

LENFANJİOLEİOMYOMATOZİS

Dr. Baykal Tülek

Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Lenfanjioleiomyomatozis (LAM) ağırlıklı olarak doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen ve nadir görülen (sıklığı yaklaşık 1/400.000), idiopatik, diffüz, ilerleyici bir interstisyel akciğer hastalığıdır (1). Sporodik veya tubero sklerozis kompleks (TSC) ilişkili olarak görülebilir. Patogenezi tam bilinmemekle birlikte hastalığın menarş öncesi görülmemesi, menapoz sonrası ise çok nadiren karşılanması nedeniyle östrojenin hastalığın progresyonunda önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca hastalığın gebelikte hızlanması ve oofektomi sonrası yavaşlaması da bu düşüncüyü desteklemektedir (2).

Klinik Bulgular

Hastalar en sık efor dispnesi ve pnömotoraks ile kliniğe başvururlar. Bunun dışında şilotoraks, öksürük ve hemoptizi daha nadir başvuru nedenleridir. Pnömotoraks sıklıkla tekrarlayıcıdır ve bilateral de olabilir. Şilotoraks duktus torasikus obstrüksiyonu, plevral lenfatiklerin rüptürü veya mediasteninin düz kas benzeri hücrelerle invaze olması sonucu ortaya çıkabilir ancak az sayıda olguda tanı sırasında mevcuttur. Şiloperitoneum %10 olguda, şilüri ve şiloperkardium ise daha nadiren bildirilmiştir(3).

Renal anjiomyolipoma (AML) ve meningiom riski LAM'lı hastalarda artmıştır. Anjiomyolipomalar zamanla büyüyebilirler ve özellikle boyutları 4 cm üzerine çıktığında kanama riski taşırlar (4).

Fizik muayenede ekspiryum sonu ince raller, hiperinflasyon bulguları, solunum seslerinde azalma ve asit veya batın kitleleri saptanabilir.

Radyoloji

Akciğer grafi bulguları değişkendir. Erken evrelerde normal bulunabilirken, ileri evrelerde amfizematöz değişiklikler saptanabilir. Retiküler opasiteler, kistler, pnömotoraks ve plevral efüzyon saptanabilir.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) çok daha duyarlı bir yöntemdir ve tanı, değerlendirme ve izlemde önerilen görüntüleme yöntemidir. YÇBT'de çapları çoğunlukla 2-5 mm arası değişen ancak 30 mm'ye kadar ulaşabilen, her iki akciğerde yaygın, yuvarlak hava kistleri görülür (5). Kistler ince duvarlıdır (0-2 mm) ve birleşme eğilimi gösterebilirler (Resim 1A).

Radyolojik ayırıcı tanıda multi kistik akciğer hastalıklarından Birt-Hogg-Dube sendromu ve folikülin gen mutasyonu ilişkili ailevi spontan pnömotoraks başta olmak üzere; Langerhans hücreli granülomatosis, Sjögren sendromu ve non amiloid immünglobulin depo hastalığı yer alır (1).

Abdominal BT anjiomyolipom (Resim 1B), lenfanjioleiomyom veya lenfadenopatilerin saptanması amacıyla yapılabilir. LAM'lı hastaların 2/3'ünde anormal bulgular saptanabildiği için abdomino-pelvik BT'nin tüm hastalarda rutin olarak yapılması önerilmektedir (4).

LAM'lı hastalarda meningiom riski artmış olduğu için ilk tanı sırasında bazal değerlendirme için beyin MR çekilmesi önerilmektedir (1).

Solunum fonksiyon testleri

Spirometri, reversibilite testi ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçümleri hastalığın ilk tanı sırasında, izlemde ve tedavi yanıtı değerlendirme için yapılmalıdır. Zorlu ekspiratuar volüm 1. Saniye (FEV₁) ve DLCO'da radyolojik bulgular ve hastalığın progresyonuyla korele bir biçimde azalma beklenir. DLCO erken evrelerde FEV₁ den daha duyarlıdır (6).

Kardiyopulmoner egzersiz testlerinde; egzersiz performansında ve maksimal oksijen *uptake*'i bozulmuş bulunur. Arter kan gazlarında ise ileri evrelerde hipoksemi mevcuttur (7).

Patoloji

Makroskopik olarak akciğerlerde bal peteği görünümü mevcuttur. Çapları 0.5-2 cm arası olan kistler çoğunlukla hava, bazen de şilöz materyal veya seröz sıvıyla doludur.

Mikroskopik olarak damarsal düz kas hücrelerine benzeyen (LAM hücreleri), HMB-45 monoklonal antikoruyla pozitif boyanan atipik hücrelerin bronkovasküler yapılar çevresi ve interstisyum içine proliferasyonu temel patolojik anormalliktir. Terminal bronşiol distalinde diffüz kistik dilatasyon görülür (8).

Tanı kriterleri

European Respiratory Society çalışma grubu tarafından 2010 yılında hazırlanan tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir (1). Tanı için altın standart LAM ile uyumlu patolojik bulgulardır. Ancak karakteristik YÇBT bulguları ve AML birlikteliği veya diğer karakteristik LAM bulguları biyopsi gereksinimini ortadan kaldırabilir. Radyolojik ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların ekarte edilmesi LAM tanısı için önemlidir.

Klinik İzlem ve Tedavi

LAM için kesin bir tedavi yoktur. Diğer kronik akciğer hastalıklarında olduğu gibi hastaların normal kiloda kalmaları ve sigaradan sakınmaları, influenza ve pnömokok aşıları önerilmelidir. Hastalar yüksek pnömotoraks riski konusunda bilgilendirilmeli ve pnömotoraks düşündüren semptomların varlığında acil servise başvurmaları konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik sırasında LAM'lı hastalarda pnömotoraks ve şilotoraks riski artmıştır. Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ancak ağır hastalık durumu söz konusuysa gebelikten vazgeçirilmelidir (1).

Oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavileri dahil olmak üzere östrojen içeren tedaviler hastalığın seyrini hızlandırabileceği için sakınılmalıdır.

Havayolu obstrüksiyonu bulunan ve bronkodilatörlere yanıt alınan hastalarda inhale bronkodilatörlerle deneme tedavisi yapılabilir (9).

Progesteron: Bazı olgu serileri ve olgu sunumlarında progesteron tedavisinin olumlu etkileri bildirilmiş olsa da plasebo kontrollü randomize çalışmalar yoktur. Progesteron preparatlarının rutin kullanımı önerilmese de solunum fonksiyonlarında hızlı düşüş olan hastalarda intramüsküler uygulama denenebilir (1).

Sirolimus: mTOR yolu LAM'lı hastalarda yapısal olarak aktiftir (10). mTOR inhibitörü olan Sirolimusun AML hacmini düşürdüğü prospektif çalışmalarda gösterilmişse de AML için ilk basamak tedavi olarak önerilmemektedir. Sirolimusun solunum fonksiyonları üzerine etkisi açık değildir ve sirolimus kullanımı ile ilişkili yan etkiler söz konusudur. Sirolimus rutin olarak önerilmese de, deneyimli merkezlerce solunum fonksiyonlarında hızlı düşüş olan hastalarda, yan etki/yarar oranı gözetilerek yakın takip ile kullanılabilir (1).

Anjiomyolipomlarda kanama riski boyutla ilişkili olduğu için tümör çapı 4 cm ve anevrizmaları 5 mm'nin üzerinde olan hastalarda radyolojik embolizasyon veya nefron koruyucu cerrahi seçenekleri düşünülmelidir (11).

Son dönem hastalarda akciğer transplantasyonu seçeneği düşünülmelidir. Transplantasyon için seçim kriterleri ve sağkalım, pulmoner fibrozis ve amfizem gibi diğer akciğer hastalıklarıyla benzerdir. Ancak plevral yapışıklıklar, pnömotoraks, şilotoraks, hastalığın nüksü gibi LAM ilişkili komplikasyonlar sıktır (12).

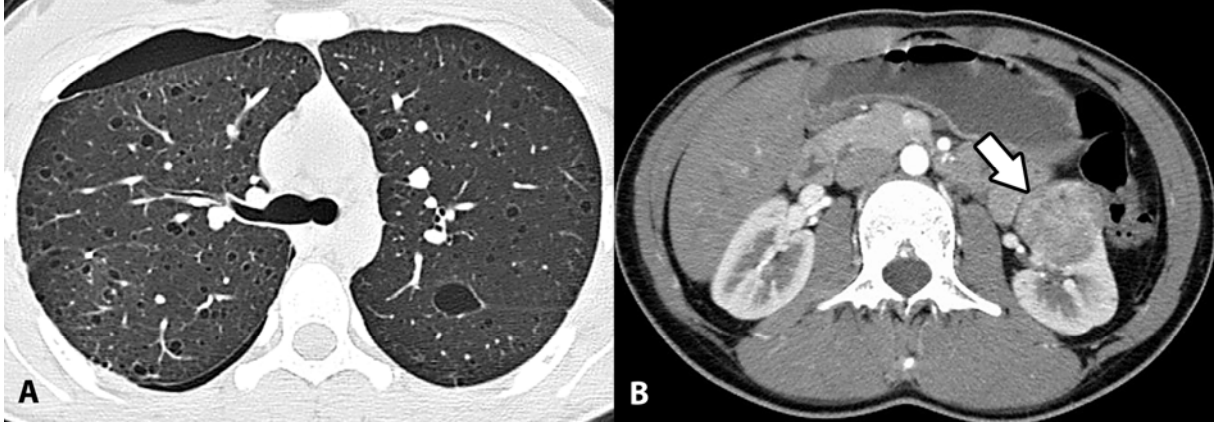
KAYNAKLAR

1. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010 Jan;35(1):14-26.
2. Ohori NP, Yousem SA, Sonmez-Alpan E, Colby TV. Estrogen and progesterone receptors in lymphangioleiomyomatosis, epithelioid hemangioendothelioma, and sclerosing hemangioma of the lung. *Am J Clin Pathol*. 1991 Oct;96(4):529-35.
3. Fishman AP, Elias JA. *Fishman's manual of pulmonary diseases and disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Div.; 2002.
4. Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology*. 2000 Jul;216(1):147-53.
5. Muller NL, Chiles C, Kullnig P. Pulmonary lymphangiomyomatosis: correlation of CT with radiographic and functional findings. *Radiology*. 1990 May;175(2):335-9.
6. Avila NA, Chen CC, Chu SC, Wu M, Jones EC, Neumann RD, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests. *Radiology*. 2000 Feb;214(2):441-6.
7. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jan 1;173(1):105-11.
8. Glassberg MK. Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med*. 2004 Sep;25(3):573-82, vii.
9. Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, Matsui K, Ferrans VJ, et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 15;164(6):1072-6.
10. Kenerson H, Folpe AL, Takayama TK, Yeung RS. Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms. *Hum Pathol*. 2007 Sep;38(9):1361-71.
11. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology*. 2002 Oct;225(1):78-82.
12. Benden C, Rea F, Behr J, Corris PA, Reynaud-Gaubert M, Stern M, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Jan;28(1):1-7.

Tablo 1. European Respiratory Society Lenfangioleiomyomatosis (LAM) tanı kriterleri

Kesin LAM	Olası LAM
<p>1. Karakteristik¹ veya uyumlu² HRCT bulguları ve LAM uyumlu patolojik bulgular</p> <p>veya</p> <p>2. Karakteristik¹ HRCT ile birlikte aşağıdakilerden biri:</p> <p>Anjiomyolipom (böbrek)³</p> <p>Torasik veya abdominal şilöz efüzyon⁴</p> <p>Lenfangioleiomyom⁵ veya LAM tutulumu olan lenf nodu⁵</p> <p>Kesin veya olası TSC</p>	<p>1. Karakteristik¹ YÇBT ve uyumlu klinik öykü⁶</p> <p>Veya</p> <p>2. Uyumlu² YÇBT ve aşağıdakilerden biri</p> <p>Anjiomyolipom (böbrek)³</p> <p>Toraksik veya abdominal şilöz efüzyon⁴</p>
	Düşük olasılıklı LAM
	<p>1. Karakteristik¹ veya uyumlu² HRCT bulguları</p>

¹: Multipl (>10) yuvarlak, ince duvarlı hava kistleri; ²: Birkaç (2 ile 10 arası) hava kisti; ³: tanısı tipik CT bulguları veya patoloji ile konulmuş ⁴: Efüzyonun inspeksiyon ve/veya biyokimyasal bulguları doğrultusunda; ⁵: patolojik değerlendirme doğrultusunda; ⁶: Uyumlu klinik özellikler pnömotoraks (özellikle multipl ve/veya bilateral) ve LAM uyumlu solunum fonksiyon testlerini içerir.



Resim 1: (A) LAM tanılı bir olgunun YÇBT'sinde yaygın ince duvarlı hava kistleri ve sağ hemitoraksta pnömotoraks. (B) Aynı olgunun batın tomografisinde sol böbrekte AML (Resimler S.Ü. Selçuklu Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği arşivinden alınmıştır).