

Diagnostiek en behandeling van lymfangioleiomyomatose

Standpunt document van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) n.a.v.: 'Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical practice Guidelines: Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management' en de aanvullende ATS/JRS richtlijn 'Lymphangiomyomatosis diagnosis and management; high resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy and pleural disease management'.^{1,2}

Hoofdstuk 1

1. Onderwerp en probleemstelling

Lymfangioleiomyomatose (LAM) is een zeldzame progressieve multisysteem ziekte, die met name vrouwen in de vruchtbare periode treft en gekarakteriseerd wordt door een cysteus longbeeld en de proliferatie van immature gladde spiercellen in de betrokken organen.³ De term sporadische LAM wordt gebruikt voor patiënten die geen tubereuze sclerose complex (TSC) hebben. De term TSC-LAM refereert naar patiënten met LAM in het kader van TSC.

Het natuurlijke beloop is variabel, maar de jaarlijkse afname van het geforceerde expiratoire volume in 1 seconde (FEV1) varieert gemiddeld van 40-134 ml/jaar.⁴⁻⁷ Onder andere door de afname in longfunctie is de geschatte mediane overleving van niet-getransplanteerde patiënten in de Verenigde Staten 29 jaar vanaf het begin van de symptomen en 23 jaar na de diagnose.⁸ Sinds 2000 zijn er meer inzichten gekomen in de pathofysiologie van LAM wat heeft geleid tot de ontwikkeling van een potentieel effectieve behandeling genaamd mTOR remming, bijvoorbeeld in de vorm van sirolimus. In klinische studies is o.a. een gunstig effect op de achteruitgang van de longfunctie aangetoond bij het gebruik van mTOR remming. Er is echter nog geen vergoedingsregeling voor deze indicatie in Nederland.

In 2010 is er een Europese richtlijn verschenen ten aanzien van de diagnose en behandeling van LAM patiënten en in mei 2016 is een praktische richtlijn verschenen over de diagnostiek en behandeling van LAM patiënten vanuit de American Thoracic Society (ATS) en de Japanese Respiratory Society (JRS). In november 2017 zijn er tevens nog extra aanbevelingen op de ATS/JRS richtlijnen verschenen, hierna kortweg de internationale LAM richtlijnen te noemen. Het betreffen evidence-based richtlijnen met aanbevelingen die voor het overgrote deel worden ondersteund door de auteurs van dit document.

Enkele aanbevelingen zijn aangepast aan de Nederlandse situatie.

Voorliggend standpunt geeft richting aan de Nederlandse longarts hoe om te gaan met LAM. Ook voor andere disciplines, betrokken bij de zorg voor patiënten met LAM (en TSC-LAM), kan het document richtinggevend zijn.

1.2 Doelstelling en doelgroep

Het standpunt heeft als doel:

1. Het vertalen op hoofdlijnen van de internationale richtlijn over diagnostiek en behandeling van patiënten met LAM.
2. Het vertalen van de aanbevelingen hierin en waar nodig deze van commentaar voorzien, rekening houdend met de Nederlandse situatie.
3. Het uitwerken van de therapeutische mogelijkheden voor LAM anno 2018.

1.3 Samenstelling van de schrijf- en leescommissie

Schrijfcommissie

Drs. M.J.R. Quanjel

Dr. A.M.H. Vergeer, internist-endocrinoloog UMCU met expertise op het gebied van TSC

Drs. F.T. van Beek

Dr. P. Bresser
Dr. R.E. Jonkers
Prof. dr. J.W.J. Lammers
Drs. J. Miedema
Dr. R.L. Mostard
Dr. L.M. van den Toorn
Dr. M. Veltkamp

Dr. M.S. Wijsenbeek
Prof. dr. J.C. Grutters

Leescommissie
Bestuur LAM stichting
Longartsen sectie ILD (namen afhankelijk van de reacties)

1.4 Werkwijze en gebruikte methode

Dit standpunt bevat om redenen van leesbaarheid en bruikbaarheid een Nederlandse samenvatting van beide internationale LAM richtlijnen aangevuld met commentaar naar aanleiding van recent verschenen publicaties en toespitsing op de Nederlandse praktijkvoering. Voor een volledig begrip van de aanbevelingen wordt dan ook nadrukkelijk verwezen naar de oorspronkelijke richtlijnen. Uit oogpunt van efficiëntie is besloten om geen Nederlandse richtlijn LAM te schrijven maar een standpunt om richting te geven aan zorgverleners en zorggebruikers. Er is voor het standpunt dan ook geen formele nieuwe literatuur search en beoordeling verricht. In plaats daarvan is gekozen voor een beperkte literatuursearch die de meest recente inhoudelijke inzichten in de achtergrond en behandeling van de ziekte geeft, geschreven door de schrijfcommissie.

Patiëntenperspectief

De werkgroep beschouwt de communicatie met patiënten en diens familie als een wezenlijk onderdeel van dit document.

Juridische en verzekeringstechnische betekenis van een standpunt

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg voor de gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie waar nodig in individuele gevallen afwijken van een richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit – indien relevant – in overleg met de patiënt te gebeuren. Afwijkingen van een richtlijn dienen altijd beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

De status van een standpunt is minder duidelijk dan die van een richtlijn en kent geen vastomlijnd begrippenkader. In dit standpunt wordt positie genomen ten aanzien van de huidige internationale richtlijn over diagnostiek en behandeling van volwassen patiënten met LAM. De internationale richtlijn vormt dan ook een integraal onderdeel van het standpunt.

Het is niet gebruikelijk om een standpunt te autoriseren in de ledenvergadering van de NVALT. Een standpunt heeft in principe een tijdelijk karakter. Echter, gezien de zeldzaamheid van LAM is het ontwikkelen van een Nederlandse richtlijn voor LAM niet realistisch. Een standpunt is in deze situatie het meest voor de hand liggende kwaliteitsdocument om richting te geven aan de zorg voor LAM in ons land.

1.6 Belangenverstrengeling

Potentiële belangenverstrengeling is geïnterviewd conform de procedure beschreven in de 'Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling' (KNAW, KNMG, 2012). Een overzicht van door de leden van de werkgroep gemelde belangen is opgenomen in bijlage 2. De individuele belangenverklaringen zijn opvraagbaar bij het secretariaat van de NVALT. In het werkproces heeft de schrijfcommissie ervoor zorg gedragen dat leden, die potentiële belangenverstrengeling hadden ten aanzien van de interventies waarover een besluit werd genomen, niet aan die besluitvorming hebben deelgenomen.

1.7 Traject van goedkeuring

Het concept standpunt is ter beoordeling aangeboden aan een leescommissie bestaande uit longartsen uit de sectieILD van de NVALT en een internist-endocrinoloog uit het UMCU met expertise op het gebied van het TSC. Het standpunt is daarna ter beoordeling aangeboden aan alle leden van de NVALT. De commentaren zijn gebundeld en indien steekhoudend meegenomen in de definitieve versie.

1.8 Geldigheidsduur en onderhoud

Indien er nieuwe literatuur beschikbaar komt met duidelijke klinische implicaties dan zal het standpunt worden herzien. Een standaard herziening met een nieuwe literatuursearch zal elke vijf jaar volgen of eerder indien noodzakelijk.

Hoofdstuk 2 Kliniek en pathogenese

2.1 Definitie

Lymfangioleiomyomatose (LAM) is een zeldzame systemische neoplastische ziekte die geassocieerd is met cysteuze longdestructie, chyleuze accumulatie van vocht en abdominale massa's inclusief angiomyolipomen en lymfangioleiomyomen. LAM komt met name voor bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Er zijn slechts enkele mannen en kinderen met LAM beschreven. LAM komt zowel sporadisch voor als bij patiënten met het tubereuze sclerose complex (TSC). TSC is een autosomaal dominant overervend syndroom met variabele klinische expressie. Het is een multisysteem aandoening die gepaard kan gaan met epileptische insulten en cognitieve beperking en waarbij er afwijkingen op kunnen treden in meerdere organen, zoals de hersenen, ogen, hart, lever, nieren en huid. Het gaat hierbij onder andere om reuscelastrocytomen, tubers en angiomyolipomen.⁹⁻¹¹

2.2 Klinische presentatie

De symptomen zijn afhankelijk van de localisatie van de ziekte. Patiënten kunnen last hebben van progressieve dyspnoe (70%), moeheid (70%), spontane pneumothorax (36%), pijn op de borst (10-15%), hoest (10-15%); pleurale effusie (21%), strak gevoel op de borst of dyspnoe gerelateerd aan de cyclus (<10%), chyloptoe (7%) en/of chylus in de urine/ontlasting (<10%).^{12,13}

De FEV1 bij LAM patiënten neemt ongeveer twee tot vier keer sneller af met de leeftijd dan bij gezonde volwassenen.

Dyspnoe tijdens dagelijkse activiteiten, recidiverende pneumothorax en/of hypoxemie waarvoor zuurstof geïndiceerd is, treedt bij de meeste mensen op binnen tien jaar na het stellen van de diagnose zonder behandeling.

Renale angiomyolipomen (AML) komen bij 30% van de patiënten met sporadische LAM voor en bij > 80% van de TSC-LAM patiënten.¹⁴⁻¹⁷ Renale AML zijn benigne massa's die uit bloedvaten, spierweefsel en vet bestaan. De kleine laesies zijn vaak asymptomatisch, maar wanneer de laesies groter zijn dan 4 cm kunnen patiënten zich met een bloeding presenteren. Grote, bilaterale of multipole AML komen vaker voor bij TSC-LAM dan bij sporadische LAM. Lymfatische manifestaties zijn daarentegen meer voorkomend in het kader van een sporadische LAM in vergelijking met TSC-LAM.

Lymfangioleiomyomen in het retroperitoneum, bekken en minder frequent in het mediastinum zijn benigne tumoren gevuld met lymfatisch vocht welke bij 16-38% van de LAM patiënten voorkomen. Deze kunnen asymptomatisch voorkomen of klachten geven van misselijkheid, abdominale pijn, oedeem van de onderste extremiteiten of blaasklachten.¹⁸ Angiomyolipomen van de lever, milt en sclerotische botlaesies kunnen voorkomen bij sporadische LAM, maar worden meer frequent gezien in het kader van TSC-LAM.

Nederlandse aanbeveling op basis van expert opinion:

Bij iedere patiënt met LAM moet de diagnose TSC worden overwogen. Dit kan niet alleen consequenties hebben voor de patiënt zelf, maar ook voor zijn of haar nageslacht en overige familie. Het is daarom belangrijk om aandacht te besteden aan epilepsie, mentale retardatie, autisme en

huidafwijkingen zoals angiofibromen in het gelaat. Ook de familieanamnese kan hier aan bijdragen. Bij twijfel is het verstandig een patiënt te overleggen met of te verwijzen naar een TSC expertisecentrum. In Nederland zijn dit het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam en het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

2.3 Incidentie en prevalentie

De schatting van het voorkomen van sporadische LAM ligt rond de 3-5 per miljoen volwassen vrouwen. In het kader van TSC komt LAM in 30-40% voor bij volwassen vrouwen en veel minder vaak bij mannen (10-13%) en kinderen.^{19,20} Wereldwijd zijn er ongeveer 1 miljoen TSC patiënten.²¹ LAM kan in alle rassen voorkomen, maar er is mogelijk een hogere prevalentie onder Kaukasische vrouwen in vergelijking met Afrikaanse of Aziatische komaf.¹⁴

2.4 Pathogenese

Het exacte mechanisme is niet bekend, maar lijkt te berusten op excessieve proliferatie van atypische gladde spiercellen (LAM cellen) ten gevolge van een verminderde functie van TSC genen. In de meerderheid van het aangedane weefsel van een patiënt met een sporadische LAM wordt een verlies van heterogeniteit en somatische mutaties van TSC2 genen gevonden. Additionele factoren kunnen nog een rol spelen bij de proliferatie bij sporadische LAM patiënten zoals oestrogenen en andere groeifactoren, zoals vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D).²²⁻²⁴

Genetische studies hebben clonale origines laten zien van pulmonale en extrapulmonale afwijkingen. De neoplastische cellen die de longen infiltreren hebben kenmerken van gladde spiercellen en een goedaardig histologisch karakter. Ze ontstaan uit een onbekende bron, circuleren in het bloed en in lymfoïde vloeistoffen en dragen *TSC1* of *TSC2* mutaties. Deze TSC genen coderen voor tuberine en hamartine, eiwitten die deel uitmaken van een tumorsuppressor complex. Het verlies van de functie van dit complex leidt tot activering van het *mechanistic target of rapamycin* (mTOR) pad wat betrokken is bij meerdere cellulaire functies zoals cellulaire groei, motiliteit en overleving. Deze activering leidt vervolgens tot onder andere een ongeremde celgroei.

LAM cellen brengen eveneens de lymfangiocytair groeifactor *vascular endothelial growth factor D* (VEGF-D) tot expressie, wat waarschijnlijk leidt tot toegang tot lymfatische kanalen en metastatische verspreiding. Slechts een klein deel van de cellen binnen een LAM laesie heeft een TSC mutatie, wat suggereert dat recrutering van stromale cellen een belangrijke rol speelt in de pathogenese. In tegenstelling tot TSC patiënten die kiembaanmutaties hebben in het *TSC1* of het *TSC2* gen, hebben patiënten met een sporadische LAM alleen somatische mutaties en zijn deze derhalve niet overerfbaar.

Hormonale schommelingen zoals tijdens een zwangerschap en bij exogene toediening van oestrogenen spelen een duidelijke rol in de pathogenese van LAM. Dit wordt ondersteund door de aanwezigheid van oestrogeenreceptoren op LAM cellen, een grote kans op verergering van de ziekte tijdens de zwangerschap en een langzamere longfunctiedaling na de menopauze. Oestrogenen spelen mogelijk ook een rol bij celinvasie en migratie.

Het mechanisme van het ontstaan van cysten is onduidelijk. Mogelijk ontstaan deze ten gevolge van bronchusobstructie, weefseldestructie door proteasen en dysregulatie van lymfangiogenese.

Hoofdstuk 3 Aanvullend Onderzoek

3.1 Laboratoriumonderzoek

Aanvullend laboratoriumonderzoek kan helpen in de differentiaaldiagnose, zoals alfa-1-antitrypsine en Sjögren antistoffen. De VEGF-D wordt gebruikt om de differentiaaldiagnose te versmallen en daarmee de noodzaak van een longbiopt te verminderen.

Vraag: moet VEGF-D gebruikt worden om de diagnose LAM te bevestigen bij cysteuze longafwijkingen?

De diagnose wordt bij voorkeur met zo min mogelijk invasief onderzoek vastgesteld. Ondanks dat de HRCT heel typisch kan zijn met diffuse dunwandige ronde cysten is het onvoldoende om de diagnose LAM met zekerheid te kunnen stellen. De diagnose kan definitief gesteld worden indien de HRCT typisch is en wordt begeleid door een van de volgende kenmerken: TSC, renaal angiomyolipoom, cysteuze lymfangioleiomyomen of chyleus vocht in de thorax of abdomen. In het geval dat bovengenoemde kenmerken niet aanwezig zijn, maar er wel klinische consequenties aan verbonden zijn dan is histologie middels een longbiopt geïndiceerd.

Serum VEGF-D is een biomarker die de noodzaak tot invasieve diagnostiek kan verminderen. In een systematische review bleek dat in het merendeel van de vrouwen met LAM het VEGF-D verhoogd was, terwijl dit normaal was in andere cysteuze longziekten zoals pulmonale Langerhanscel histiocytose, emfyseem, folliculaire bronchiolitis, lymfocytair interstitiële pneumonie en Birt-Hogg-Dubé syndroom. De optimale grens om een verhoogd VEGF-D tgv cysteuze longafwijking in het kader van LAM te onderscheiden van een andere oorzaak van een verhoogd VEGF-D lag tussen de 600-800 pg/ml/. Het advies vanuit de ATS en de Japanse richtlijn is om een VEGF-D ondergrens van 800 pg/ml aan te houden aangezien er dan sprake is van een sensitiviteit van 73 % en een specificiteit van 99%. VEGF-D blijkt te variëren binnen de ziektemanifestaties. Een studie toonde bijvoorbeeld hogere spiegels aan bij lymfatische betrokkenheid in vergelijking met patiënten zonder lymfatische betrokkenheid. Een andere studie toonde aan dat een spiegel van 800 pg/ml effectief onderscheid kan maken tussen patiënten met en zonder cysteuze afwijkingen op de CT thorax. In de MILES trial werd gezien dat VEGF-D ook gebruikt kan worden als potentiële prognostische en voorspellende biomarker. De spiegels daalden in de sirolimusgroep en er was een relatie met een positieve respons op de longfunctie in de sirolimusgroep, terwijl er in de placebogroep een sterkere daling optrad van de longfunctie bij hogere VEGF-D waarden.

Aanbeveling: VEGF-D bepaling is geïndiceerd bij cysteuze afwijkingen waarbij er nog geen klinische bevestiging of extrapulmonale radiologische kenmerken van LAM zijn voordat invasieve diagnostiek wordt overwogen (sterke aanbeveling, gebaseerd op gemiddelde-kwaliteit bewijs) ¹. Een 'definite' LAM kan worden gesteld bij een passend klinisch beloop, karakteristieke HRCT en een VEGF-D \geq 800 pg/ml ²

3.2 Longfunctie

Longfunctie is een belangrijke graadmeter in het evalueren van dyspnoe bij LAM, echter in ogenschouw nemend dat een normale longfunctie LAM niet uitsluit. 30-60% van de patiënten heeft een normale longfunctie bij presentatie, 25-66% heeft een obstructieve curve waarvan ongeveer 30% reversibiliteit vertoont, minder dan een kwart heeft een gecombineerde restrictieve en obstructieve functiestoornis en 60-90% heeft een verminderde DLCO. Ten gevolge van hyperinflatie kan het totale longvolume (TLC) of het residuaal volume (RV) verhoogd zijn. Een verminderde diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (DLCO), verminderde zuurstofsaturatie, verminderde 6 minuten looptest en/of een hypoxemie in het bloed kunnen de noodzaak tot het gebruik van zuurstof bepalen.²⁷

3.3 Beeldvorming

De thoraxfoto kan variëren van normaal tot afwijkend met reticulatie door compressie van grotere cysten, hyperinflatie, emfyseemachtige veranderingen en pleuravocht.

Een high-resolution computed tomography (HRCT) van de thorax moet worden verricht bij een verdenking op LAM. Vaak wordt deze echter verricht in het kader van onverklaarde dyspnoe, recidiverende pneumothoraces, of progressieve dyspnoe bij inspanning en worden de cysten per toeval gevonden. Indien er longcysten worden gezien dan is er tevens een indicatie voor een CT abdomen om te zien of er angiomyolipomen of niertumoren aanwezig zijn.

Cysten zijn de belangrijkste bevinding bij LAM en hebben karakteristieke kenmerken: dunwandig, goed afgrensbaar, bilateraal en zonder predominantie. Ze variëren van 2-40 mm in diameter en hun wandjes van 0,1 tot 2 mm in dikte. LAM zou in ieder geval overwogen moeten worden bij meer dan 10 typische cysten.^{18,28}

3.4 Histopathologie

De twee belangrijkste pathologische bevindingen bij pulmonale LAM zijn longcysten en gladde-spier LAM-cellen. Er wordt een abnormale proliferatie van gladdespierachtige cellen gezien welke uit twee typen bestaan. Een type lijkt op vasculaire gladde spiercellen en de andere meer op cuboidale cellen die andere kenmerken van perivasculaire epithelioïde cellen hebben (PECs), inclusief een helder tot granulaar licht eosinofiel cytoplasma gelokaliseerd in een perivasculaire locatie. Het interstitium is verdikt met de aanwezigheid van LAM cellen, rond en in de pulmonale lymfevaten, venules en luchtwegen.²⁹ De lymfevaten en veneuze vaten zijn vaak getordeerd en gedilateerd. Hemosiderose is veelvoorkomend en ontstaat door niet significante bloedingen ten gevolge van scheurtjes van de venules.

Immunohistochemische kleuringen voor melanocyten markers (HMB-45, MELan-A, tyrosinase, microphthalmia transcription factor, NKI/C3 en spiermarkers (gladdespieractine, calpinine) zijn vaak positief. HMB-45 positiviteit is een klassieke bevinding, maar niet noodzakelijk voor de diagnose. Vaak wordt er tevens immunoreactiviteit van LAM cellen gezien voor oestrogeen- en progesteronreceptoren.

Bovengenoemde kleuringen kunnen ook op cytologisch materiaal plaatsvinden. Een BAL heeft echter geen meerwaarde.^{30,31}

3.5 Genetische diagnostiek

TSC gendiagnostiek is niet aangewezen voor patiënten met sporadische LAM gezien er zich hier geen mutaties in de kiembaan bevinden en er dus geen DNA mutaties in het perifere bloed aanwezig zijn. Negatieve genetische diagnostiek in het kader van een verdenking op TSC-LAM sluit deze diagnose niet uit aangezien er in ongeveer 50% van de gevallen geen mutatie wordt aangetoond bij een wel klinisch manifeste ziekte. Het vinden van een pathogene mutatie in het TSC1 of TSC2 gen kan wel bijdragen aan het stellen van de diagnose. Bovendien kan dit van belang zijn bij familieonderzoek en bij een eventuele kinderwens.³²

3.6 Diagnose

Van oudsher werd de definitieve diagnose gesteld door pathologische of cytologische identificatie van LAM cellen. De ATS/JRS richtlijn heeft nu nieuwe criteria opgesteld om de definitieve diagnose LAM te stellen. Dit kan als mensen typische longcysten hebben en 1 of meer van onderstaande kenmerken: patiënten met TSC, renale angiomyolipomen, VEGF-D > 800 pg/ml, chyleus vocht, andere typische CT kenmerken van lymfangioleiomyomen, cytologisch aangetoonde LAM cellen in vocht of lymfeklieren en/of histologische bevestiging door longbiopt of retroperitoneale massa's of vanuit het bekken (zie ook tabel in de bijlage).^{1, 2,18} Indien er alleen maar sprake is van typische cysten op de HRCT dan kan een histologisch biopt wel worden overwogen indien de patiënt dit wenst en dit therapeutische consequenties heeft, zoals het gebruik van mTOR remming.

Vraag: kunnen patiënten de klinische diagnose LAM krijgen enkel op basis van HRCT bevindingen indien deze typische dunwandige cysten toont zonder dat er andere LAM karakteristieken aanwezig zijn?

Bewijs:

Er zijn drie studies gedaan waarbij de HRCT leidend was voor het stellen van de diagnose LAM bij groepen patiënten met diffuse cysten in de longen. In het totaal gaat het om 72 patiënten met histologisch bewezen LAM en 141 patiënten zonder LAM. Ervaren thoraxradiologen stelden de juiste diagnose op alleen de HRCT met een sensitiviteit van 87,5% en een specificiteit van 97,5%. Het panel van de ATS/JRS richtlijn heeft echter weinig vertrouwen in deze waarden, omdat er mogelijk een selectiebias is aangezien de patiënten niet opeenvolgend zijn geïncludeerd en er geen patiënten meededen bij wie de diagnose onzeker was. Daarnaast kunnen deze cijfers niet vertaald worden naar

een kliniek waar een minder ervaren thoraxradioloog de scans beoordeelt. Tevens zijn in de studies niet alle mogelijke oorzaken van cysteuze longziekten meegenomen die LAM kunnen nabootsen. Voordelen: Het voordeel van het stellen van de diagnose LAM op basis van alleen een HRCT is dat het non-invasief is en een eventueel biopt voorkomen kan worden.

Nadelen: Vals-positieve resultaten kunnen er toe leiden dat de onderliggende ziekte niet juist behandeld wordt en dat iemand mogelijk onterecht medicatie gebruikt met eventuele bijwerkingen en hoge kosten.

Conclusie: om de klinische diagnose LAM op alleen de HRCT te stellen vindt het panel dat de specificiteit minstens 95% moet zijn. Omdat het panel zijn twijfels heeft over de juistheid van de mate van specificiteit in de studies, acht men dat alleen een HRCT op dit moment ontoereikend is voor het stellen van de diagnose.

Mede gezien er een mogelijkheid bestaat voor een behandeling met een mTOR remmer en deze langdurig gebruikt zal moeten worden is het belangrijk om de juiste diagnose te stellen.

Aanbeveling:

Bij patiënten die alleen typische cysten op de HRCT hebben zonder andere kenmerken van LAM, wordt er geadviseerd om deze bevindingen *niet* alleen te gebruiken om een klinische diagnose LAM te stellen (conditionele aanbeveling, lage kwaliteit bewijs). Met de kanttekening dat in sommige gevallen, zoals asymptomatische patiënten met een typische presentatie van LAM (jonge volwassen vrouw, niet-rookster en zonder aanwijzingen voor een onderliggende bindweefselziekte) en milde cysteuze veranderingen op de HRCT wel de diagnose *possible* LAM gesteld kan worden, met name als het stellen van een definitieve diagnose geen therapeutische consequenties heeft. Mensen met de diagnose *possible* LAM moeten dan wel serieel longfunctioneel worden vervolgd. Voordat er met therapie gestart wordt, moet de diagnose eerst definitief worden gesteld.²

Vraag: Moeten patiënten een transbronchiaal longbiopt ondergaan voor het stellen van de diagnose LAM als zij typische cysteuze veranderingen op de HRCT hebben zonder andere klinische kenmerken? Om histologie te verkrijgen kan er onder andere gekozen worden voor een transbronchiaal of een chirurgisch biopt, waarbij een transbronchiaal biopt een diagnostische opbrengst heeft van ongeveer 50% en een chirurgisch biopt 100%.^{2,33-35}

Voordeel van een transbronchiaal biopt boven een chirurgisch biopt is dat het minder invasief is en dat het complicatierisico lager is. Een VATS longbiopt kent een mortaliteitsrisico van 1,5-4,5% en een complicatierisico van 10-19%. Het risico op een pneumothorax bij een transbronchiaal biopt bij LAM patiënten lijkt niet hoger te liggen dan in de algemene populatie. Een chirurgisch longbiopt zal een hogere opbrengst geven dan een transbronchiaal biopt wanneer er weinig cysten zijn.

Conclusie: het panel van de richtlijn vindt de voordelen van een transbronchiaal longbiopt opwegen tegen de nadelen (complicatierisico en kosten) in goed geselecteerde patiënten. Er zal meer onderzoek moeten worden verricht naar hoeveel biopten er nodig zijn om de diagnose te stellen en tegelijkertijd het complicatierisico zo laag mogelijk te houden. Daarnaast is de waarde van een cryobiopt of cytologie verkregen middels endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS) nog niet onderzocht. De beslissing om over te gaan tot een biopt zal altijd in samenspraak met de patiënt moeten geschieden.

Het panel beveelt aan om de diagnose middels een door de ATS opgesteld algoritme² te stellen, zie bijlage figuur 1.

Aanbeveling:

Als een definitieve diagnose nodig is bij patiënten met cysten op de HRCT zonder dat er andere kenmerken van LAM aanwezig zijn, kan een transbronchiaal biopt worden verkozen boven een chirurgisch biopt (conditionele aanbeveling, erg lage kwaliteit bewijs).²

3.7 Differentiaal diagnose

Differentiaal diagnostisch dienen de volgende diagnoses in overweging te worden genomen: emfyseem, Birt-Hogg-Dubé syndroom, pulmonale Langerhanscelhistiocytose, lymfocyttaire interstitiële pneumonie/folliculaire bronchiolitis, light chain deposition disease en sarcoïdose en andere progressieve interstitiële longziekten.

Hoofdstuk 4 Therapie

4.1 Niet-medicamenteuze therapie

- Niet roken
- Overweeg griep- en pneumococcenvaccinatie
- Zuurstof indien geïndiceerd
- Longrevalidatie voor patiënten die beperkt worden door de dyspnoe^{36,37}
- Zorgen voor een adequate voedingsstatus, waarbij er geen bewijs is voor het vermijden van bepaalde voedingsmiddelen
- Zo nodig psychosociale steun

Vraag: Moeten LAM patiënten een ipsilaterale pleurodese ondergaan na een initiële pneumothorax of wachten op een recidief alvorens over te gaan op een pleurodese?

Bewijs:

Er zijn geen studies die gekeken hebben naar het verschil in uitkomst bij LAM patiënten die een pleurodese na een initiële of een recidief pneumothorax hebben ondergaan. Wel zijn er zeven caseseries bekeken die de incidentie van een pneumothorax bij LAM patiënten rapporteerden en twee observationele studies die ook keken naar de incidentie van een recidiverende pneumothorax onder mensen die reeds een pleurodese hadden ondergaan en mensen die geen pleurodese hadden gehad. In 57% van de LAM patiënten trad een pneumothorax op. Een recidief kwam bij 29-81% van de patiënten voor. Vaak hadden patiënten multipele recidieven, variërend van 3,2 tot 5 pneumothoraxen per patiënt. Ongeveer 65% van de patiënten die conservatief werden behandeld na een initiële pneumothorax kreeg een recidief, vergeleken met 18-32% van de patiënten die een pleurodese hadden ondergaan.

Aanbeveling: ondanks dat het caseseries zijn en twee kleine observationele studies, adviseert het panel pleurodese bij een initiële pneumothorax, in samenspraak met de patiënt.

In eerste instantie volstaat talkslurrie via de drain en bij onvoldoende resultaat zou chirurgische poudrage of een pleurectomie overwogen moeten worden (conditionele aanbeveling, erg lage kwaliteit bewijs).

4.2 Medicamenteuze therapie

Sommige patiënten hebben baat bij bronchodilatoren en inhalatiesteroïden indien er sprake is van een obstructieve curve, m.n. diegenen met reversibiliteit ongeacht de aanwezigheid van eventuele hyperinflatie.³⁸ Daarnaast bestaat de mogelijkheid om mTOR remmers voor te schrijven.

Vraag: Moeten LAM patiënten met een mTOR antagonist (sirolimus of everolimus) worden behandeld?

Sporadische LAM en TSC-LAM worden veroorzaakt door inactiverende mutaties in TSC genen. Een defect TSC gen leidt zoals eerder gesteld tot verlies van de tuberine-hamartine eiwitcomplex functie, wat resulteert in activering van het mTOR pad. Een geactiveerd mTOR pad veroorzaakt uiteindelijk ongereguleerde celgroei, celgrootte en celoverleving. Sirolimus is een doelgericht klein molecuul dat een complex vormt met FKBP12 wat samen aan mTOR bindt en de activiteit blokkeert van downstream kinases. Dit zorgt ervoor dat er opnieuw homeostase optreedt in cellen met een defecte TSC functie. Sirolimus laat eveneens de omvang afnemen in tumoren in TSC diermodellen.

Bewijs:

Er zijn twee ongecontroleerde trials en een gerandomiseerde studie die de effecten van sirolimus op de grootte van angiomyolipomen, longfunctie, kwaliteit van leven, functionele status en bijwerkingen bij patiënten met LAM hebben bekeken. Het eerste onderzoek was een open-label ongecontroleerde trial waarin 25 patiënten met TSC of LAM werden behandeld met een steeds hogere dosis sirolimus voor een periode van 12 maanden, gevolgd door een observationele periode van 1 jaar. Het volume van de angiomyolipomen daalde van 72 ml naar 36,5 ml in 12 maanden sirolimusgebruik; een significante reductie van 53%. Bij 11 patiënten was een longfunctie verricht, welke een verbetering in de FVC van 390 ml, een trend richting verbetering van de FEV1 van 120 ml en een vermindering van het residuaal volume van 440 ml liet zien. Er werd geen verandering in TLC, DLCO of 6 mwt waargenomen. Tien serieuze bijwerkingen werden gerapporteerd, waarvan 6 gerelateerd werden aan het gebruik van sirolimus; diarree, infectie, stomatitis en een bloeding in een AML. In een vergelijkbare ongecontroleerde trial kregen 6 patiënten met LAM en 7 met TSC 2 jaar sirolimus. Een interim analyse na 1 jaar toonde dat alle patiënten een reductie hadden in AML volume met een gemiddelde van 26,1%. In de vier patiënten van wie longfunctie data beschikbaar waren werd geen verandering gezien. Alle patiënten hadden bijwerkingen, waarbij in deze studie de volgende werden beschreven; ulcera in de mond, hyperlipidemie of perifeer oedeem. Vanwege deze uitkomsten en de noodzaak om het effect en de bijwerkingen van sirolimus goed te rapporteren is de MILES (Multicenter International LAM efficacy of Sirolimus) trial opgezet. Dit was een dubbelblind gerandomiseerde studie met 89 LAM patiënten met een longfunctiebeperking met een FEV1 < 70%. Ze werden gerandomiseerd voor placebo of sirolimus voor 12 maanden, gevolgd door 12 maanden observatie. Sirolimusgebruik resulteerde in significante ($p < 0,001$) stabilisatie van de longfunctie vergeleken met placebo (1 +/- 2 vs -12 +/- 2 ml/maand). Patiënten die sirolimus kregen hadden een significante ($p < 0,001$) verbetering van hun FVC, terwijl de placebogroep verder achteruit ging (8 +/- 3 vs -11 +/- 3 ml/maand). De kwaliteit van leven gemeten middels de EuroQOL scale verbeterde in de sirolimus groep en daalde in de placebogroep (0,39 +/- 0,19 vs -0,21 +/- 0,20 units/maand). Daarnaast werd een positieve trend gemeten in het dagelijks functioneren middels de Functional Performance Inventory (0,005 +/- 0,0004 vs -0,009 +/- 0,004 units/maand $p = 0,03$). Tijdens de observatieperiode, toen de sirolimus en de placebo gestopt werden, daalde de longfunctie in de sirolimusgroep en kwam weer parallel aan de controlegroep. Er werden meer bijwerkingen genoemd in de sirolimusgroep, maar ernstige bijwerkingen waren in beide groepen gelijk. De meest genoemde bijwerkingen waren mucositis, diarree, misselijkheid, hypercholesterolemie, acnetiforme uitslag en zwelling van de onderste extremiteiten.

Naast progressieve cysteuze destructie van het longparenchym, kunnen patiënten met een LAM chyleuze complicaties ontwikkelen, secundair aan infiltratie van lymfbanen, lymfeklieren of de ductus thoracicus door migratie van LAM cellen. De meest voorkomende lymfatische manifestaties van LAM zijn de formatie van lymfangioleiomyomen en collectie van chyleus vocht in de pleurale en peritoneale ruimtes. Er is 1 open-label ongecontroleerde studie en er zijn 6 case reports die de rol van sirolimus aanhalen als therapie voor chyleuze complicaties. Patiënten met pleurale chyleuze effusie en andere lymfatische manifestaties werden geïncludeerd in de open-label ongecontroleerde studie. Twaalf patiënten met chyleuze vochtaccumulaties werden behandeld met sirolimus. Alle patiënten hadden een complete of vrijwel complete resolutie van de accumulatie. Bijwerkingen waren er, maar binnen de norm. Niemand hoefde te stoppen. Een aantal case reports liet dezelfde resultaten zien.

Voordelen: Sirolimus verbeterde de FEV1 en FVC, functionele performance en kwaliteit van leven van LAM patiënten. Daarnaast gaf het een reductie van angiomyolipomen, lymfangioleiomyomen en chyleuze accumulatie.

Nadelen: Meest voorkomende bijwerkingen waren mucositis, diarree, misselijkheid, hypercholesterolemie, acnetiforme uitslag en zwelling van de onderste extremiteiten. Additionele bijwerkingen die worden gezien bij mTOR remmers zijn ovariumcyste vorming, dysmenorrhoe,

proteïnurie, gestoorde leverenzymen, drug-induced pneumonitis en het risico op infecties bij gebruik van immuunsuppressie. Sirolimus wordt over het algemeen goed verdragen.

Aanbeveling:

De ATS en JRS bevelen het gebruik van sirolimus aan bij patiënten met LAM met een abnormale (FEV1 < 70%) of dalende longfunctie boven expectatief beleid (sterke aanbeveling o.b.v. gemiddeld bewijs).

Daarnaast wordt het gebruik van sirolimus aanbevolen bij LAM patiënten met een symptomatische chyleuze vochtaccumulatie boven invasieve behandeling zoals drainage (conditionele aanbeveling o.b.v. erg lage kwaliteit bewijs). NB: het kan enkele maanden duren voordat het vocht respondeert en kan terugkeren na staken van de therapie.

In de MILES trial werden spiegels tussen de 5-15 ng/ml gehandhaafd, maar een lage dosis sirolimus met spiegels < 5 ng/ml zou ook effectief kunnen zijn in het stabiliseren van de longfunctie.^{53,54}

In alle huidige studies is de FEV1 als belangrijkste parameter genomen en hier zijn ook de aanbevelingen op gericht. Er zijn echter LAM patiënten met een normale FEV1, maar een toegenomen residuaal volume (> 120%) en een verminderde diffusiecapaciteit (< 80%), inspanningsgebonden desaturatie (< 90%) of een hypoxemie in rust (PaO2 < 70 mmHg). In de praktijk geeft dit vaak ook de ziektelast weer en wordt in soortgelijke gevallen door experts de afweging gemaakt tussen de bijwerkingen en de mogelijke winst van de sirolimus. Er zullen echter nog prospectieve studies moeten volgen om de daadwerkelijke winst aan te tonen. Experts bieden sirolimus tevens aan aan patiënten met een jaarlijks FEV1 verlies van 90 ml/jaar wat een drievoud is van het normale FEV1 verlies van 30 ml/jaar. Vanwege het variabele niveau van de FEV1 is het advies om beslissingen te nemen op z'n minst op 3 metingen in een half jaar tijd of op drie gemeten over 12-18 maanden.

Naast sirolimus heeft everolimus ook stabilisatie van de longfunctie laten zien in een kleine open-label ongecontroleerde studie. Meer onderzoek is nodig om een eventueel verschil in effectiviteit tussen deze middelen aan te tonen, maar experts schrijven everolimus ook voor als een alternatief. Everolimus wordt in Nederland vooralsnog meer voorgeschreven in het kader van TSC wanneer er een indicatie is voor behandeling. Het middel is geregistreerd voor de behandeling van angiomyolipomen, refractaire epilepsie en reuscelastrocytomen.

Er moet meer onderzoek komen naar het beste moment van starten en de duur van de therapie. Data over de langetermijneffecten zijn nog niet bekend. De vraag is hoe lang patiënten met LAM behandeld moeten worden, in ogenschouw nemend dat de ziekte evident minder progressief is na de menopauze en derhalve postmenopauzaal mogelijk geen therapie meer vereist.

Aanbeveling:

- Bij patiënten met LAM met een abnormale longfunctie of afname van de longfunctie wordt het gebruik van sirolimus of everolimus geadviseerd boven observatie (sterke aanbeveling, gebaseerd op gemiddelde kwaliteit bewijs). Uiteraard dient dit te geschieden in overleg met patiënt. Bij een verlaagde longfunctie maar weinig tot geen klachten en geen daling van de longfunctie kan er gekozen worden voor een afwachtend beleid.
- Voor patiënten met LAM met symptomatische chyleuze vocht accumulatie is het advies om te behandelen met sirolimus voordat er invasieve ingrepen plaatsvinden (conditionele aanbeveling, gebaseerd op erg lage kwaliteit bewijs).¹
- Er kan gestart worden met 1 mg sirolimus per dag. De streefspiegel is 5 ng/ml (expert opinion).

Vraag: Moeten patiënten met LAM behandeld worden met doxycycline?

Dit idee vindt zijn oorsprong in de hypothese dat proteolytische enzymen zoals matrix metalloproteinases (MMP's) bijdragen aan de degradatie van de extracellulaire matrix en cysten

vormen. MMP-2 en MMP-9 zijn zowel in overmaat in het serum aanwezig als in longweefsel in cysten van LAM patiënten. Doxycycline is een tetracycline antibioticum dat de productie en activiteit van onder andere MMP-2 en MMP-9 remt. Een case report in 2006 omschreef een positief effect op de longfunctie waarbij de FEV1 steeg van 0,48 L naar 0,9 L en de mate van saturatiedaling bij inspanning afnam van 14 naar 4%. Nadien zijn er twee ongecontroleerde trials en 1 gerandomiseerde trial uitgevoerd waarin dit effect niet werd bevestigd en derhalve is het advies om niet te starten met doxycycline.

Aanbeveling: het gebruik van doxycycline wordt niet geadviseerd als behandeling voor LAM (conditionele aanbeveling gebaseerd op lage kwaliteit bewijs) (1).

Vraag: Moeten patiënten met LAM hormonale therapie krijgen?

Hormonale factoren lijken een rol te spelen in de pathogenese van LAM aangezien het met name optreedt bij vrouwen in de vruchtbare periode, de ziekte aan de cyclus gerelateerd kan zijn, progressief kan zijn tijdens de zwangerschap en na toediening van oestrogenen en er stabilisatie op kan treden postmenopauzaal. LAM cellen brengen zowel oestrogeen- als progesteronreceptoren tot expressie.

Bewijs:

Er is een systematische review verschenen van 30 case reports en series over hormonale therapie bij LAM patiënten. Daarnaast waren er nog 37 andere relevante studies; 8 case reports en series die het effect van een ovariectomie beschreven, 4 case reports en series die het effect van anti-oestrogenen beschreven, 1 case report evalueerde androgeen therapie, 6 case reports en series die progesteron bestudeerden, twee gecontroleerde observationele studies omtrent progesteron, twee die GnRH agonisten bekeken en 14 case reports en series die meerdere therapieën en combinatietherapieën bekeken. Geen van de case reports zijn meegenomen in de beoordeling over effectiviteit aangezien hier een publicatiebias ontstaat vanwege alleen de positieve publicaties. Alleen de case series en de gecontroleerde studies zijn meegenomen in de beoordeling. Over het algemeen zijn de effecten van de hormonen inconsistent binnen de publicaties en tussen de publicaties.

- Ovariectomie: bij drie patiënten verricht; bij 1 verbeterde de FVC van 58% tot 88%, bij 1 van 49% naar 68% en een ander stabiliseerde op 79%.
- Serum oestrogeen respons modulatoren: tamoxifen lijkt geen effect te hebben.
- Progesteron: onder progesteron lijkt de diffusiecapaciteit verder en sneller af te nemen dan zonder. Geen verschil gemeten in afname FEV1 in een retrospectieve studie met 275 LAM patiënten. In een andere studie met 43 patiënten was er wel een afname van de FEV1 naast een afname van de diffusie.
- GnRH agonisten: een case serie van 9 patiënten met LAM behandeld met de GnRH agonist gosereline toonde dat de FEV1 en de FVC stegen met respectievelijk 80 en 130 ml. Bij een andere case serie van 11 patiënten met LAM werd met triptoreline behandeld waarbij geen verschil werd gemeten in spirometrie, longvolume, diffusiecapaciteit en inspanningstolerantie. Wel werd de therapie geassocieerd met verminderde botdensiteit.
- Combinatietherapie: meerdere case series hebben de resultaten van een combinatie van 1 of meerdere van bovenstaande therapieën laten zien, maar hier werd geen significant positief effect in waargenomen.

Aanbeveling: hormonale therapie in welke vorm dan ook voor uitsluitend pulmonale redenen wordt ontraden bij patiënten met een LAM. Het advies is om oestrogeenagonisten te staken. Het gebruik van GnRH agonisten of progesteron bij patiënten die dit al gebruiken voor een niet pulmonale reden kan geaccepteerd worden evenals intra-uteriene devices die hormonen uitscheiden. Mogelijk heeft een selecte groep pre-menopauzale vrouwen die cycluserelateerde klachten hebben profijt bij

hormoonpreparaten en zouden progestagenen gebruikt kunnen worden als anticonceptivum (conditionele aanbeveling, gebaseerd op lage kwaliteit bewijs).¹

Vraag: Moeten patiënten met LAM verwezen worden naar een expertisecentrum?

Aanbeveling: Vanwege de zeldzaamheid, de complexiteit en de multisysteemkenmerken zijn de auteurs van dit standpunt van mening dat patiënten met LAM verwezen dienen te worden naar een erkend expertisecentrum.

4.3 Verlagen risico op complicaties:

- Vliegen: de meeste patiënten met LAM kunnen veilig vliegen, maar er moet van tevoren wel een inschatting gemaakt worden van het risico op een pneumothorax (mate van cystevorming en eventuele perifere ligging) en desaturatie tijdens de vlucht. Het risico op een pneumothorax tijdens vliegen bij LAM patiënten ligt tussen de 2-4% en is uiteraard hoger bij meer cysten, een pneumothorax in het verleden en een ernstiger mate van longfunctiebeperking.^{39,40}
- Exogene oestrogenen: Indien mogelijk moet het gebruik hiervan vermeden worden. Lage dosis topicale oestrogeencrèmes, tabletten en ringen die gebruikt worden voor atrofische vaginitis kunnen wel overwogen worden indien er geen respons is op niet-hormonale therapie.⁴¹
- Anticonceptie: het advies is om dit in samenspraak te doen met een gynaecoloog met ervaring op het gebied van LAM. Oestrogeenbevattende anticonceptiva zouden vermeden moeten worden. Andere opties zijn subcutane progesteronimplantaten, koper- of progesteronspiraal, orale of injecteerbaar progesteron of sterilisatie.⁴²⁻⁴⁵
- Zwangerschap: LAM patiënten lopen tijdens een zwangerschap een verhoogd risico op een pneumothorax, chylothorax, ziekteprogressie en een bloeding in een angiomyolipoom. Er zijn vrouwen die ongeschonden uit een zwangerschap komen, maar velen krijgen wel complicaties. Helaas zijn er geen factoren die dit risico kunnen voorspellen.^{18,46-48} Er wordt geadviseerd om elke drie maanden tijdens de zwangerschap de longfunctie te monitoren. Waarbij er wel rekening gehouden moet worden met afname van de volumina door een relatieve hoogstand van het diafragma ten gevolge van de zwangerschap. Er is geen consensus over de manier van bevallen, dit zal op individuele basis besloten moeten worden. Indien een patiënte meer risico loopt op een pneumothorax (uitgebreide cystevorming, perifere ligging van de cysten en een pneumothorax in de voorgeschiedenis) dan zal een sectio de voorkeur genieten ter vermindering van de drukverhoging bij een vaginale partus. Het risico op foetale anomalieën of spontane abortus is niet bekend, maar er lijkt geen verhoogd risico te bestaan. Genetische counseling is in geval van sporadische LAM niet nodig aangezien deze vorm niet overerfbaar is. Er zijn succesvolle zwangerschappen gerapporteerd onder het gebruik van sirolimus. De gevolgen van het gebruik van sirolimus tijdens de zwangerschap bij de mens zijn onbekend. Bij dieren zijn er wel schadelijke effecten aangetoond en derhalve wordt het gebruik alleen aanbevolen bij een strikte behandelindicatie. Het is onduidelijk of het overgaat in de moedermelk.⁴⁹⁻⁵²
- Diepzeeduiken en bergbeklimmen verhogen het risico op een pneumothorax en worden derhalve ontraden.

4.4 Longtransplantatie:

Sommige patiënten komen in aanmerking voor een longtransplantatie. De aanwezigheid van renale angiomyolipomen, andere LAM complicaties en TSC zijn geen contra-indicaties. Een eerdere pleurodesis kan een transplantatie bemoeilijken maar is geen absolute contra-indicatie. Een recidief pulmonale LAM is zeldzaam na longtransplantatie en leidt maar zelden tot het falen van het transplantaat. Het advies is om patiënten met een dalende longfunctie onder adequate adviezen en therapie naar een transplantatiecentrum te verwijzen als de dyspnoe een NYHA 3-4 klasse bereikt met hypoxemie in rust, ernstige longfunctiebeperking en inspanningsbeperking (VO₂ max < 50% van

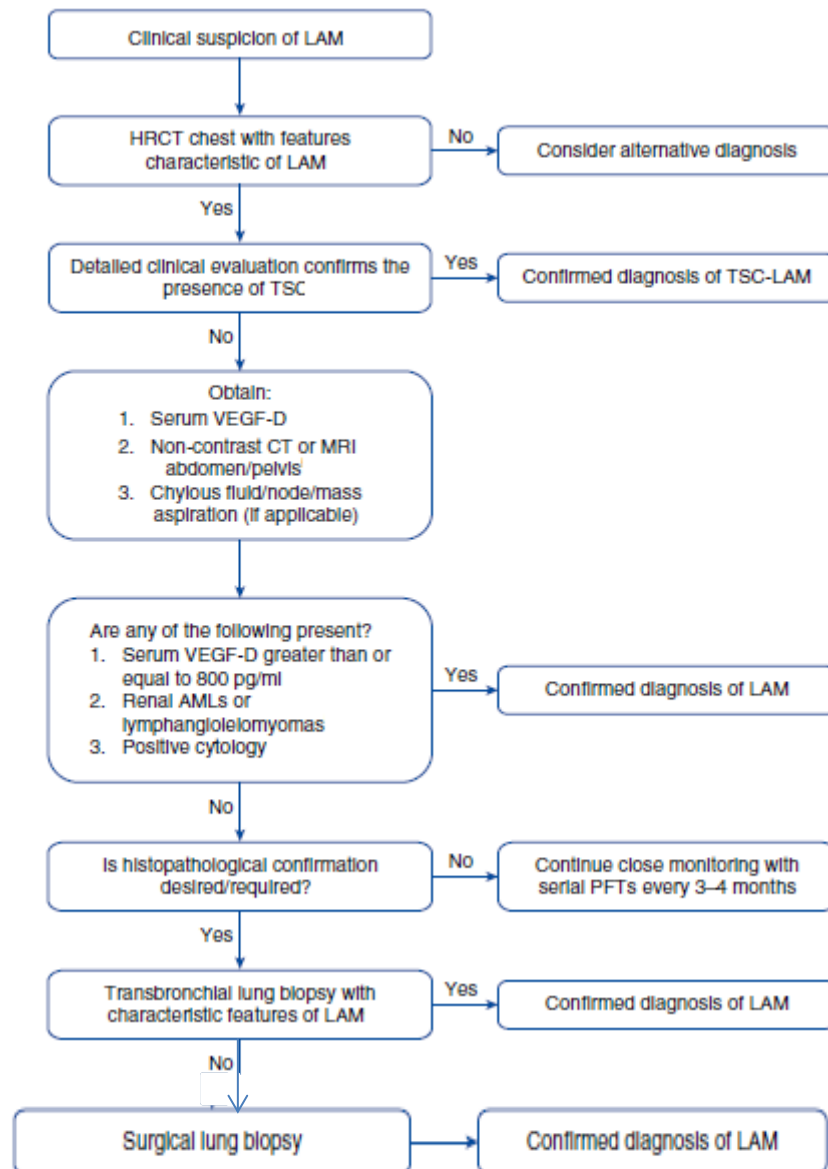
voorspeld).^{18,55,56} Voor verdere adviezen omtrent verwijzing wordt verwezen naar de International Society for Heart & Lung Transplantation (de ISHLT richtlijn).

Bijlage

Tabel 1: Diagnose LAM

Definite LAM
<p>Definite diagnosis of LAM can be established if a patient with compatible clinical history* and characteristic HRCT of the chest[†] has one or more of the following features:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Presence of TSC[‡]2. Renal angiomyolipoma(s)[§]3. Elevated serum VEGF-D \geq 800 pg/ml4. Chylous effusion (pleural or ascites) confirmed by tap and biochemical analysis of the fluid5. Lymphangiomyomas (lymphangiomyomas)[§]6. Demonstration of LAM cells or LAM cell clusters on cytological examination of effusions or lymph nodes7. Histopathological confirmation of LAM by lung biopsy or biopsy of retroperitoneal or pelvic masses

Figuur 1: Algoritme voor het diagnostisch proces²



Literatuur:

1. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society. Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. Francis X. McCormack, Nishant Gupta, Geraldine R. Finlay, et al. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 194 Number 6 | September 15 2016
2. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society. Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management; high resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy and pleural disease management. Nishant Gupta, Geraldine R. Finlay, Robert M. Kotloff, et al. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017 Nov 15;196(10):1337-1348
3. Kalassian KG, Doyle R, Kao P, et al. Lymphangioleiomyomatosis: new insights. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1183.
4. Urban T, Lazor R, Lacronique J, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Medicine (Baltimore) 1999; 78:321.

5. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:628.
6. Baldi BG, Freitas CS, Araujo MS, et al. Clinical course and characterisation of lymphangioleiomyomatosis in a Brazilian reference centre. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31:129.
7. Hayashida M, Yasuo M, Hanaoka M, et al. Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangioleiomyomatosis: An analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database. *Respir Investig* 2016; 54:193.
8. Oprescu N, McCormack FX, Byrnes S, Kinder BW. Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangioleiomyomatosis: a population-based registry. *Lung* 2013; 191:35.
9. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355:1345.
10. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Józwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:189.
11. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372:657.
12. Hancock E, Osborne J. Lymphangioleiomyomatosis: a review of the literature. *Respir Med* 2002; 96:1.
13. Lama A, Ferreiro L, Golpe A, et al. Characteristics of Patients with Lymphangioleiomyomatosis and Pleural Effusion: A Systematic Review. *Respiration* 2016; 91:256.
14. 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.
15. Chu SC, Horiba K, Usuki J, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1999; 115:1041.
16. Bosniak MA, Megibow AJ, Hulnick DH, et al. CT diagnosis of renal angiomyolipoma: the importance of detecting small amounts of fat. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151:497.
17. Bernstein SM, Newell JD Jr, Adamczyk D, et al. How common are renal angiomyolipomas in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2138.
18. 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.
19. Muzykewicz DA, Sharma A, Muse V, et al. TSC1 and TSC2 mutations in patients with lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *J Med Genet* 2009; 46:465.
20. Adriaensen ME, Schaefer-Prokop CM, Duyndam DA, et al. Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Radiol* 2011; 66:625.
21. The LAM Foundation. <https://www.thelamfoundation.org/Newly-Diagnosed/Learning-About-Lam/About-LAM> (Accessed on April 22, 2016).
22. Harari S, Torre O, Cassandro R, Moss J. The changing face of a rare disease: lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2015; 46:1471.
23. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. *Clin Epidemiol* 2015; 7:249.
24. Meraj R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: new concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33:486.
25. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:6085.
26. Astrinidis A, Khare L, Carsillo T, et al. Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene TSC2 in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Med Genet* 2000; 37:55.
27. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55:1052.

28. Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss J. Sporadic lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioleiomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology* 2007; 242:277.
29. McCormack FX, Travis WD, Colby TV, et al. Lymphangioleiomyomatosis: calling it what it is: a low-grade, destructive, metastasizing neoplasm. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:1210.
30. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, et al. Bronchial involvement in advanced stage lymphangioleiomyomatosis: histopathologic and molecular analyses. *Hum Pathol* 2016; 50:34.
31. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, et al. Molecular pathology of lymphangioleiomyomatosis and other perivascular epithelioid cell tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134:33.
32. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49:243.
33. Bonelli FS, Hartman TE, Swensen SJ, Sherrick A. Accuracy of high-resolution CT in diagnosing lung diseases. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1507.
34. Koyama M, Johkoh T, Honda O, et al. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:827.
35. Gupta N, Meraj R, Tanase D, et al. Accuracy of chest high-resolution computed tomography in diagnosing diffuse cystic lung diseases. *Eur Respir J* 2015; 46:1196.
36. Bahmer T, Watz H, Waschki B, et al. Reduced physical activity in lymphangioleiomyomatosis compared with COPD and healthy controls: disease-specific impact and clinical correlates. *Thorax* 2016; 71:662.
37. Araujo MS, Baldi BG, Freitas CS, et al. Pulmonary rehabilitation in lymphangioleiomyomatosis: a controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2016; 47:1452.
38. Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, 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; 164:1072.
39. Taveira-DaSilva AM, Burstein D, Hathaway OM, et al. Pneumothorax after air travel in lymphangioleiomyomatosis, idiopathic pulmonary fibrosis, and sarcoidosis. *Chest* 2009; 136:665.
40. Pollock-BarZiv S, Cohen MM, Downey GP, et al. Air travel in women with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2007; 62:176.
41. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, Farrell R. ACOG Committee Opinion No. 659: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. *Obstet Gynecol* 2016; 127:e93.
42. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax* 2002; 57:1085.
43. Shen A, Iseman MD, Waldron JA, King TE. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987; 91:782.
44. Wilson AM, Slack HL, Soosay SA, et al. Lymphangioleiomyomatosis. A series of three case reports illustrating the link with high oestrogen states. *Scott Med J* 2001; 46:150.
45. Oberstein EM, Fleming LE, Gómez-Marin O, Glassberg MK. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): examining oral contraceptive pills and the onset of disease. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12:81.
46. McLoughlin L, Thomas G, Hasan K. Pregnancy and lymphangioleiomyomatosis: anaesthetic management. *Int J Obstet Anesth* 2003; 12:40.
47. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2009; 103:766.
48. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55:1052.

49. Faehling M, Wienhausen-Wilke V, Fallscheer S, et al. Long-term stable lung function and second uncomplicated pregnancy on sirolimus in lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32:259.
50. Faehling M, Frohnmayer S, Leschke M, et al. Successful pregnancy complicated by persistent pneumothorax in a patient with lymphangioleiomyomatosis (LAM) on sirolimus. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28:153.
51. Jankowska I, Oldakowska-Jedynak U, Jabiry-Zieniewicz Z, et al. Absence of teratogenicity of sirolimus used during early pregnancy in a liver transplant recipient. *Transplant Proc* 2004; 36:3232.
52. Farmacotherapeutisch kompas.
53. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N. Engl J Med.* 2011 April 28; 364(17); 1595-1606
54. Ando K, Kurihara M, Kataoka H, et al. Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig* 2013;51:175–183.
55. Nakagiri T, Shintani Y, Minami M, et al. Lung Transplantation for Lymphangioleiomyomatosis in a Single Japanese Institute, With a Focus on Late-onset Complications. *Transplant Proc* 2015; 47:1977.
56. Ussavarungsi K, Hu X, Scott JP, et al. Mayo clinic experience of lung transplantation in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2015; 109:1354.