

\*Małgorzata Sobiecka

## Limfangioleiomiomatoza

## Lymphangioleiomyomatosis

I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Kuś

### Streszczenie

Limfangioleiomiomatoza (LAM) jest rzadką chorobą rozpoznawaną prawie wyłącznie u kobiet w wieku rozrodczym. Charakteryzuje się niekontrolowaną proliferacją nieprawidłowych komórek podobnych do komórek mięśni gładkich (komórki LAM), co prowadzi do torbielowatej destrukcji mięszu płuc, tworzenia wypełnionych płynem torbielowatych struktur (limfangioleiomyoma) w przebiegu naczyń limfatycznych oraz guzów w jamie brzusznej (naczyniakomięśniakotłuszczaki). LAM występuje jako samodzielna, izolowana jednostka chorobowa oraz jako LAM u chorych na stwardnienie guzowate (TSC). Patogeneza LAM i TSC jest związana z mutacją w zakresie genów supresorowych nowotworów genu stwardnienia guzowatego 1 (TSC1) i TSC2, których produktami białkowymi są hamartyna i tuberyna. W wyniku tych mutacji dochodzi do uszkodzenia kompleksu hamartyna-tuberyna i zaburzeń regulacji szlaku sygnałowego mTOR/S6K1, co prowadzi do nieprawidłowej proliferacji komórek, obserwowanej w LAM. Najczęstszym objawem choroby jest postępująca duszność, nawracające odmy opłucnowe, obecność chłonki w jamie opłucnej lub nagły krwotok do jamy brzusznej. Badanie tomografii komputerowej uwidacznia charakterystyczny obraz licznych, cienkościennych, równomiernie rozmieszczonych okrągławych torbielek w płucach, naczyniakomięśniakotłuszczaki w jamie brzusznej i duże, torbielowato poszerzone naczynia limfatyczne (limfangioleiomyoma). Obecnie nie jest znane skuteczne, powszechnie dostępne leczenie przyczynowe. Duże nadzieje związane są z inhibitorami mTOR (sirolimus i everolimus), które obecnie są w trakcie badań klinicznych. W przypadku zaawansowanej choroby w okresie przewlekłej niewydolności oddechowej należy rozważyć przeszczepienie płuc.

Słowa kluczowe: limfangioleiomiomatoza, stwardnienie guzowate, odma opłucnowa, naczyniakomięśniakotłuszczaki, inhibitory mTOR

### Summary

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare lung disease that affects almost exclusively women, primarily in their reproductive years. It is characterized by proliferation of abnormal smooth muscle-like cells (LAM cells), which leads to the formation of lung cysts, fluid-filled cystic structures in the axial lymphatics (lymphangioleiomyoma), and abdominal tumors (angiomyolipoma). LAM can arise sporadically or in association with tuberous sclerosis complex (TSC). TSC and LAM are linked to mutations in the tumor suppressor genes tuberous sclerosis complex 1 (TSC1) or TSC2, encoding hamartin and tuberin, respectively. These mutations leads to disruption of the tuberin-hamartin complex and dysregulation of the mTOR/S6K1 signaling pathway, leading to aberrant cell proliferation seen in LAM.

LAM commonly presents with progressive breathlessness or with recurrent pneumothorax, chylothorax, or sudden abdominal hemorrhage. Computed tomography scans show numerous thin-walled cysts throughout the lungs, abdominal angiomyolipomas, and lymphangioleiomyomas. No effective treatment currently exists for this progressive disorder. Hopes are high for mTOR inhibitors (sirolimus and everolimus) and treatment trials are currently underway. Lung transplantation must be considered when chronic respiratory failure occurs in patients with LAM.

Key words: lymphangioleiomyomatosis, tuberous sclerosis complex, pneumothorax, angiomyolipoma, mTOR inhibitors

Limfangioleiomiomatoza (LAM) jest rzadką chorobą rozpoznawaną prawie wyłącznie u kobiet w wieku rozrodczym. Charakteryzuje się niekontrolowaną proliferacją komórek podobnych do niedojrzałych komórek mięśni gładkich zw. komórkami LAM w obrębie ścian oskrzeli, naczyń krwionośnych i limfatycznych, co prowadzi do torbielowatej destrukcji mięszu płuc oraz postępującego spadku wskaźników czynności płuc (1, 2). W przebiegu LAM może

dochodzić także do zmian w innych narządach, m.in. do tworzenia naczyniakomięśniakotłuszczaków (angiomyolipoma) zwłaszcza w nerkach czy wypełnionych płynem torbielowatych struktur (lymphangioleiomyoma) w przebiegu naczyń limfatycznych (3). **LAM występuje jako samodzielna, izolowana jednostka chorobowa (sporadic LAM – S-LAM) oraz jako LAM w przebiegu stwardnienia guzowatego (tuberous sclerosis complex LAM**

– TSC-LAM), genetycznie uwarunkowanej choroby o zmiennej penetracji, charakteryzującej się tworzeniem zmian o charakterze odpryskowiaków (hamartoma) w różnych narządach (4, 5). Wspólna patogeneza zmian w obu postaciach LAM jest związana z obecnością w komórkach LAM mutacji w genach stwardnienia guzowatego TSC1 lub TSC2, co wiąże się z aktywacją szlaku sygnałowego mTOR (*mammalian target of rapamycin* – ssaczy cel rapamycyny), prowadząc do zaburzeń regulacji wzrostu, proliferacji i przeżycia komórek (6).

Obecnie nie jest znane skuteczne, powszechnie dostępne leczenie przyczynowe choroby, ale badania nad patogenezą LAM przyczyniły się do wykrycia kilku obiecujących możliwości ingerencji na poziomie molekularnym do oceny w dalszych badaniach klinicznych (1). Doniesienia dotyczące dużych grup chorych na LAM (7, 8, 9) oraz utworzenie rejestru LAM przez National Heart, Lung and Blood Institute (10) w USA przyczyniły się do poprawy znajomości naturalnego przebiegu tego schorzenia.

## WYSTĘPOWANIE

Izolowana postać LAM, która nie jest związana ze stwardnieniem guzowatym (TSC), występuje z przybliżoną częstością 1:400 000 dorosłych kobiet (11). LAM w przebiegu stwardnienia guzowatego obserwuje się natomiast u 34-39% chorych kobiet (5, 12). Chociaż ogólnościatowe szacunki częstości występowania stwardnienia guzowatego (> 1 miliona chorych) wskazują, że TSC-LAM jest prawdopodobnie od 5 do 10 razy częstszy niż S-LAM, to jednak jak wynika z dostępnych obecnie rejestrów chorych na LAM, izolowana postać LAM obserwowana jest w ok. 85% przypadków (10, 13). Może to sugerować, że TSC-LAM prawdopodobnie jest łagodniejszym schorzeniem niż S-LAM lub zmiany w innych narządach w przebiegu TSC skupiają główną uwagę chorych i ich lekarzy.

## PATOGENEZA

Dane pochodzące z badań epidemiologicznych, genetycznych czy histopatologicznych sugerowały związek między samodzielnie występującym LAM a LAM u chorych na stwardnienie guzowate. Jednak dopiero odkrycie w 1998 r. przez Smolarka i wsp., że geny stwardnienia guzowatego mogą mieć istotne znaczenie także w LAM, dostarczyło dowodów na wspólną patogenezę obu schorzeń. Autor analizował pod kątem mutacji angiomiolipoma pobrane od 13 kobiet z izolowaną postacią LAM i wykrył utratę heterozygotyczności w genie TSC 2 u 7 z nich (14).

**Stwardnienie guzowate jest chorobą uwarunkowaną genetycznie**, dziedziczącą się w sposób autosomalny dominujący, a przyczyną wystąpienia objawów jest mutacja w zakresie jednego z genów supresorowych nowotworów: genu TSC1 na chromosomie 9q34 lub genu TSC2 na chromosomie 16p13 (3). Patomechanizm powstawania zmian narządowych w stwardnieniu guzowatym (guzy nerek, mózgu, serca, zmiany

skórne) zakłada wystąpienie mutacji na obu allelach genu TSC1 lub TSC2, co skutkuje całkowitym brakiem produktu białkowego. Do pierwszej mutacji w stwardnieniu guzowatym dochodzi we wczesnym etapie rozwoju zarodkowego (w ok. 30% przypadków jest ona dziedziczona od rodziców, w 70% jest to mutacja *de novo*) i jest ona obecna we wszystkich komórkach chorego. Do rozwoju schorzenia dochodzi, gdy wystąpi druga mutacja somatyczna w różnym okresie migracji i różnicowania komórek, a zjawisko to zwane jest utratą heterozygotyczności (LOH). Natomiast w przypadku chorych na S-LAM obie mutacje zachodzą w życiu osobniczym i są ograniczone do zmian w płucach, nerkach i węzłach chłonnych (1, 2, 6, 18).

Produktami białkowymi genów TSC1 i TSC2 są odpowiednio hamartyna i tuberyna. Białka te tworzą w prawidłowych komórkach cytoplazmatyczny kompleks, hamujący aktywność szlaku sygnałowego kinazy treoninowo-serynowej mTOR, której funkcją jest regulacja wzrostu, proliferacji i ruchu komórki, a także procesów translacji i transkrypcji. Tuberyna jest jedynym znanym białkiem wyzwalającym aktywność GTPazową homologu białka RAS, obficie występującego w mózgu (*Ras homolog enriched in brain* – Rheb), powodując przejście kompleksu aktywnego GTP-Rheb do nieaktywnego Rheb-GDP, co w konsekwencji hamuje szlak sygnałowy mTOR. Różne bodźce zewnętrzne, np. czynniki wzrostu, TNF- $\alpha$  prowadzą do rozpadu kompleksu tuberyna-hamartyna, w ten sposób aktywując szlak mTOR. Dlatego w przypadku nieobecności funkcjonującego kompleksu TSC2/TSC1 dochodzi do wzrostu poziomu białka Rheb połączonego z GTP, który to kompleks w największym stopniu reguluje aktywność kompleksu mTOR. Zaktywowany kompleks mTOR reguluje w kolejnym etapie rybosomalne kinazy S6 (S6K1 i S6K2) oraz białko wiążące eukariotyczny czynnik inicjujący E4 (1, 2, 3, 6). W rezultacie prowadzi to do syntezy białek i wzrostu komórki.

W badaniach na komórkach i modelach zwierzęcych wykazano, że aktywacja mTOR i kinazy P70S6, spowodowana brakiem zarówno hamartyny, jak i tuberyny, może zostać zahamowana przez rapamycynę. Obecnie toczą się badania nad zastosowaniem rapamycyny i everolimusu w leczeniu chorych na LAM i stwardnienie guzowate (1).

## OBRAZ KLINICZNY

Objawy ze strony układu oddechowego na ogół dominują w obrazie klinicznym LAM. Pierwszym objawem choroby może być stopniowo postępująca duszność wysiłkowa, trudna do wyjaśnienia w oparciu o badanie fizykalne czy klasyczny radiogram klatki piersiowej, lub nagła duszność spowodowana wystąpieniem odmy opłucnowej. Rzadziej choroba może rozpocząć się obecnością chłonki w jamie opłucnowej lub na-

głym krwawieniem do jamy brzusznej. Opublikowane w ostatnich latach badania, dotyczące dużych grup chorych wykazały, że średnia wieku chorych w momencie rozpoznania wynosi ok. 40-44 lat (10, 13, 15). **Najczęstszymi objawami choroby są duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej oraz krwioplucie** (tab. 1). Wobec rzadkiego występowania LAM rozpoznanie choroby jest często opóźnione w stosunku do wystąpienia pierwszych objawów o 5-6 lat (16). Duszność zgłaszana nawet przez 90% chorych jest spowodowana zaburzeniami wentylacji typu obturacyjnego oraz zastępowaniem prawidłowego miąższu płuc przez torbiełki. Inną przyczyną nagłej duszności u chorych na LAM może być odma opłucnowa, która występuje nawet u 2/3 pacjentów i często nawraca u większości z nich (15, 17). Znacznie rzadziej obserwuje się wysięk chłonki w jamie opłucnej, ale z kolei może to stanowić trudny problem leczniczy i płyn często nawraca po pierwszej aspiracji. Krwioplucie i obecność chłonki w płwocinie, występujące u niewielkiej na ogół odsetka chorych na LAM, są wynikiem obturacji płucnych naczyń włosowatych i limfatycznych (2). **W przebiegu LAM mogą być także obecne zmiany pozapłucne**, do których należą duże torbielowato poszerzone naczynia limfatyczne (zw. limfangioleiomioma), wysięk chłonki w jamie brzusznej, powiększenie węzłów chłonnych oraz łagodne guzy złożone z mięśni gładkich, naczyń krwionośnych i tkanki tłuszczowej zw. naczyniakomięśniakotłuszczakami (angiomiolipoma), rozwijające się głównie w nerkach nawet u 50% chorych (2). Naczyniakomięśniakotłuszczaki znacznie częściej obserwuje się u chorych na TSC-LAM (89%) niż S-LAM (29-32%) (10, 13). Na ogół są to zmiany bezobjawowe. Jednak w przypadku dużej ilości guzów lub zmian większych niż 4 cm istnieje większe prawdopodobieństwo ich wzrostu i pojawienia się objawów pod postacią dolegliwości bólowych, krwiomoczu czy zagrażającego życiu krwawienia z guza (3).

W ostatnich latach pojawiły się także doniesienia o większej częstości występowania oponiaków wśród chorych na LAM w porównaniu z populacją ogólną. Dotychczas nie wyjaśniono, czy ma to związek z samym LAM, TSC czy leczeniem progesteronem, który przyczynia się do wzrostu oponiaków. Oponiaki opisywano bowiem także u chorych na izolowaną postać LAM, u których nie stosowano leczenia progesteronem (3, 11).

W badaniu fizykalnym na ogół nie stwierdza się istotnych zaburzeń, o ile nie wystąpi odma opłucnowa czy płyn w jamie opłucnej. W przypadku obecności dużych naczyniakomięśniakotłuszczaków lub limfangioleiomioma w badaniu fizykalnym można stwierdzić obecność nieprawidłowej masy w jamie brzusznej. Ponadto u chorych na TSC-LAM będą obecne zmiany typowe dla TSC jak naczyniakowłókniaki twarzy, okołopaznokciowe włókniaki czy obszary skóry szagrynowej.

Tabela 1. Obraz kliniczny LAM (10, 13, 15).

Objawy	% chorych
Duszność	73-89
Kaszel	31-47
Ból w klatce piersiowej	44
Krwioplucie	11-30
Odma opłucnowa	51-63
Obecność chłonki w jamie opłucnej	16-21
Angiomiolipoma	38-39

## OBRAZ RADIOLOGICZNY

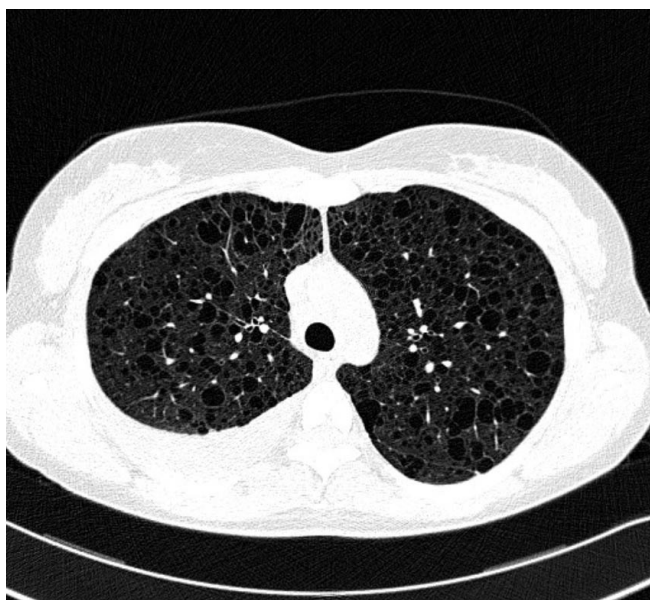
Najczęstszymi zmianami widocznymi w klasycznym radiogramie klatki piersiowej są symetryczne siateczkowate lub siateczkowato-guzkowe zmiany rozsiane oraz torbiełki lub większe pęcherze, jak również może być obecna odma opłucnowa lub płyn w jamie opłucnej (ryc. 1). Klasyczny radiogram klatki piersiowej we wczesnej fazie choroby może także wydawać się prawidłowy. Objętość pól płucnych jest na ogół zachowana, co w przypadku połączenia z obecnością zmian śródmiąższowych występuje w nielicznych schorzeniach włączając LAM, histiocytozę z komórek Langerhansa, sarkoidozę oraz alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (2).



Ryc. 1. Radiogram klatki piersiowej chorej na limfangioleiomiomatozę, na którym widoczne są siateczkowate zmiany rozsiane, odma opłucnowa lewostronna oraz spłycenie kąta przeponowo-żebrowego po stronie prawej, związane z pleurektomią prawostronną.

Badanie tomografii komputerowej techniką wysokiej rozdzielczości (TKWR) okazało się znakomitym narzędziem w diagnostyce zmian spotykanych w LAM, bowiem jest to badanie czulsze niż klasyczny radiogram oraz badania

czynnościowe układu oddechowego w wykrywaniu zmian w przebiegu LAM. Obraz zmian w TKWR u chorych na LAM jest na tyle charakterystyczny, że odgrywa istotną rolę w ukierunkowaniu rozpoznania. Typowymi zmianami obserwowanymi w TKWR u chorych na LAM są liczne, obustronne, zazwyczaj o regularnych kształtach, cienkościennie okrągławe torbieleki otoczone przez prawidłowy mięszc płucny (ryc. 2). Średnica torbielek waha się od kilku milimetrów do kilku centymetrów, a liczba od kilku rozrzuconych w całym mięszcu płuc zmian do prawie całkowitego zastąpienia prawidłowego mięszcu płuc przez torbieleki, które są symetrycznie rozmieszczone w całym płucach bez zaoszczędzenia kątów przeponowożebrowych (3, 18).



Ryc. 2. TKWR chorej na limfangioleiomiatozę. W całym płucach uwidoczono liczne cienkościennie torbiele i plyn w prawej jamie opłucnowej o niskim współczynniku osłabienia promieniowania.

#### BADANIA CZYNNOŚCIOWE UKŁADU ODDECHOWEGO

Najczęściej obserwowanymi zaburzeniami w badaniach czynnościowych układu oddechowego są zaburzenie wentylacji o typie obturacji oraz upośledzenie zdolności dyfuzji. W badaniu dużej grupy chorych na LAM zaburzenia wentylacji o typie obturacji miało 57% kobiet, a średnia wartość należna natężonej objętości wydechowej w 1 sekundzie ( $FEV_1$ ) wyniosła ok. 70% (10, 13, 15). Istotny wzrost  $FEV_1$  po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela opisywano u więcej niż 1/4 chorych z obturacją (17% wszystkich badanych) (10). Prawidłowe wyniki badania spirometrycznego pomimo obecnych zmian w badaniu TKWR mogą dotyczyć nawet 1/3 chorych na LAM (10). W diagnostyce różnicowej należy zatem uwzględniać LAM u młodych kobiet z odumą samoistną, pomimo prawidłowego wyniku badania spirometrycznego. Zaburzenia wentylacji o typie restrykcji obserwowane są u mniejszego odsetka chorych (ok. 12%) (10, 13), u których w przebiegu cho-

roby doszło do obecności wysięku w jamie opłucnej lub wykonano pleurodezę z powodu nawracających odm.

Dodatkowych informacji na temat czynności układu oddechowego, zwłaszcza u chorych na mniej zaawansowaną postać LAM, może dostarczyć kardiopulmonologiczny test wysiłkowy, chociaż jest on trudniej dostępny (11). Stwierdzono bowiem, że hipoksemia indukowana wysiłkiem wstępuje także u chorych na LAM z jedynie nieznacznie obniżonymi wskaźnikami zdolności dyfuzji dla tlenku węgla (*diffusion lung capacity for carbon monoxide* – DLCO) i  $FEV_1$  (3).

Roczny spadek  $FEV_1$  i DLCO różni się między poszczególnymi chorymi na LAM i trudno jest przewidzieć przebieg kliniczny choroby u danego pacjenta. Według ostatnio opublikowanych zaleceń European Respiratory Society, dotyczących rozpoznawania i postępowania z chorymi na LAM we wstępnej ocenie chorego należy wykonać spirometrię, pomiar DLCO i test odwracalności obturacji oskrzeli. Następnie w celu oceny przebiegu choroby i odpowiedzi na leczenie badania czynnościowe układu oddechowego powinny być powtarzane początkowo co 3-6 miesięcy u chorych w pierwszym roku obserwacji, jak również u chorych, u których obserwuje się progresję, lub co 6-12 miesięcy, gdy choroba ma stabilny przebieg w rocznej obserwacji (11).

#### ROZPOZNIANIE

Rzadkie występowanie choroby oraz objawy ze strony układu oddechowego podobne do obserwowanych w innych częstszych schorzeniach, jak astma i rozedma, czy pierwotna samoistna odma opłucnowa sprawiają, że rozpoznanie LAM jest na ogół ustalone z opóźnieniem ok. 5-6 lat od wystąpienia pierwszych objawów choroby (16). Niewątpliwie rozpoznanie LAM powinno być rozważane u kobiet z nawracającymi odmami opłucnowymi, obecnością chłonki w jamie opłucnej i/lub jamie brzusznej czy niewyjaśnionym zmniejszeniem tolerancji wysiłku fizycznego. Najważniejszym badaniem, dzięki któremu możemy z dużym prawdopodobieństwem podejrzewać LAM jest tomografia komputerowa techniką wysokiej rozdzielczości, ukazująca obraz licznych cienkościennych torbielek równomiernie rozłożonych w całym płucach (3).

W przypadku obecności charakterystycznego obrazu w TKWR oraz jednoczesnego występowania zmian wspierających rozpoznanie LAM, takich jak naczyniakomięśniakotłuszczaki nerek, wysięk chłonki w jamie opłucnej i/lub jamie brzusznej, limfangioleiomioma lub zajęcie węzłów chłonnych przez LAM (potwierdzone w badaniu histopatologicznym), jak również pewne lub prawdopodobne rozpoznanie stwardnienia guzowatego nie ma konieczności potwierdzenia histopatologicznego LAM (2, 11). Natomiast obecność jedynie cienkościennych torbielek w badaniu TKWR nie upoważnia do rozpoznania LAM. Złotym standardem w postępowaniu diagnostycznym u chorych z podejrzeniem LAM jest badanie histopatologiczne wycinków płuc (biopsja płuc chirurgiczna lub przezoskrze-

lowa) lub zajętych węzłów chłonnych, które ukazuje obecność nacieków i skupień komórek podobnych do komórek mięśni gładkich (nazwanych komórkami LAM) w okolicy torbielki oraz w ścianie naczyń krwionośnych, limfatycznych oraz oskrzelików (2). Zasadnicze znaczenie w badaniu histopatologicznym, zwłaszcza w przypadku biopsji przezoskrzelowej płuc, mają dodatkowe barwienia immunohistochemiczne, wykazujące obecność w komórkach LAM zarówno antygenów charakterystycznych dla komórek mięśni gładkich – aktyny i desminy, jak i czerniaka – w postaci pozytywnej reakcji cytoplazmatycznej z przeciwciałem HMB-45 skierowanym przeciwko melanosomom (2, 11).

W diagnostyce różnicowej LAM należy uwzględnić inne schorzenia układu oddechowego przebiegające z obecnością zmian torbielowatych w miąższu płuc, do których należą histiocytoza z komórek Langerhansa, rozedma, zaawansowana postać sarkoidozy oraz inne rzadkie choroby (łagodne przerzutowe mięśniaki macicy oraz torbielowate przerzuty z mięśniaków i raków) (2).

#### PRZEBIEG KLINICZNY I ROKOWANIE

Limfangioleiomiomatoza jest chorobą o przewlekłym postępującym przebiegu u większości chorych, w czasie której stopniowo nasilają się cechy obturacji oskrzeli. Nawet w przypadku zaawansowanej choroby, jej przebieg może być stabilny z jedynie niewielką progresją. Na podstawie analizy przeprowadzonej przez National Heart, Lung and Blood Institute w USA, dotyczącej 275 chorych na LAM, obserwowanych przez około 4 lata, ustalono, że średni roczny spadek  $FEV_1$  wyniósł  $75 \pm 9$  ml ( $1,7 \pm 0,4\%$  wartości należnej), a DLCO  $0,69 \pm 0,07$  ml/min/mmHg ( $2,4 \pm 0,4\%$  wartości należnej) (16). Natomiast wcześniejsze doniesienia europejskie sugerowały większy roczny spadek  $FEV_1$ , odpowiednio  $118 \pm 142$  ml/rok i  $106 \pm 143$  ml/rok (1). U zdrowych dorosłych osób spadek  $FEV_1$  wynosi poniżej 30 ml/rok, natomiast średni roczny spadek DLCO w populacji niepalących kobiet waha się między 0,28 a 0,29 ml/min/mmHg.

Te stosunkowo proste do zmierzenia parametry są obecnie uważane za najlepsze wskaźniki progresji choroby i oceny rokowania co do przeżycia chorych na LAM, bowiem dobrze korelują z ciężkością choroby definiowaną nasileniem zmian w badaniu TKWR, stopniem zaawansowania schorzenia w ocenie histopatologicznej i testami wysiłkowymi (3). W zaleceniach European Respiratory Society badania czynnościowe układu oddechowego, powtarzane co 3-6 miesięcy w pierwszym roku od ustalenia rozpoznania oraz co 3 do 12 miesięcy w kolejnych latach w zależności od ciężkości i postępu choroby zostały wymienione jako jedyne, które mogą być stosowane w ocenie progresji LAM (11).

Do chwili obecnej nie istnieją prospektywne badania analizujące przeżycie chorych na LAM. W oparciu o re-

trospektywną ocenę 402 chorych na LAM, pozostających od 1995 r. w dziesięcioletniej obserwacji National Institutes of Health w USA śmiertelność oszacowano na 5,5%. Przeszczepienie płuc wykonano u 38 spośród 380 pacjentów (10%). Natomiast większość chorych (85%) przeżyła bez konieczności wykonania transplantacji płuc, chociaż wielu z nich wymagało domowego leczenia tlenem (3). Zbliżone wyniki wskazujące na 10-letnie przeżycie ponad 90% chorych na LAM przedstawił także Johnson i wsp., analizując chore na LAM w Wielkiej Brytanii (9). **Za pozytywny czynnik rokowniczy uważane jest przejście w okres menopauzy, natomiast wśród niekorzystnych wskaźników wymienia się niskie wartości wskaźnika  $FEV_1/FVC$ , odwracalność obturacji, duże upośledzenie DLCO czy duży stopień zajęcia miąższu płuc przez torbielki w punktowej skali oceny histopatologicznej LAM (*LAM histology score* – LHS) w chwili rozpoznania choroby (18).**

#### CIĄŻA

W czasie ciąży u chorych na LAM mogą częściej wystąpić powikłania związane z chorobą, zwłaszcza odma opłucnowa i wysięk chłonki w jamie opłucnej. Ponadto w przypadku obecności naczyńiakomięśniakotłuszczaków istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z tych zmian, a u niektórych pacjentów obserwuje się przyspieszony wzrost guza w czasie ciąży (2). Na podstawie doniesień dotyczących rozpoznania LAM czy progresji choroby w czasie ciąży przypuszcza się, że ciąża może wpływać na przyspieszenie spadku wskaźników czynności układu oddechowego (11). Z drugiej strony niepowikłana ciąża była obserwowana u znacznej liczby chorych na LAM, zatem wybór odnośnie posiadania potomstwa powinien należeć do pacjentki (2).

#### PODRÓŻE SAMOLOTEM

Wielu chorym na LAM radzi się, aby unikali podróży samolotem z powodu teoretycznego ryzyka wystąpienia odmy opłucnowej w czasie lotu. W badaniu ankietowym przeprowadzonym na 276 pacjentach, którzy łącznie odbyli 454 podróże samolotem stwierdzono, że były one dobrze tolerowane przez większość osób. Odma wystąpiła w czasie 10 lotów, z czego tylko 8 było potwierdzone wykonaniem badania radiologicznego, natomiast objawy sugerujące wystąpienie odmy były obecne przed wejściem na pokład samolotu aż u 5 chorych (1). Pacjenci z obecną odmą opłucnową nie powinni podróżować samolotem, jak również chorzy, u których pojawiły się nowe objawy ze strony układu oddechowego, zanim nie zostaną one zweryfikowane badaniem radiologicznym. Natomiast chorzy na LAM z dobrze zachowanymi wskaźnikami czynności płuc i niewielkimi objawami nie wymagają specjalnych środków ostrożności czy unikania lotów. Chorzy z istotnie upośledzonymi wskaźnikami czynności płuc z kolei

powinni być oceniani pod kątem konieczności tlenoterapii w czasie podróży samolotem (11).

## LECZENIE

Obecnie nie istnieje skuteczne, powszechnie dostępne leczenie, które miałyby wpływ na zniesienie zaburzeń czynnościowych układu oddechowego lub zatrzymałoby postępujące uszkodzenie płuc w LAM. Pozostaje zatem postępowanie objawowe i ukierunkowane na zapobieganie powikłaniom LAM, jak również leczenie ewentualnych powikłań płucnych (odma opłucnowa, obecność chłonki w jamie opłucnej) czy pozapłucnych (obecność chłonki w jamie brzusznej, naczyniakomięśniakotłuszczaki nerek, oponiaki), zwłaszcza we wczesnym okresie choroby, gdy brak objawów i jej szybkiej progresji. Podobnie jak w przypadku innych chorób płuc zaleca się zaprzestanie palenia papierosów, utrzymywanie prawidłowej masy ciała, jak również szczepienia przeciwko grypie oraz szczepionką pneumokokową w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń układu oddechowego, a w przypadku wystąpienia zakażenia adekwatne i szybkie leczenie (11).

Ponadto kobiety chore na LAM powinny unikać przyjmowania estrogenów, czy to w postaci złożonych preparatów antykoncepcyjnych, czy hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ estrogeny pochodzenia zewnętrznego mogą przyspieszać postęp zmian płucnych (11).

Nawet u 25% chorych na LAM próba rozkurczowa z lekiem rozszerzającym oskrzela jest dodatnia. Znacznie więcej chorych podaje w wywiadzie obecność świstów, a u niektórych z nich świsty są słyszalne i związane z wysiłkiem. Rozważenie zastosowania wziewnych leków rozszerzających oskrzela jest rekomendowane przez wielu autorów oraz aktualne zalecenia ERS (3, 11, 18). Natomiast nie istnieją żadne dowody na korzystne efekty stosowania glikokortykosteroidów u chorych na LAM.

W oparciu o badanie na dużej grupie chorych Tavier da Silva i wsp. wykazali, że LAM jest związana z obniżeniem mineralnej gęstości kości u znacznej części pacjentów niezależnie od terapii progesteronem (18). W oparciu o wyniki tego badania zaleca się, aby chore na LAM były poddawane okresowemu badaniu densytometrycznemu. W przypadku stwierdzenia osteoporozy stosuje się standardowe leczenie (wapń, suplementy witaminy D oraz bisfosfoniary). Wobec szybkiego obniżenia gęstości mineralnej kości po przeszczepieniu płuc rekomendowane jest wczesne rozpoczęcie zdecydowanego leczenia u chorych na LAM z zaawansowanymi zmianami w płucach i osteopenią. Oprócz leczenia farmakologicznego zaleca się także ćwiczenia fizyczne utrzymujące masę ciała oraz trening wytrzymałościowy (11).

W bardziej zaawansowanych postaciach choroby istnieje na ogół konieczność stosowania tlenoterapii. Wobec występowania hipoksemii spowodowanej wysiłkiem fizycznym u chorych z prawie normalnymi wartościami DLCO i FEV<sub>1</sub> pomiar jedynie saturacji i ciśnienia

parcjalnego tlenu w spoczynku nie jest wystarczający do oceny konieczności tlenoterapii w czasie wysiłków (18). Istnieją zatem wskazania do wykonania testu wysiłkowego z oceną saturacji w czasie jego trwania.

## Leczenie hormonalne

Leczeniem, które było konsekwentnie stosowane u chorych na LAM przez lata, była terapia antyestrogenowa. Racjonalne uzasadnienie takiego postępowania opierało się na fakcie, że LAM występuje prawie wyłącznie u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, a jej rozpoznanie po menopauzie należy do rzadkości i na ogół dotyczy kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą. Ponadto opisywano progresję choroby w ciąży, jak również w następstwie przyjmowania estrogenów. Odkrycie, że komórki LAM mają receptory estrogenowe i progesteronowe dostarczyło naukowych dowodów wspierających taką formę terapii (2, 18). W konsekwencji wiele kobiet chorych na LAM było leczonych różnymi preparatami antyestrogenowymi, jak również operacyjnie poprzez usunięcie jajników. Najczęściej stosowanym lekiem był progesteron, podawany domięśniowo w formie depot (np. 400 mg/miesiąc medroksyprogesteronu) lub doustnie (10 mg jeden lub dwa razy dziennie). Jednak jak dotychczas nie przeprowadzono żadnego kontrolowanego placebo badania dotyczącego leczenia chorych na LAM lekami antyestrogenowymi.

Doniesienia w literaturze odnośnie skuteczności terapii antyestrogenowej, opierające się na badaniach retrospektywnych były sprzeczne w ostatnich dwóch dekadach. W retrospektywnym badaniu Johnson i Tattersfield wykazali, że pacjentki leczone progesteronem miały niższy spadek FEV<sub>1</sub> (ale statystycznie nieistotny) i DLCO (istotny) w porównaniu z chorymi, które nie były leczone (18). Jednak te dwie analizowane grupy nie były jednolite pod względem wstępnych wyników badań czynnościowych. W kolejnym także retrospektywnym badaniu dużej grupy pacjentek z LAM (275 pacjentek), Tavier da Silva i wsp. wykazali, że całkowite roczne tempo spadku FEV<sub>1</sub> i DLCO nie różniło się istotnie między grupą pacjentek leczonych doustnym bądź domięśniowym preparatem progesteronu, a pacjentkami nieleczonymi, po dopasowaniu grup pod względem różnic we wstępnych badaniach czynnościowych, wieku i długości trwania choroby (16). Obserwowano natomiast zwiększenie odsetka oponiaków u chorych na LAM, co mogło także być związane z terapią progesteronem. Wobec braku istotnych dowodów na skuteczność takiego leczenia, nie zaleca się obecnie jego rutynowego stosowania u wszystkich chorych, a jedynie dopuszcza możliwość podjęcia próby terapii progesteronem u pacjentek z szybką progresją choroby w postaci upośledzenia czynności płuc (11). W przypadku podjęcia leczenia progesteronem może być on sto-

sowany przez 12 miesięcy z kliniczną i czynnościową oceną układu oddechowego dokonywaną co 3 miesiące. W przypadku dalszego pogarszania się czynności płuc i objawów w trakcie rocznego leczenia należy zakończyć podawanie progesteronu.

### Inhibitory mTOR

Wyniki dwóch prospektywnych otwartych badań klinicznych sugerują, że inhibitor mTOR sirolimus zmniejsza objętość naczyńniakomięśniakotłuszczaków. Nie oceniano jednak wpływu badanego leku na wystąpienie krwawienia z tych zmian. Ponadto nie porównywano względnych korzyści i ryzyka takiego leczenia z obecnie ustalonym standardowym leczeniem naczyńniakomięśniakotłuszczaków, tj. embolizacją i leczeniem operacyjnym oszczędzającym miąższ nerek. Wpływ inhibitorów mTOR na wskaźniki czynności płuc jest w chwili obecnej nie do końca jasny, a ich stosowanie może wiązać się z licznymi działaniami niepożądanymi (11). W jednym ze wspomnianych badań 25 osób chorych na TSC i/lub LAM otrzymywało przez 12 miesięcy sirolimus, a kolejne 12 miesięcy prowadzono obserwację. Leczenie sirolimusem związane było ze zmniejszeniem objętości naczyńniakomięśniakotłuszczaków, a u chorych na LAM obserwowano wzrost wartości  $FEV_1$  i FVC, a zmniejszenie objętości zalegającej (*residual volume* – RV) w czasie leczenia, natomiast nie obserwowano wpływu na DLCO. Korzystny efekt leczenia po zaprzestaniu przyjmowania przez pacjentów badanego leku miał tendencję do wycofywania się, chociaż poprawa wskaźników spirometrycznych utrzymywała się u znacznej części pacjentów. Leczenie było obciążone występowaniem licznych działań niepożądanych (biegunka, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie jamy ustnej i infekcje układu oddechowego) (1). W chwili obecnej toczą się badania randomizowane, kontrolowane placebo, z podwójnie ślepą próbą, m.in. badanie CAST, w którym głównym punktem końcowym jest zmniejszenie się objętości naczyńniakomięśniakotłuszczaków pod wpływem rapamycyny, a punktem dodatkowym jest wpływ leku na wskaźniki czynności płuc. W 2006 r. rozpoczęto trzyletnie wieloośrodkowe badanie MILES, gdzie głównym punktem końcowym jest zmiana  $FEV_1$  pod wpływem leczenia sirolimusem. Wyniki tych badań w chwili obecnej nie są jeszcze znane (1).

### Powikłania płucne

LAM jest chorobą, w której najczęściej spośród chorób płuc dochodzi do powikłania w postaci odmy opłucnej i często jest ona pierwszym objawem choroby. Spośród 395 chorych na LAM pozostających w rejestrze Fundacji LAM u 260 pacjentów (66%) wystąpiła odma opłucnowa, u 70% z nich obserwowano nawrót odmy, w tym u 8% doszło do jednoczesowej obustronnej odmy (1, 17). W przypadku typowego leczenia odmy opłucnowej (aspiracja, drenaż jamy opłucnej) do nawrotów odmy dochodzi bardzo często (u 66% cho-

rych). Większą skutecznością w zapobieganiu nawrotom odmy u chorych na LAM cechuje się zarówno pleurodeza chemiczna (ponowna odma u 27%), jak i chirurgiczna (kolejna odma u 32%) (1).

Stąd pleurodeza chemiczna zalecana jest obecnie u chorych na LAM już przy wystąpieniu pierwszej odmy (11). Wcześniejsze zabiegi chirurgiczne lub pleurodeza chemiczna mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia okołoperacyjnego i trudnościami technicznymi u chorych poddawanych przeszczepieniu płuc. Jednak obecnie uważa się, że nie stanowią one przeciwwskazania do transplantacji płuc, a jedynie zaleca się, aby chorego skierować do ośrodka transplantacyjnego posiadającego doświadczenie z chorymi na LAM (11).

Obecność chłonki w jamie opłucnej jest rzadszym niż odma opłucnowa powikłaniem LAM, z częstością około 20 do 30% wśród opisanych przypadków, jednak na ogół stanowi trudny problem leczniczy. Postępowanie powinno być uzależnione od ilości płynu oraz obecności objawów klinicznych. W przypadku niewielkiej ilości płynu i braku objawów klinicznych wystarczającym postępowaniem może być obserwacja lub punkcja opłucnej. W leczeniu chorych z większą ilością płynu, powodującą duszność, poza doraźną punkcją opłucnej zaleca się dietę z ograniczeniem tłuszczów i suplementacją triglicerydów o średniej długości łańcucha. Powtarzane punkcje opłucnej prowadzą do niedożywienia i mogą wiązać się z powikłaniami infekcyjnymi. Na ogół większość pacjentów wymaga zastosowania chemicznej lub chirurgicznej pleurodezy (1, 3, 10, 11).

### Naczyńniakomięśniakotłuszczaki

Naczyńniakomięśniakotłuszczaki rzadko powodują wystąpienie objawów, jednak w przypadku dużych zmian może dojść do krwawienia i zagrażającego życiu krwotoku do jamy brzusznej. U chorych na S-LAM zmiany są zazwyczaj pojedyncze, małe i jednostronne, natomiast w przypadku TSC-LAM są one znacznie większe, obustronne i liczne, jak również skłonne do krwawienia (1). Zwiększone ryzyko krwawienia związane jest z rozmiarem naczyńniakomięśniakotłuszczaka i znacznie wzrasta w przypadku zmian przekraczających 4 cm. W celu oceny dynamiki wzrostu tak duże zmiany powinny być obserwowane w badaniu USG dwa razy w roku, jak również należy rozważyć zastosowanie embolizacji lub zabiegu operacyjnego z oszczędzeniem nerki (11). Bezobjawowe zmiany poniżej 4 cm nie wymagają leczenia, a jedynie powinny być raz w roku oceniane w badaniu ultrasonograficznym (11).

### Przeszczepienie płuc

Jedynym obecnie dostępnym leczeniem w zaawansowanej postaci LAM pozostaje przeszczepienie płuc. Pierwsza transplantacja płuc u chorej na LAM została przeprowadzona w 1983 roku, od tego czasu dokonano ponad

100 przeszczepień płuc (2). Początkowo donoszono o częstszym przeszczepianiu jednego płuca, obecnie częściej wykonuje się przeszczepienie obu płuc, co jest związane z lepszymi wskaźnikami czynności płuc po przeszczepieniu oraz mniejszą ilością powikłań specyficznych dla LAM (11). Do najczęstszych powikłań okołotransplantacyjnych związanych z LAM należą: krwotok okołoperacyjny, odma po stronie płuca biorcy w przypadku przeszczepienia jednego płuca oraz obecność chłonki w jamie opłucnowej. Dotychczas opisano kilka przypadków nawrotu LAM w przeszczepionym płucu. Na podstawie badań molekularnych z użyciem DNA stwierdzono, że komórki LAM pochodzą od biorcy płuca, sugerując zdolność tych komórek do dawania przerzutów. W ciągu ostatniego dziesięciolecia poprawiły się wyniki przeżyć po transplantacji, a porównanie chorych na LAM z pacjentami po przeszczepieniu płuc z powodu innych chorób wypada korzystnie. W ostatnio opublikowanych raportach, dotyczących przeżycia chorych na LAM po transplantacji, przeżycie roczne wyniosło 86%, trzyletnie – 76% i pięcioletnie – 65% (11).

Z powodu niewielkiej liczby chorych i trudnego do przewidzenia spadku wskaźników czynności płuc ściśle kryteria kierowania chorych do ośrodków transplantacyjnych są trudne do ustalenia. Większość autorów zaleca rozważenie przeszczepienia płuc u chorych

z ciężkimi zaburzeniami czynności płuc ( $FEV_1 < 30\%$  wartości należnej), postępującą chorobą oraz pozostających na stałej tlenoterapii (1, 2). Według zaleceń ERS z 2010 r. transplantacja płuc powinna być rozważana u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności płuc, którzy znajdują się w III lub IV klasie NYHA, mają hipoksemię spoczynkową, a ich maksymalne zużycie tlenu wynosi  $< 50\%$  wartości należnej (11).

### Nowe możliwości terapeutyczne

Badania nad LAM i stwardnieniem guzowatym przyniosły bogactwo potencjalnych możliwości terapeutycznych, które mogłyby być poddane dalszym badaniom klinicznym. Należą do nich wspomniane już inhibitory mTOR (sirolimus i everolimus), inhibitory Rheb (inhibitor farnesyltransferazy i statyny), wybiórczy antagonist estrogenów (fispemifen), inhibitory kinazy tyrozynowej (mesylat imatinibu), inhibitory metaloproteinaz (doksycyklina), inhibitory angiogenezy (bevacizumab) oraz inhibitory limfangiogenezy (przeciwciała anty VEGF-D) (1, 6). W obliczu braku skutecznego leczenia LAM, pacjenci powinni być zachęceni do udziału w badaniach klinicznych oceniających nowe możliwości terapeutyczne. Szybki postęp, jaki dokonał się ostatnio odnośnie wiedzy na temat biologii molekularnej LAM daje pewną nadzieję pacjentom, jak również lekarzom zajmującym się tym rzadkim schorzeniem.

### PIŚMIENNICTWO

- McCormack FX: Lymphangioleiomyomatosis: A Clinical Update. *Chest* 2008; 133: 507-16.
- Johnson SR: Lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 1056-65.
- Taviera-DaSilva AM, Steagall WK, Moss J: Lymphangioleiomyomatosis. *Cancer Contr* 2006; 13 (4): 276-83.
- Costello LC, Hartman TE, Ryu JH: High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 591-4.
- Moss J, Avila NA, Barnes PM et al.: Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 669-71.
- Juvel SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ, Downey GP: Molecular pathogenesis of lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 398-408.
- Chu SC, Horiba K, Usuki J et al.: Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1999; 115: 1041-52.
- Johnson SR, Tattersfield AE: Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052-57.
- Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB et al.: Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2004; 59: 800-3.
- Ryu JH, Moss J, Beck GJ et al.: The NHLBI Lymphangioleiomyomatosis Registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 105-111.
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R et al.: European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14-26.
- Franz DN, Brody A, Meyer C et al.: Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 661-8.
- Antón E, Casanova Á, Xaubet A et al.: Lymphangioleiomyomatosis: a study of 72 patients from the Spanish Registry. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26: 85-91.
- Smolarek A, Messner LL, McCormack FX et al.: Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 810-815.
- Cohen MM, Pollock-BarZiv S, Johnson SR: Emerging clinical picture of lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2005; 60: 875-79.
- Taviera-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ et al.: Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004; 126: 1867-74.
- Young LR, Almoosa KF, Pollock-BarZiv S et al.: Patient perspectives on management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2006; 129: 1267-73.
- Steagall WK, Taviera-DaSilva AM, Moss J: Clinical and molecular insights into lymphangioleiomyomatosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: S49-S66.

otrzymano/received: 17.02.2011  
zaakceptowano/accepted: 16.03.2011

Adres/address:  
\*Małgorzata Sobiecka  
I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc  
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa  
tel.: (22) 431-21-47, fax: (22) 431-24-43  
e-mail: m.sobiecka@igichp.edu.pl