymi**. Może zapewniać szybką i trwałą odpowiedź hematologiczną, ograniczać limfadenopatię i splenomegalię oraz umożliwiać redukcję lub odstawienie kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych. W haploinsuficjencji CTLA-4 syrolimus może przynosić korzyści w zakresie limfoproliferacji, cytopenii i zajęcia narządowego, jednak odpowiedź nie występuje u wszystkich pacjentów. Skuteczność jest natomiast wyraźnie mniejsza w przypadku izolowanej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Wiarygodność wniosków ograniczają małe liczebności populacji, brak randomizacji i grup kontrolnych, retrospektywny charakter dwóch badań oraz znaczna heterogeniczność kliniczna pacjentów. Wyniki stanowią jednak spójne przesłanki wskazujące na szczególną przydatność syrolimusu w cytopeniach współistniejących z szerszym fenotypem dysregulacji immunologicznej i nienowotworowej limfoproliferacji

Rekomendacje kliniczne

Cytopenie lub limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia) w przebiegu innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych

Wytyczne dotyczące wrodzonych błędów odporności wskazują, że bezobjawowa i niepowodująca dysfunkcji narządowych limfoproliferacja nie wymaga leczenia. W przypadku objawowych cytopenii autoimmunizacyjnych leczeniem pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy, natomiast w przypadkach opornych lub wymagających długotrwałej steroidoterapii zaleca się rozważenie leczenia immunosupresyjnego. Dane dotyczące niedoboru CTLA-4 wskazują, że sirolimus może być skuteczny u części chorych z objawową limfadenopatią, splenomegalią lub naciekami limfocytarnymi narządów, jednak dostępne dowody pochodzą głównie z małych serii przypadków. Wytyczne podkreślają konieczność indywidualizacji leczenia z uwzględnieniem ryzyka zakażeń charakterystycznych dla danego defektu immunologicznego.

Cytopenie lub limfoproliferacja nienowotworowa (splenomegalia, limfadenopatia) w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)

W aktualnych rekomendacjach sirolimus jest uznawany za jedno z podstawowych długoterminowych leków oszczędzających kortykosteroidy u chorych na ALPS. Terapia prowadzi do zmniejszenia limfadenopatii i splenomegalii oraz poprawy parametrów immunologicznych, wykazując większą skuteczność w kontroli limfoproliferacji niż mykofenolan mofetylu. Eksperci podkreślają konieczność unikania splenektomii i rytuksymabu ze względu na ryzyko ciężkich powikłań, a sirolimus jest rekomendowany jako preferowana opcja leczenia przewlekłego. Leczenie wymaga monitorowania stężeń leku i działań niepożądanych.

Limfangioleiomiomatoza (LAM)

Sirolimus stanowi obecnie standard leczenia limfangioleiomiomatozy. Rekomendacje wskazują jego stosowanie u pacjentek z pogarszającą się czynnością płuc, istotnym upośledzeniem parametrów oddechowych, wysiękami chłonnymi lub koniecznością tlenoterapii. W badaniach klinicznych wykazano, że sirolimus stabilizuje czynność płuc, zmniejsza stężenie VEGF-D oraz ogranicza objętość zmian limfatycznych i naczyniakomięśniakotłuszczków. Korzyści utrzymują się wyłącznie podczas kontynuacji leczenia, dlatego terapia ma charakter długotrwały i przewlekły.

Nowotwór z epithelioidnych komórek przynacyniowych (PEComa)

Wytyczne międzynarodowe wskazują inhibitory mTOR, w tym sirolimus, jako preferowaną terapię systemową w zaawansowanym lub przerzutowym PEComa. Uzasadnienie stosowania wynika z częstych zaburzeń genów TSC1/TSC2 skutkujących aktywacją szlaku mTOR. W badaniach odnotowano istotną aktywność przeciwnowotworową inhibitorów mTOR, a w przypadku nab-sirolimusu odsetek odpowiedzi dochodził do około 40%. W chorobie miejscowo zaawansowanej inhibitory mTOR mogą być stosowane również przed leczeniem operacyjnym w celu uniknięcia rozległych zabiegów chirurgicznych.

Angiomatoza

W wytycznych dotyczących anomalii limfatycznych i malformacji naczyniowych sirolimus jest wymieniany jako jedna z najważniejszych opcji terapeutycznych, szczególnie u pacjentów z rozległymi, objawowymi lub opornymi na leczenie zmianami. Dostępne badania obserwacyjne wskazują na wysokie odsetki odpowiedzi klinicznej, poprawę jakości życia oraz redukcję objawów związanych z wysiękami chłonnymi i zmianami naczyniowymi. Jakość dowodów pozostaje ograniczona, jednak sirolimus jest uznawany za obiecującą terapię pierwszego rzutu w ciężkich postaciach choroby.

Zespół gumiastych zmian barwnikowych (BRBNS)

Dostępne dane sugerują wysoką skuteczność sirolimusu w leczeniu pacjentów z BRBNS, szczególnie w przypadku przewlekłych krwawień z przewodu pokarmowego i niedokrwistości spowodowanych mnogimi malformacjami żylnymi. W przeglądzie systematycznym oraz badaniach prospektywnych leczenie prowadziło do zmniejszenia rozmiarów zmian naczyniowych, ograniczenia krwawień oraz poprawy jakości życia. Sirolimus jest najczęściej wykorzystywany jako leczenie drugiej linii po niepowodzeniu metod endoskopowych lub chirurgicznych, choć u pacjentów z licznymi zmianami może być rozważany również wcześniej.

Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Aktualne rekomendacje dotyczące pacjentów po transplantacji wskazują sirolimus jako jeden ze składników schematów immunosupresyjnych stosowanych po przeszczepieniu narządów, tkanek lub komórek. Najnowsze wytyczne skupiają się głównie na monitorowaniu bezpieczeństwa długotrwałej terapii immunosupresyjnej. U pacjentów otrzymujących sirolimus zaleca się regularną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, kontrolę profilu lipidowego, masy ciała oraz zaburzeń metabolicznych. Dokument nie przedstawia nowych danych dotyczących skuteczności sirolimusu, potwierdza jednak jego ugruntowaną rolę w leczeniu immunosupresyjnym po transplantacji.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Bride 2016	Bride K.L., Vincent T., Whitley K.S., Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial, Blood. 2016;127(1):17-28
McNeill 2026	McNeill M., Sirolimus is effective for paediatric Evans syndrome and secondary autoimmune cytopenias: A retrospective cohort study, Br J Haematol. 2026;00:1–4.
Schwab 2018	Bodo Grimbacher, Charlotte Schwab, Annemarie Gabrysch, Phenotype, penetrance, and treatment of 133 CTLA-4-insufficient subjects, J Allergy Clin Immunol. 2018 December ; 142(6): 1932–1946. doi:10.1016/j.jaci.2018.02.055.
Rekomendacje kliniczne	
Egg 2022	Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Vol. 149, No. 2, February 2022, pp. 736–746.
Elia 2025	Novel treatment strategies for lymphangioleiomyomatosis: a narrative review, European Respiratory Review, Vol. 34, 2025, article 250019.
ESGO/EURACAN/GCIG 2024	ESGO/EURACAN/GCIG guidelines for the management of patients with uterine sarcomas, International Journal of Gynecological Cancer, Vol. 34, 2024, pp. 1499–1521.
Kinoshita 2026	Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Tumors, Vascular Malformations, Lymphatic Malformations, and Lymphangiomatosis 2022, Journal of Plastic and Reconstructive Surgery, Vol. 5, Supplement, 2026, pp. S1–S96.
Orange 2026	2025 Inborn errors of immunity practice parameter: Guidance from the Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the Clinical Immunology Society, Annals of Allergy, Asthma & Immunology, Vol. 136, No. 4, April 2026, pp. 426–493.e1.
Rao 2024	Beyond FAScinating: advances in diagnosis and management of autoimmune lymphoproliferative syndrome and activated PI3 kinase delta syndrome, Hematology 2024, ASH Education Program, 2024, pp. 126–135.
Rimondi 2024	Treatment options for gastrointestinal bleeding blue rubber bleb nevus syndrome: Systematic review, Digestive Endoscopy, Vol. 36, No. 2, 2024, pp. 162–171.

9. Załączniki

9.1. Refundowane produkty sirolimusum

Tabela 6. Refundowane produkty Abemacyklibu

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Sirolimusum	Rapamune, tabl. draż., 1 mg	30 szt.	05909990985210	451,50	478,59	497,09	ryczałt	10,91
	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml	05909990893645	903,01	957,19	994,18	ryczałt	3,20

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipiec 2026 r.