

БЕЛОДРОБНА ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗА: СЪВРЕМЕННИ ВИЖДЕНИЯ И СПОДЕЛЯНЕ НА КЛИНИЧЕН ОПИТ

ЧАСТ II: КЛИНИЧЕН ОПИТ

случаи от
клиничната
практика

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 (ТСК - ЛАМ). Клинично се извява с кистична деструкция на белия дроб, рецидивиращи спонтанни пневмоторакси, прогресираща дихателна недостатъчност и наличие на коремни туморни формации (ангиомиолиптоми, лимфангиолейомиоми и др.). Представяме наблюдение върху клиничната картина, еволюцията и лечението на 5 жени със спорадична ЛАМ.

Ключови думи: лимфангиолейомиоматоза, туберозна склероза, белодробни кисти, пневмоторакс

PULMONARY LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS: OVERVIEW AND SHARING OF CLINICAL EXPERIENCE

PART II: CLINICAL EXPERIENCE

case presentations

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

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 multisystemic 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

случаи от клиничната практика

БЕЛОДРОБНА ЛИМФАНГИО-
ЛЕЙОМИОМАЗА: СЪВРЕМЕННИ
ВИЖДЕНИЯ И СПОДЕЛЯНЕ НА
КЛИНИЧЕН ОПИТ
ЧАСТ II: КЛИНИЧЕН ОПИТ

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

Цел на нашата работа е да се представи собствен клиничен опит от 5 жени с лимфангиолеомиоматоза, диагностицирани и наблюдавани в МБАЛ "Токуда болница София", за периода 2011-2013 год. Пациентките са на възраст от 35 до 54 год. При 4 от 5-те диагнози е поставена при изследвания във връзка със спонтанен пневмоторакс(и), а при една – при случайно компютър-томографско изследване. И при 5-те пациентки липсват данни за фамилна унаследимост на заболяването. Пациентки №2 и №5 (табл. 1) нямат оплаквания от страна на дихателната система, а останалите съобщават за различна по тежест диспнея при усилие: от едва осезаема при големи физически натоварвания, до тежка и инвалидизираща (пациент №4). При пациент №1 са налице 2 спонтанни пневмоторакса за 2 години, при №2 – 3 за 1 година, при №4 – 3 за 5 години. При пациент №3 диагнозата се поставя след 2-ри спонтанен пневмоторакс за 1 година, усложнен от инфекция с мултирезистентен *Pseudomonas*

The **aim** of this publication is to present our clinical experience with 5 women with LAM diagnosed and monitored in MHAT "Tokuda Hospital Sofia" for the period 2011 – 2013. Patients ranged in age from 35 to 54 were diagnosed during examinations conducted in relation to spontaneous pneumothorax, and one diagnosis was based on accidental CT examination. In all 5 patients no family history of the disease existed. Patients № 2 and № 5 (Table 1) had no complaints of respiratory system. The other patients reported dyspnoea at exertion with varying severity: from barely noticeable on large exercise (patient № 3) to severe and disabling (patient № 4). Patient № 1 had two spontaneous pneumothoraces in 2 years, № 2 had 3 pneumothoraces in 1 year, and № 4 had 3 in 5 years. In patient № 3 the diagnosis was set after the second spontaneous pneumothorax complicated by infection with multi-drug resistant *Pseudomonas Aeruginosa*, subcutaneous emphysema and respiratory failure unsuccessfully treated in another hospital. Patient № 5 was completely as-

Таблица 1.

Пациент		№1 Е. Т.	№2 В. Х.	№3 Н. А.	№4 С. Д.	№5 Д. С.
Възраст при поставяне на диагнозата		35	35	45	54	46
Клинични симптоми до поставяне на диагноза		2 год.	1 год.	1 год.	5 год.	-
Брой спонтанни пневмоторакси		2	3	2	3	0
Клинична картина		Суха кашлица, спонтанни пневмоторакси	спонтанни пневмоторакси	Диспнея при усилие, спонтанни пневмоторакси	Суха кашлица, Диспнея при усилие, спонтанни пневмоторакси	Без клинична изява
SatO ₂		97%	95%	84%	93%	98%
Диагнозата е доказана с:	HRCT	фиг.№ 1	фиг.№ 2	фиг.№3	фиг.№ 4	фиг.№ 5
	Хистология	Да	Да	Да	Да	Не
Извън белодробно засягане		Не	Ангиомиолипом на ляв бъбрек	Ангиолипом на десен надбъбрек, липом на десен бъбрек	Ангиолипом около мускулулус псоас дестра(фиг.6)	Не
Функционално проследяване						
нулев месец	FVC%	80.0	72.8	90.3	63.3	108.0
	FEV ₁ %	77.0	66.3	59.2	32.4	80.0
	FEV ₁ / FVC%	81.0	79.14	56.3	43.5	64.0
	(DLCO SB) %	47.0	80.85	32.0	65.4	64.0
3-ти месец	FVC%	107.0		105.7		
	FEV ₁ %	92.0		67.6		
	FEV ₁ / FVC%	72.0		55.3		
	(DLCO SB) %	59.0		37.8		
6-ти месец	FVC%	107.0	76.0	103.2		
	FEV ₁ %	95.0	76.1	65.8		
	FEV ₁ / FVC%	75.0	86.8	54.85		
	(DLCO SB) %	57.0	84.5	36.5		
1 година	FVC%			119.0		
	FEV ₁ %			77.6		
	FEV ₁ / FVC%			56.03		
	(DLCO SB) %					

Aeruginosa, подкожен емфизем и дихателна недостатъчност, неуспешно лекувани в друго лечебно заведение. Пациент №5 е напълно безсимптомна, без пневмоторакси.

И при петте пациентки диагнозата е базирана на HRCT на бял дроб със сходни данни за двустранна дифузна кистична преустройство на белодробния паренхим (фиг. 1-5). При 4 от петте (от №1 до №4) диагнозата е потвърдена чрез белодробна биопсия. Материал от белия дроб при три от пациентките е взет по време на терапевтичното овладяване на пневмоторакса, а при пациент №3, на по-късен етап, след овладяване на белодробната инфекция и усложненията, описана по-горе. И при 4-те пациентки хистологичната картина е сходна – пролиферация на гладкомускулни клетки в стените на алвеоли, бронхиоли, лимфни канали и плевра, силно редуциран лумен на бронхиоли, емфизем. При №2 е проведено имунохистологично изследване с резултат HMB45focal + /Smooth Muscle Actin +, и положителна ядрена

ymptomatic with no history of pneumothorax.

In all five patients the diagnosis was based on HRCT of the lung with similar data for bilateral diffuse cystic remodeling of lung parenchyma (fig. 1-5). In four (№ 1 to № 4) the diagnosis was confirmed by lung biopsy. Material from the lungs in three of the patients was taken during the therapeutic management of the pneumothorax, in patient № 3 the lung biopsy was performed after overcoming of the pulmonary infection and complications described above. In all four patients the histology findings were similar – proliferation of smooth muscle cells in the walls of the alveoli, bronchioles, lymph channels, and pleura, strongly reduced lumen of bronchioles, emphysema. In patient № 2 immunohistological examination was conducted with result HMB45focal + /Smooth Muscle Actin +, and positive nuclear expression of estrogen receptor (ER).

case presentations

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

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4

Table 1.

Patient		№1 E. T.	№2 V. H.	№3 N. A.	№4 S. D.	№5 D. S.
Age at setting diagnosis		35	35	45	54	46
Clinical symptoms to diagnosis		2 years	1 year	1 year	5 years	-
Number of spontaneous pneumothorax		2	3	2	3	0
Clinical presentation		Spontaneous pneumothorax, cough	Spontaneous pneumothorax	Dispnoea at exertion, Spontaneous pneumothorax	Cough, dispnoea at exertion, Spontaneous pneumothorax	Asymptomatic
SatO ₂		97%	95%	84%	93%	98%
The diagnosis is proven by:	HRCT	Fig. №1	Fig. №2	Fig. №3	Fig. №4	Fig. №5
	Histology	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Extrapulmonary involment		No	Angiomyolipoma of left kidney	Angiolipoma of right kidney	Angiolipoma of musculus psoas dextra	No
Functional monitoring						
Zero month	FVC%	80.0	72.8	90.3	63.3	108.0
	FEV ₁ %	77.0	66.3	59.2	32.4	80.0
	FEV ₁ / FVC%	81.0	79.14	56.3	43.5	64.0
	(DLCO SB) %	47.0	80.85	32.0	65.4	64.0
3 th month	FVC%	107.0		105.7		
	FEV ₁ %	92.0		67.6		
	FEV ₁ / FVC%	72.0		55.3		
	(DLCO SB) %	59.0		37.8		
6 th month	FVC%	107.0	76.0	103.2		
	FEV ₁ %	95.0	76.1	65.8		
	FEV ₁ / FVC%	75.0	86.8	54.85		
	(DLCO SB) %	57.0	84.5	36.5		
1 year	FVC%			119.0		
	FEV ₁ %			77.6		
	FEV ₁ / FVC%			56.03		
	(DLCO SB) %					

случаи от клиничната практика

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

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

експресия на естрогенови рецептори (ER). При пациент № 5 хистологична верификация на този етап не е предприета. При нея е изследван VEGF-D, който е в норма.

Чрез компютър-томографско или магнитно-резонансно изследване при 3 от 5-те пациентки е установено извънбелодробно засягане. Касае се за безсимптомни липоми и ангиолипоми, чиято локализация е отразена в табл. 1.

От функционална гледна точка пациент № 2 и № 5 се представят с лек обструктивен синдром и леко намаление на дифузионния капацитет. При пациент № 1 са налице сходни, но по-изявени находки, които при проследяване за около 2 години не показват значима прогресия. Трите пациентки са без патогене-

In Patient № 5 histological verification at this point is not taken, only VEGF-D level was examined and it was within normal range.

By CT or magnetic resonance study in 3 of the 5 patients, extrapulmonary involvement was found. These are asymptomatic lipomas and angioliipomas whose location is described in Table 1. Functional assessment: patient № 2 and № 5 are presenting with a slight obstructive syndrome and a slight decrease in diffusing capacity. Functional findings in patient № 1 are similar, but more prominent and at follow-up of ~ 2 years don't demonstrate significant progression. These three patients are receiving neither symptomatic nor pathogenetical treatment.

Фиг. 1. КАТ на пациент №1.
Fig. 1. CT scan of Patient №1.



Фиг. 2. КАТ на пациент №2 – частичен пневмоторакс в ляво.
Fig. 2. CT scan of Patient №2.



Фиг. 3. КАТ на пациент №3.
Fig. 3. CT scan of Patient №3.



Фиг. 4. КАТ на пациент № 4.
Fig. 4. CT scan of Patient № 4.



Фиг. 5. КАТ на пациент № 5.
Fig. 5. CT scan of Patient № 5.



Фиг. 6. Ангиолипом около мускулус псоас декстра при пациент № 4.
Fig. 6. Angioliipoma around m.psoas dextra in patient №4.



нетично или симптоматично лечение. При пациенти № 3 и № 4 заболяването протича със значително по-тежки функционални нарушения, а при №4 и с дихателна недостатъчност. При тях е започнато патогенетично лечение с Rapamun(Сиролимус) в начална доза 1mg/дневно, с последваща корекция на дозата за достигане на серумно ниво 5-15 ng/ml. Същите две пациентки имат клиничен и функционален ефект от добавяне на инхалаторно лечение с фиксирана комбинация ИКС/ЛАМА, по-изразено при пациентка № 3.

Дискусия

От клиничния си опит можем да кажем, че спорадичната форма на ЛАМ се представя със сходна начална симптоматика и лесно разпознаваем компютър-томографски образ, но с различна тежест и прогресия на функционалните увреди. При диагностициране на заболяването оценяваме функционалната тежест, след което следим прогресията на заболяването. Пациентките с леки функционални увреди и бавна прогресия проследяваме без лечение, докато при пациентките с тежки функционални нарушения и/или прогресиращо заболяване, патогенетичното лечение с mTOR инхибитори е средство на избор. Установихме допълнителни ползи от поддържащото инхалаторно лечение с фиксирани комбинации. Талкирането на плеврите прилагаме не само като терапевтична мярка при пневмоторакс, но и като профилактично средство: при 2 от пациентките с напреднали структурни промени на втори етап беше талкиран разгънатия бял дроб.

Заклучение

В световен аспект до този момент се смята, че ЛАМ е едно заболяване с бенигнен характер, но с малигна прогресия. Новото патогенетично лечение е обещаващо и се очаква да подобри прогнозата на тези пациентки, доскоро считани за нелечими. Групирането на болните от ЛАМ според рецепторите, които експресират техните болестно изменени белодробни клетки, отваря теми за бъдещи дискусии.

In patients № 3 and № 4 the disease proceeds with more severe functional impairment, № 4 has also respiratory failure. Pathogenetical treatment with Rapamun (Sirolimus) was initiated in these two patients. The initial dose was 1mg/daily with subsequent dose adjustments in order to achieve a serum level 5-15ng/ml. These two patients have a clinical and functional effect of adding inhaler treatment with a fixed combination ICS/LAMA, more distinct in patient № 3.

Discussion

From our clinical experience, we can say that sporadic LAM presents with similar initial symptoms and easily recognizable computer tomography images, but it varies in the severity and the progression of functional impairments. When we diagnose LAM we assess the functional severity, and then follow the progression of the disease. We follow up patients with minor functional impairment and slow progression without treatment, while in patients with severe functional impairment and / or progressive disease pathogenetical treatment with mTOR inhibitors is the treatment of choice. We observed additional benefits of continuous inhaler treatment with fixed combinations. Talc pleurodesis was applied not only as a therapeutic measure in pneumothorax, but also as a prophylactic measure. In 2 of the patients with advanced structural changes talc pleurodesis was performed on the expanded lung for prophylaxis of pneumothorax.

Conclusion

Currently it is believed that LAM is a disease of benign nature, but with malignant progression. The new pathogenetical treatment with mTOR inhibitors is promising and is expected to improve the prognosis of patients previously considered incurable. The grouping of LAM patients according to the receptors of their altered lung cells opens up topics for future discussions.

case presentations

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

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4

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. Bendeck, Conte et al. 2002: Duivenvoorden Popovic et al. Doxycycline in LAM. Brief summary. University of Nottingham, June 2012.
4. Francis X. McCormack, MD. FCP 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, Iltter 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.

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