

БЕЛОДРОБНА ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗА: СЪВРЕМЕННИ ВИЖДЕНИЯ И СПОДЕЛЯНЕ НА КЛИНИЧЕН ОПИТ ЧАСТ I: СЪВРЕМЕННИ ВИЖДЕНИЯ

обзори

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

С. Денчева¹, В. Христова¹, Н. Стоева¹, Ц. Минчев², Г. Кирова³, П. Дакова⁴

Пулмологично отделение, Втора вътрешна клиника, МБАЛ „Токуда Болница София“ АД¹

Отделение по Гръдна хирургия, МБАЛ „Токуда Болница София“ АД²

Отделение по Образна диагностика, МБАЛ „Токуда Болница София“ АД³

Отделение по Клинична патология, МБАЛ „Токуда Болница София“ АД⁴

Резюме

Лимфангиолейомиоматозата (ЛАМ) е рядко заболяване на белия дроб, което може да бъде наречено още полисистемно, поради честото засягане на бъбреци, ЦНС, лимфна система. ЛАМ е генетично детерминирана и се дължи на мутации в гените на туберозната склероза – TSC1 и TSC2. Характеризира се с абнормна пролиферация на гладкомускулно-подобни клетки (ЛАМ клетки) в бронхиоли, лимфни съдове и вени. Заболяването се развива спорадично (С-ЛАМ), или като част от симптоматиката на т.н. Туберозен склерозен комплекс (ТС-ЛАМ). Клинично се извява с кистична деструкция на белия дроб, рецидивиращи спонтанни пневмоторакси, прогресираща дихателна недостатъчност и наличие на коремни туморни формации (ангиомиолиполи, лимфангиолейомиоми и др.). Представяме наблюдение върху клиничната картина, еволюцията и лечението на 5 жени със спорадична ЛАМ.

Ключови думи: лимфангиолейомиоматоза, генни мутации, белодробни кисти

PULMONARY LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS: OVERVIEW AND SHARING OF CLINICAL EXPERIENCE

PART I: OVERVIEW

reviews

PULMONARY
LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS:
OVERVIEW AND SHARING OF
CLINICAL EXPERIENCE
PART I: OVERVIEW

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4

S. Dencheva¹, V. Hristova¹, N. Stoeva¹, T. Minchev², G. Kirova³, P. Dakova⁴

Department of Pulmonology, Second Clinic of Internal Diseases, MHAT "Tokuda Hospital Sofia"¹

Department of Thoracic surgery, MHAT "Tokuda Hospital Sofia"²

Department of Medical imaging, MHAT "Tokuda Hospital Sofia"³

Department of Clinical pathology, MHAT "Tokuda Hospital Sofia"⁴

Abstract

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare lung disease, which can also be called multisystem because of the frequent involvement of the kidneys, central nervous system and lymphatic system. LAM is a genetically determined disease caused by mutations in the genes of tuberous sclerosis – TSC1 and TSC2. It is characterized by abnormal proliferation of smooth muscle-like cells (LAM cells) in the bronchioles, lymph vessels and veins. The disease can develop sporadically (C-LAM) or as part of the symptom complex of Tuberous sclerosis complex (TSC- LAM). It manifests clinically with cystic lung destruction, recurrent spontaneous pneumothoraxes, progressive respiratory failure, and presence of abdominal tumor formations (angiomyolipoma, lymphangioleiomyoma etc.). We present observations of the clinical expression, evolution and treatment of five women with sporadic LAM.

Key words: Lymphangioleiomyomatosis, Tuberous sclerosis, Lung cysts, Pneumothorax

обзори

БЕЛОДРОБНА ЛИМФАНГИО-
ЛЕЙОМИОМАТОЗА: СЪВРЕМЕНИ
ВИЖДЕНИЯ И СПОДЕЛЯНЕ
НА КЛИНИЧЕН ОПИТ
ЧАСТ I: СЪВРЕМЕНИ ВИЖДЕНИЯ

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

Въведение

Лимфангиолейомиоматозата (ЛАМ) и туберозната склероза (ТС) се причиняват от генетични мутации в някои от гените на туберозната склероза, разположени в локуси, наречени TSC1 и TSC2 (8). Туберозната склероза е аутозомно-доминантно унаследимо заболяване и всички клетки на болния организъм са носители на мутацията, докато при спорадичната форма, мутацията възниква случайно, в ранното вътреутробно развитие. За спорадичната ЛАМ е характерна т.н. мозаичност (наличие на генетично нормални клетки и такива, носители на мутация) (4). Не е установено защо заболяването поражда само женския пол. В норма TSC1 и TSC2 гените имат контролиращо- супресивен ефект върху т.нар. mTOR ензимната каскада (mTOR pathway) (5). Този ензимен комплекс е отговорен за основни клетъчни функции – растеж, делене и преживяемост. Мутация, в която да е от гените на туберозната склероза, води до постоянна активация на mTOR веригата и до безконтролен растеж на незрели гладкомускулни и периваскуларни епителни клетки – т.нар. ЛАМ клетки. ЛАМ клетките експресират два лимфангиогенни растежни фактора: съдов ендотелен растежен фактор C (VEGF-C) и съдов ендотелен фактор D (VEGF-D). Пролиферацията на ЛАМ клетките в лимфните пътища води до тяхната обструкция и формиране на лимфангиолейомиоми, хилоторакс и хилозен асцит, във венулите – хемосидероза и последващо хемоптоие. Най-съществен клиничен ефект има пролиферацията в бронхиолите с резултат air trapping, образуване на емфизематозни були, пневмоторакси. За деструкцията на белодробния паренхим и образуването на кисти вероятно има значение и дисбаланса на протеази/антипротеази (еластаза/алфа1 – антитрипсин, металопротеази (MMPs)/тъканни инхибитори на металопротеаза (TIMPs).

Честотата на спорадичната ЛАМ е приблизително 3-5/1 000 000 души или ~ 30-50 000 в

Introduction

Lymphangiomyomatosis (LAM) and tuberous sclerosis (TS) are caused by genetic mutations in some of the genes of the tuberous sclerosis located in loci, known as TSC1 and TSC2. Tuberous sclerosis is an autosomal dominant heritable disease in which all cells of the diseased organism carry the mutation, while sporadic mutation occurs randomly during early fetal development. Sporadic LAM is characterized by so called mosaicity (presence of genetically normal cells and such that carry mutations) (4). Why the disease affects only females has not been established yet. In their normal expression TSC1 and TSC2 genes have controlling-suppressive effect on the enzyme complex called mTOR pathway (5). This enzyme complex is responsible for basic cellular functions – growth, division and survival. Mutation in any of the genes of tuberous sclerosis results in a sustained activation of the mTOR pathway and uncontrolled growth of immature smooth muscle and perivascular epithelial cells called LAM cells. LAM cells express two lymphangiogenic growth factors: vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) and vascular endothelial growth factor D (VEGF-D). Proliferation of LAM cells in the lymphatics leads to their obstruction and formation of lymphangiomyomas, chylothoraxes and chylous ascites, in venules causes hemosiderosis and hemoptysis, but the proliferation of LAM cells in the bronchioles has the most significant clinical effect, resulting in air trapping, formation of bullae and pneumothoraxes. The imbalance of proteases/antiproteases (elastase/alpha 1 - antitrypsin, metalloproteinases (MMPs)/tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMPs) perhaps also plays a role for the destruction of the lung parenchyma and the formation of cysts.

The incidence of sporadic LAM is approximately 3-5/1 000 000 people, or ~ 30-50000 worldwide.

Фиг. 1. Множествени кисти в двата бели дроба.*

Fig.1. Multiple cysts in both lungs.*



световен мащаб. Честотата на ЛАМ, свързана с туберозна склероза е 5 до 10 пъти по-голяма от тази на спорадичната, като се наблюдава при около 30-40 % от болните с ТС (6). В България няма регистър за пациентите с ЛАМ. Обект на нашето представяне е спорадичната лимфангиолейомиоматоза.

Клиника: Заболяването засяга жени в детеродна възраст, като средна възраст на засегнатите е ~ 35 години. Описани са единични случаи на постменопаузално засегнати жени, които са на естрогенова терапия (9). ЛАМ се характеризира основно с формиране на кисти в белия дроб, най-често множествени и водещи до прогресивно увреждане на паренхимата (фиг. 1). Част от тези кисти формират субплеврални були, които спонтанно или посттравматично могат да руптурират и доведат до пневмоторакс. Обикновено болните с ЛАМ са асимптомни до появата на първи спонтанен пневмоторакс, който предшества с около 3 до 5 години поставянето на диагнозата. Заболяването се изяснява с прогресираща диспнея, спирометрични характеристики на бронхиална обструкция и имитира клиничното протичане на астма или ХОББ.

Белодробната изява в голям процент от болните се асоциира с извънбелодробни находки: при около 50-80 % от случаите се съчетава с ангиомиолиполи на бъбреците, менингиоми в ЦНС и др. Следователно към клиниката на заболяването може да има и оплаквания, предизвикани от тези тумори, но най-често те са безсимптомни и се откриват случайно (фиг. 2).

ЛАМ обичайно се открива при **високоразграничителен скенер (HRCT)** на бял дроб, на който се установява наличие на белодробни кисти – патогномоничен белег, намиращ се при всички пациенти. Кистите обикновено са кръгли, равномерно разпределени в белите дробове, заобиколени от нормален паренхим. Размерите варират значително, но обикновено са около 2-5 mm в диаметър. За диагнозата е нужно наличието на минимум 10 кисти (8).

The frequency of LAM associated with tuberous sclerosis is 5 to 10 times greater than that of the non-systemic, as is observed in 30-40% of patients with TS (6). In Bulgaria a register of patients with LAM does not exist. The object of our presentation is sporadic lymphangiomyomatosis.

Clinical presentation: The disease affects women during their childbearing years; the average age is ~ 35 years. Isolated cases of affected postmenopausal women who are receiving estrogen therapy are described in the literature (9). LAM is mainly characterized by the formation of multiple cysts in the lungs, leading to progressive damage of the parenchyma (fig. 1). Some of these cysts form subpleural bullae that can rupture spontaneously or traumatically and lead to pneumothorax. Usually patients are asymptomatic until the appearance of the first spontaneous pneumothorax, which precedes about 3 to 5 years the diagnosis of LAM. The disease is manifested by progressive dyspnoea, spirometry characteristics of bronchial obstruction, and mimics the clinical course of asthma or COPD.

In a large percentage of patients, pulmonary manifestations are associated with extrapulmonary findings: in about 50-80% of cases they are combined with angiomyolipoma of the kidney (fig. 2), meningioma in the CNS, etc. Therefore, in the clinical presentation of the disease may occur symptoms caused by these tumors, but most often they are asymptomatic and are found incidentally.

Diagnosis: LAM is commonly detected by **High-resolution CT scan (HRCT)** of the lungs which can reveal cysts – a pathognomonic sign found in all patients. Cysts are usually round, evenly distributed in the lungs, surrounded by normal parenchyma. The size varies considerably, but is usually about 2-5 mm in diameter. For diagnosis, the presence of at least 10 cysts is necessary (8).

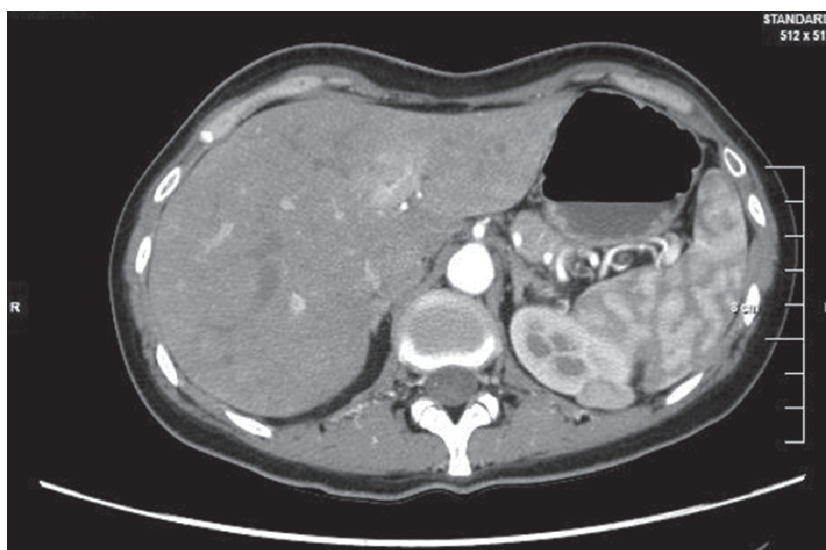
reviews

PULMONARY
LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS:
OVERVIEW AND SHARING OF
CLINICAL EXPERIENCE
PART I: OVERVIEW

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4

Фиг. 2. Ангиолипом на левия бъбрек.*

Fig. 2. Angiolipoma of the left kidney.*



обзори

БЕЛОДРОБНА ЛИМФАНГИО-
ЛЕЙОМИОМАЗОЗА: СЪВРЕМЕННИ
ВИЖДЕНИЯ И СПОДЕЛЯНЕ
НА КЛИНИЧЕН ОПИТ
ЧАСТ I: СЪВРЕМЕННИ ВИЖДЕНИЯ

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

Белодробната биопсия потвърждава диагнозата. От патохистологична гледна точка наличието на два вида лезии характеризират ЛАМ: кисти и мултифокалната нодуларна пролиферация на незрели гладко-мускулни и периваскуларни епителоидни клетки (ЛАМ клетки). Тези клетки се отличават с характерна клетъчна морфология и позитивна имунореактивност към гладкомускулния актин, десмин и HMB-45.

Лабораторните методи за поставяне на диагнозата са със сравнително ограничена стойност. Генетичното изследване за TSC1/TSC2 гените е с голяма информативна стойност, насочващо ни за очакваните патологични находки и за индивидуализиране на терапевтичния подход. Изследването се извършва в единични генетични лаборатории в страната и е сравнително трудно достъпно поради високата цена на китовете. Изследването на VAGF-D (Васкуларен ендотелен растежен фактор-D) от своя страна може да бъде използван за разграничаване от други белодробни заболявания с кистозна характеристика (12). Понастоящем клиничната полза на VAGF-D не е напълно уточнена, но се смята, че стойности >800pg/ml в комбинация с типични кистични промени на HRCT е специфична за ЛАМ, докато стойности под това ниво не изключват диагнозата.

Функционална оценка: Стойностите на FEV₁ от спирометрията и на дифузионния капацитет (DLCO) корелират с тежестта на патологичните изменения и служат както за начална оценка на заболяването, така и за проследяване на прогресията му. Функционалното проследяване трябва да бъде извършвано на 3 до 6 месечни интервали, в зависимост от тежестта и прогресията на заболяването.

За поставяне на **сигурна диагноза ЛАМ** са ни нужни характерен образ на HRCT и белодробна биопсия, отговаряща на патохистологичните характеристики за ЛАМ, или характерен образ от HRCT и някое от следните: ангиомиолипом на бъбрек, торакална или абдоминална хилозна колекция, лимфангиолейомиома, лимфен възел, засегнат от ЛАМ. **Вероятната диагноза** се базира на клиника и характерен образ от HRCT плюс някое от следните: ангиомиолипома (на бъбрек) и торакална или абдоминална хилозна колекция. Диагнозата се приема за **възможна** при характерен образ на HRCT.

Диференциална диагноза на ЛАМ можем да направим с редица други заболявания, проявяващи се с белодробни кистозни изменения. С повишено внимание трябва да се мисли за Белодробна Лангерхансова хистиоцитоза (LCH), Емфизем на белия дроб, Лимфоцитарна интерстициална пневмония и Заболяването на Бърт – Хог – Дъбс (болест на Кникенберг – Хорсищайн). С по-малък процент вероятност в диференциално-диагностичен план е нужно да се изключи Паракокциидомикоза (Бразилска), Ал-

Lung biopsy confirms the diagnosis. Presence of two types of histologic findings characterizes LAM: cysts and multifocal nodular proliferation of immature smooth muscle and perivascular epithelioid cells (LAM cells). These cells feature a characteristic cell morphology and positive immunoreactivity for smooth muscle actin, desmin and HMB-45.

Laboratory methods for diagnosis have relatively limited value. Genetic testing for TSC1/TSC2 genes is of great informative value, directing to the expected pathological findings and individualization of the therapeutic approach. It is performed only in a few genetic laboratories in the country and is relatively difficult to access due to the high price of the method. VEGF-D (vascular endothelial growth factor-D) blood tests can be used to distinguish LAM from other pulmonary cystic diseases (12). At present the clinical benefit of VEGF-D is not completely clear but it is believed that values >800pg/ml in combination with typical cystic changes on HRCT are specific to LAM, while values below that level do not exclude the diagnosis.

Functional assessment: the values of FEV₁ from spirometry and the diffusing capacity (DLCO) correlate with the severity of the pathological lesions and are used for an initial evaluation of the disease and also to monitor its progress. The functional monitoring should be conducted on 3 to 6 months intervals, according to the severity and progression of the disease.

To set a **definitive** diagnosis of LAM are needed characteristic or compatible HRCT and lung biopsy fitting the pathological criteria for LAM or characteristic HRCT and any of the following: angiomyolipoma (kidney), thoracic or abdominal chylous effusion, lymphangiomyoma or lymph-node involved by LAM (8).

The **probable** diagnosis is based on characteristic clinical history and HRCT image, **or** compatible HRCT and any of the following: angiomyolipoma (kidney) thoracic or abdominal chylous effusion. The diagnosis is considered **possible** in the presence of characteristic or compatible HRCT (8).

Differential diagnosis of LAM can be made with a wide range of diseases presenting with pulmonary cystic changes. The primary differential diagnosis includes pulmonary Langerhans cell histiocytosis (LCH) and emphysema. Less common diseases that should also be considered in differential diagnosis include lymphocytic interstitial pneumonitis and Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome, Parakoktsiidomikoza (Brazilian), alveolar septal amyloidosis, light chain-deposition disease, Follicular alveolitis, Sjogren syndrome, broncho-

веоларна септална амилоидоза, Заболяване на леките вериги, Фоликуларен алвеолит, Синдром на Съогрен, Бронхопулмонална дисплазия, Лимфангиоматоза (Болест на Горхам) и др.

Скрининг при ЛАМ. MRI скрининг на ЦНС е нужен при болни с неврологична симптоматика, както и при такива които са на лечение с прогестерон или се планува такова, за да се изключи менингиом (8). Прието е, че при асимптомни пациентки, не е необходимо СТ на абдомен за търсене на туморни формации. Болните с ЛАМ анамнестично и клинично трябва да бъдат обстойно изследвани за изключване на TSC. Рутинно генетично изследване не се препоръчва.

Лечение на ЛАМ. На този етап на познание на заболяването, все още няма открито категорично лечение за ЛАМ. От една страна в момента се прилага симптоматична терапия – бронходилататори, при нужда кислородолечение и др. Изграден е алгоритъм от препоръки към болните с ЛАМ – избягване на цигарения дим, провеждане редовни ваксинации за грип и плевмококова ваксина, спазване на специална диета, бедна на мазнини и др. От друга страна стои патогенетичното лечение, на което се възлагат големите надежди за бъдещ контрол на заболяването. Разполагаме с няколко основни групи медикаменти:

Хормонални препарати: Като заболяване, засягащо предоминантно жените, се смята, че ЛАМ се потенцира от нивата на естрогените в организма. Този неоспорим факт води след себе си методи на терапия като оофоректомия, лечение с тамоксифен, прогестерон, Гонадотропин релизинг хормон (ГнРХ) – аналози. На този етап хормоналното лечение е с недоказани ползи. При определени условия е доказал ефективност единствено Прогестерон (Агестин) (8), като при приложението му се препоръчва клинично и лабораторно проследяване на 3 месеца. При прогресия след едногодишно лечение, се препоръчва спирането му. При стабилност на заболяването не бива да се използват други хормонални препарати (8). Изключение прави прогресивното намаление на белодробната функция (6).

Статини: Предвид хилозните изливи, могат да бъдат използвани препарати, намаляващи нивата на холестерола в серума – статини. Също така се препоръчва хранителен режим и диета, бедна на мазнини, (със или без суплементация на средноверижни триглицериди). Съществуват проучвания, показващи положителен ефект от Симвастатин в комбинация с mTOR инхибитори (2).

Доксициклин: Като допълнение към неговото антибактериално действие, той инхибира синтеза и активността на няколко металопротеинази и инхибира пролиферацията на редица клетъчни редици. Приложението на Доксициклин при болни с ЛАМ дава данни за забавяне на прогресията на белодробната находка (3).

pulmonary dysplasia, lymphangiomatosis (Gorham's disease) and others.

Screening in LAM: MRI screening of CNS is needed in patients with neurological symptoms, as well as in those that are on progesterone treatment, or such is planned, to exclude meningioma (8). It is assumed that in asymptomatic patients is not necessary to perform CT of abdomen in order to search for tumor formations. Patients with LAM should be thoroughly investigated (history and physical evidences) to exclude TSC. Routine genetic testing is not recommended.

LAM therapy: At this level of knowledge of the disease there is no cure for LAM. On one hand is symptomatic therapy - bronchodilators, oxygen when needed, etc. An algorithm with recommendations for patients with LAM has been created. It includes avoiding cigarette smoke, conducting regular vaccinations for flu and pneumococcal vaccination, a special low fat diet and others. On the other hand is the pathogenetical treatment on which great hopes are set for achieving control of the disease in the future. There are several groups of drugs:

Hormone therapy. As a disease affecting predominantly women LAM is believed to be potentiated by estrogen levels in the body. This undeniable fact entails methods of therapy such as oophorectomy, Tamoxifen, Progesterone, Gonadotropin releasing hormone (GnRH) - analogues. At this stage, hormone treatment is with unproven benefits. Only Progesterone (Agentin) (8) has been proven effective under certain conditions. When administered, clinical and laboratory follow-up every three months is recommended. Progression of the disease after one year of treatment is an indication for its discontinuation. When stability of the disease is reached other hormonal medicines should not be used (8), exception is made when there is progressive decline in lung function (6).

Statins. Concerning the chylous effusions drugs that lower the cholesterol levels in serum may be used – statins. Low-fat diet (with or without medium-chain triglycerides supplementation) is recommended. There are studies showing a positive effect of Simvastatin in combination with mTOR inhibitor (2).

Doxycycline. In addition to its antibacterial activity, it inhibits the synthesis and activity of several metalloproteinases, also inhibits the proliferation of several cell lines. Administration of Doxycycline in patients with LAM gives data for the delay of progression of the pulmonary lesions (3).

reviews

PULMONARY
LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS:
OVERVIEW AND SHARING OF
CLINICAL EXPERIENCE
PART I: OVERVIEW

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4

обзори

БЕЛОДРОБНА ЛИМФАНГИО-
ЛЕЙОМИОМАЗА: СЪВРЕМЕННИ
ВИЖДАНЯ И СПОДЕЛЯНЕ
НА КЛИНИЧЕН ОПИТ
ЧАСТ I: СЪВРЕМЕННИ ВИЖДАНЯ

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

mTOR инхибитори: Сиролимус (Рапамицин): Блокира свръхактивацията на mTOR ензимната каскада. Води до възстановяване клетъчната функция на фона на наличните дефектни гени. През 2011 г. излезе резултатът от MILES (The Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus). Това е единственото интернационално, мултицентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано пручване за ефекта и безопасността на Сиролимус за лечение на ЛАМ. Проучването е с продължителност 12 месеца – период през който пациентките са приемали 2 mg от медикамента дневно с целева серумна концентрация 5-15 ng/ml. Резултатите сочат спиране на прогресията на заболяването, установено чрез стабилизиране на белодробната функция и подобрение качеството на живот на болните, приемали активното вещество, спрямо тези с плацебо (5). Установяват се още ефекти върху екстрапулмоналните прояви на ЛАМ. Лечението със Сиролимус се провежда при строг контрол на серумно ниво. Съществуват публикации, че поддържането на по-ниски серумни концентрации (5 ng/ml или по-малко) имат сходен ефект върху белодробната функция и хилоните колекции с по-високите серумни концентрации (1, 6). След постигане на търсеното ниво в кръвта, ефектът от терапията трябва да се следи на 3 месеца. При съмнение за толеранс към медикамента периодът може да се скъси. И друг по-нов mTOR инхибитор – Еверолимус се цитира с редуциращ ефект върху размерите на наличните ангиомиолиполи (10).

Интересен е въпросът с комбиниране на медикаментите по между си и диференциране на лечението според рецепторите, установени при отделния болен. Съществуват проучвания, които показват добър ефект при комбиниране на медикаменти насочени срещу estrogen-ERK2 сигналната каскада и такива към mTORC1 каскадата (7).

Най-радикалното, но за този момент трудно постижимо лечение на ЛАМ, е белодробната трансплантация. Болните са показани за белодробна трансплантация, когато достигнат по критериите на NYHA клас 3 или 4, със силно намалена белодробна функция и капацитет ($V'_{O_{2,max}} < 50\%$; хипоксия и т.н) (8).

Лечение на усложненията: Плевродеза с талк, механично абразиво, плевректомия и др. са ефективно средство на избор при болни с пневмоторакс (фиг. 3). За активно кървене при ангиомиолипома, може като ниско-инвазивен метод да се приложи артериална емболизация. При липса на активно кървене се препоръчва запазване на прилежащия бъбрек, ако няма suspекция за малигненост на лезията. Болните с ЛАМ имат повишен риск за менингиома в ЦНС. Появата и растежът ѝ се потенцират при лечение с прогестерон. При подобно усложнение лечението следва съответните неврохирургични протоколи. ЛАМ е асоциирана също така с редуцирана костна минерална плътност

mTOR inhibitors. Sirolimus (rapamycin) blocks mTOR activation of downstream kinases. In this way the function of the cells with defective TSC gene is restored. In 2011, the result of the MILES (The Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus) was published. This is the only international, multicenter, randomized, placebo-controlled trial for the effect and safety of Sirolimus in the treatment of LAM. The study lasted 12 months – a period during which patients received 2 mg of the drug per day with a target serum concentration of 5-15 ng/ml. The results indicate stopping the progression of the disease determined by stabilizing lung function and improvement of the quality of life of patients who received the active substance, compared to those with placebo (5). Additional effects on extrapulmonary manifestations of LAM are observed. Sirolimus treatment is conducted under strict control of serum levels. There are publications that the maintenance of a low serum concentration (5 ng/ml or less) has similar effect on the lung function and chylous collections compared to the higher serum concentrations (1, 6). After achieving the desired level in the blood, the effect of therapy should be monitored every 3 months. Upon doubt of a tolerance to the medication this period may be shortened. Another new mTOR inhibitor – Everolimus is reported to have a reducing effect on the size of present angiomyolipomas (10).

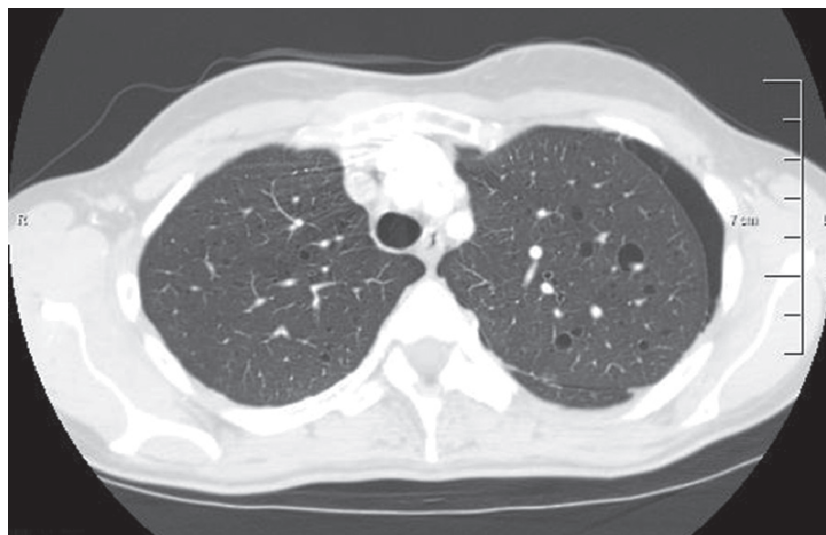
Interesting questions arise about the combinations of drugs with each other and differentiation of the treatments according to the receptors expressed in the individual patients. There are studies that show good effect of combining drugs directed against estrogen-ERK2 signaling cascade and such to the mTORC1 pathway (7).

The most radical, but difficult to realize treatment of LAM is lung transplantation. Patients are indicated for lung transplantation when the criteria of NYHA class 3 or 4 are reached and maximal oxygen consumption ($V'_{O_{2,max}}$) is $< 50\%$ (8).

Treatment of complications: Pleurodesis with talc, mechanical abrasio, pleurectomy are effective treatments of choice in patients with pneumothorax. For bleeding angiomyolipoma, arterial embolization may be applied as a low invasive method. In the absence of active bleeding and no suspicion of malignancy of the lesion, preservation of the adjacent kidney is recommended. Patients with LAM have increased risk of meningioma in the CNS. Its appearance and growth are potentiated by progesterone treatment. For such a complication relevant neurosurgical treatment protocols should be followed. LAM is associated with reduced bone mineral density in a significant degree. Early initiation of aggressive therapy in patients with severe

Фиг. 3. Частичен пневмоторакс при пациентка с ЛАМ.*

Fig. 3. Partial pneumothorax in patient with LAM.*



в сигнификантна степен. За това се препоръчва ранно започване на агресивна терапия при пациентки с тежка ЛАМ и остеопения. Нужно е да бъдат посъветвани за правилни физически тренировки и поддържане на адекватна телесна маса.

Съвети към бременните и контрол на бременността. По време на бременност съществува повишен риск от активация на заболяването, както и от кървене на ангиомиолипоми. Коректно е жени, с тежко прогресиращо заболяване, да бъдат информирани за вероятните усложнения и да бъдат посъветвани да не предприемат забременяване, а бременни болни да бъдат активно наблюдавани. В световната медицинска литература съществуват редица публикации, показващи резултати от наблюдение на бременни с ЛАМ. При тях се е отчита прогресия на белодробната находка с напредване на бременността. Около месец след раждането, активността на ЛАМ и реналните ангиомиолипоми намаляват без лечение (11).

Прогноза – Дифузионният капацитет (DLCO) и форсирания експираторен обем за една секунда (FEV_1) се смятат за най-добри индикатори за прогресията на заболяването. Заболяването прогресира до развитие на дихателна недостатъчност и дясна сърдечна слабост.

*Снимковият материал е от клиничните случаи и принадлежи на авторите.

LAM and osteopenia is recommended. Patients must be advised for correct physical exercise regime in order to maintain adequate body weight (fig. 3).

Advice to pregnant women, and birth control. During pregnancy there exists an increased risk of activation of the disease and bleeding from angiomyolipoma. Women with severe progressive disease should be aware of the possible complications and advised not to become pregnant. Pregnant patients should be actively monitored. There are several publications presenting results of monitoring pregnant women with LAM. They report progression of pulmonary finding as pregnancy progresses. About a month after birth, the activity of LAM and renal angiomyolipoma reduce without treatment (11).

Prognosis: Diffusion capacity (DLCO) and forced expiratory volume in one second (FEV_1) are considered the best indicators of the disease progression. The disease progresses to chronic respiratory failure and right heart failure.

*Pictures of the clinical cases belong to the authors.

Книгопис: References:

1. Ando K, Kurihara M, Kataoka H, et al The efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig.* 2013 Sep; 51(3):175 – 83.
2. Atochina-Vaserman EN, Goncharov DA, et al Statins in Lymphangioleiomyomatosis. Simvastatin and Atorvastatin Induce Differential Effects on tuberous sclerosis complex 2. *Null Cell Growth and Signaling.* 2013 Nov;49(5):704 – 9.
3. Bendek, Conte et al. 2002: Duivenvoorden Popovic et al. Doxycycline in LAM. Brief summary. University of Nottingham, June 2012.
4. Francis X. McCormack, MD, FCCP Lymphangioleiomyomatosis A Clinical Update. *CHEST* 2008;133:507–51.
5. Francis X. McCormack & all National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium and the MILES Trial Group Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011, April 28; 364:1595 – 1606.
6. Frank McCormack, MD (OH), Greg Downey, MD (CO), Francis X. McCormack, MD & al. The LAM foundation 2013; <http://thelamfoundation.org>
7. Gu X, Yu JJ, Ilter D et al Integration of mTOR and estrogen-ERK2 signaling in lymphangioleiomyomatosis pathogenesis. *2013 Sep 10;110(37):14960 – 5.*
8. Johnson S.R., J.F. Cordier, R. Lazor, V. Cottin, U. Costabel, S. Harari, M. Reynaud-Gaubert, A. Boehler, M. Brauner, H. Popper, F. Bonetti, C. Kingswood and the Review Panel of the ERS LAM Task Force European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2011; 35: 14 – 26.
9. Mavroudi Maria, Paul Zarogoulidis, Konstantinos Zarogoulidis Lymphangioleiomyomatosis: current and future. *Journal of Thoracic Disease*; 2013 February; 5(1): 74 –79.
10. Mohammadieh AM, Bowler SD, Silverstone EJ, Glanville AR, Yates DH. Everolimus treatment of abdominal lymphangioleiomyoma in five women with sporadic lymphangioleiomyomatosis. *Med J Aust* 2013 Jul 22;199(2):121 – 3.
11. Ogawa R, Miyagawa M, et al Exacerbation and remission of pulmonary micronodules with lymphangioleiomyomatosis around the time of child birth. *Jpn J Radiol* 2013 Sep;31(9):633 – 6.
12. Radzikowska E, Jagus P, Skoczylas A, et al Role of serum vascular endothelial growth factor D in discrimination of patients with polycystic lung diseases. *CHEST* 2013 Oct 31;123(10):533v – 8.

reviews

PULMONARY
LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS:
OVERVIEW AND SHARING OF
CLINICAL EXPERIENCE
PART I: OVERVIEW

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4

Кореспонденция:

Д-р Снежана Денчева
Пулмологично отделение
Втора вътрешна клиника
МБАЛ „Токуда Болница София“ АД

Correspondence:

Snejana Dencheva
Department of Pulmonology
Second Clinic of Internal Diseases
MHAT “Tokuda Hospital Sofia”

e-mail: snejina_dencheva@hotmail.com