

## Λεμφαγγειοδαιομομάτωση - Οζώδης Σκλήρυνση

### Μια ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας της νόσου

Δ. Χωριανόπουλος<sup>1</sup>, Γρ. Στρατάκος<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Α' Πνευμονολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος «Η Σωτηρία»,

<sup>2</sup>Κλινική Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου ΑΘΗΝΩΝ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Το άρθρο βασίζεται στην πρωτότυπη ανασκόπηση:

Chorianopoulos D, Stratakos G. Lymphangioliomyomatosis and Tuberous Sclerosis Complex. Lung. 2008 Apr 12

Μετάφραση - Επιμέλεια: Δημήτριος Χωριανόπουλος  
Πνευμονολόγος- Φυμαιολόγος

**Η** Λεμφαγγειοδαιομομάτωση (LAM) είναι μια σπάνια πολυσυστηματική νόσος που εμφανίζεται σε γυναίκες της αναπαραγωγικής και μέσης ηλικίας και προκαλεί κυστική καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος ή οδηγεί στη δημιουργία όγκων στην κοιλιακή χώρα (π.χ. αγγειομυοϊπίσματα (ΑΜΛ), λεμφαγγειοδαιομομάτωση). Η LAM μπορεί να εμφανιστεί σποραδικά ή να συνυπάρχει με το Σύμπλεγμα Οζώδους Σκλήρυνσης (ΣΟΣ) - Tuberous Sclerosis Complex, TSC - ένα αυτοσωμικά κληρονομούμενο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη όγκων που μοιάζουν με αμαρτώματα, με ιστολογικά ευρήματα παρόμοια με αυτά της LAM. Στις μέρες μας έχουν συγκεντρωθεί πολλά στοιχεία που υποδηλώνουν ότι τα δύο νοσήματα μοιράζονται μία κοινή γενετική προέλευση.

Αν και μελετώνται πολλοί νέοι θεραπευτικοί παράγοντες, καμία αποτελεσματική θεραπεία δεν έχει καθιερωθεί ως τις μέρες μας και η πρόγνωση των ασθενών με LAM παραμένει κακή. Έτσι η μεταμόσχευση πνεύμονα εξακολουθεί να αποτελεί την τελευταία ελπίδα των ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια στα προχωρημένα στάδια της νόσου<sup>1-3</sup>.

#### Επιδημιολογία

Η λεμφαγγειοδαιομομάτωση προσβάλλει συνήθως νέες γυναίκες, αν και η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση αυξάνει τελευταία - είναι περίπου τα 41 έτη στον παρόντα χρόνο, ενώ για τις γυναίκες στις οποίες τέθηκε η διάγνωση 10 χρόνια πρωτίτερα ήταν τα 36 έτη περίπου<sup>4</sup>. Αυτό πιθανόν συμβαίνει εξαιτίας του υψηλότερου δείκτη υποψίας της νόσου

από τους πνευμονολόγους και την εφαρμογή νεότερων διαγνωστικών τεχνικών στην κλινική πρακτική.

Η εμφάνιση της νόσου μετά την εμμηνοπαύση είναι σπάνια και σ' αυτή την περίπτωση σχετίζεται συνήθως με τη λήψη οιστρογόνων<sup>4,5</sup>. Έχει επίσης αναφερθεί παρόξυνση πνευμονικής LAM από οιστρογόνα χορηγούμενα για τη θεραπεία υπογονιμότητας<sup>6</sup>. Καμία συσχέτιση δεν έχει αποδειχτεί πάντως μεταξύ της χρήσης του αντισυλληπτικού δισκίου και της ανάπτυξης LAM<sup>7</sup>.

Η LAM παρουσιάζεται είτε σποραδικά είτε στα πλαίσια ΟΣ, συχνότερα. Η επίπτωση της ΟΣ είναι περίπου 1 στις 6.000 γεννήσεις χωρίς προτίμηση φύλου. Ο συνολικός επιπολασμός της σποραδικής LAM υπολογίζεται πως είναι 1 έως 5 ανά εκατομμύριο γυναικών<sup>8</sup>. Στην πλειονότητά τους οι περιπτώσεις LAM είναι σποραδικές, παρόλο που η προβλεπόμενη επίπτωση της ΟΣ-LAM είναι υψηλότερη σε σχέση με αυτήν της σποραδικής LAM. Τα συμπτώματα συχνά υποεκτιμώνται και η διάγνωση τίθεται συνήθως με καθυστέρηση<sup>4</sup>.



**Εικόνα 1.** Δερματικές αλλοιώσεις προσώπου ασθενούς με TSC (Κ.Ε.Θ. Νοσοκομείου ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ).

#### Αιτιολογία και συσχέτιση της λεμφαγγειοδαιομομάτωσης με την οζώδη σκλήρυνση

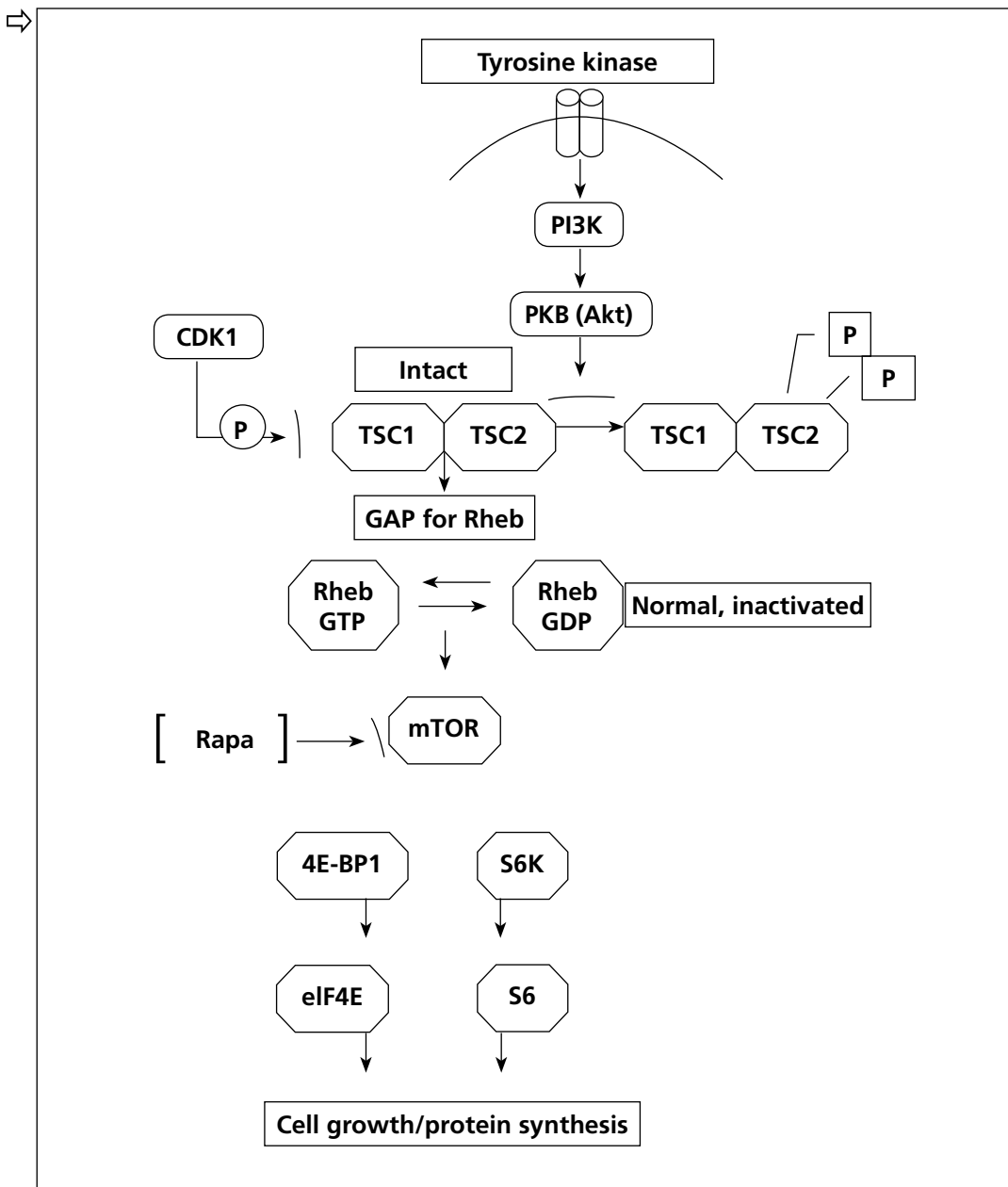
Παλαιότερες επιδημιολογικές, γενετικές και βιολογικές μελέτες, ανέδειξαν ένα συνδετικό κρίκο μεταξύ της σποραδικής LAM και της ΟΣ<sup>10</sup>, αλλά η άποψη ότι γονίδια της ΟΣ μπορεί να έχουν κάποιο σημαντικό ρόλο στη LAM διατυπώθηκε για πρώτη φορά το 1998 από τους Smolarek και συν<sup>10</sup>.

Η ΟΣ είναι μια κληρονομική νόσος που μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και οδηγεί στην ανάπτυξη αμαρτωμάτων και καλοήθων όγκων στον εγκέφαλο, στους νεφρούς (κυρίως ΑΜΛ), στο δέρμα και στους πνεύμονες, ενώ σχετίζεται συχνά με σοβαρές μαθησιακές δυσκολίες, επιληψία και αυτισμό<sup>11,12</sup>. Επιληψία εμφανίζεται στο 80% περίπου των ασθενών με ΟΣ, ενώ δερματολογικές εκδηλώσεις ανευρίσκονται σε περισσότερους από το 90% αυτών των ασθενών σε κάθε ηλικία<sup>13</sup> (Εικόνες 1 και 2).

Η ΟΣ προκαλείται από γενετικές μεταλλάξεις σε δύο γονίδια, το TSC1 στο



**Εικόνα 2.** Δερματικές αλλοιώσεις στη ράχη ασθενούς με TSC (Κ.Ε.Θ. Νοσοκομείου ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ).



**Εικόνα 3.** Η PI3K/PKB/S6K οδός, που ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό και την κυτταρική ανάπτυξη.

χρωμόσωμα 9q34 και το TSC2 στο χρωμόσωμα 16p13<sup>14</sup>. Αμφότερα αυτά τα γονίδια είναι ογκο-κατασταλτικά γονίδια που κωδικοποιούν την πρωτεΐνη αμαρτίνη (TSC1) και τουμπερίνη (TSC2) και έχει δειχθεί πως οι όγκοι που σχετίζονται με την ΟΣ έχουν υποστεί απώλεια της ετεροζυγωτίας, έχοντας εικόνα ενός αλληληπίου αντί για δύο. Η επίπτωση ακτινολογικών ευρημάτων της ΛΑΜ στις γυναίκες με ΟΣ ποικίλει στις διάφορες μελέτες και κυμαίνεται από 26 έως 40%<sup>4,15,16</sup>. Το 25 έως 50% των ασθενών με ΟΣ έχουν οικογενειακό ιστορικό της νόσου, ενώ οι κλινικές εκδηλώσεις της ΟΣ μπορεί να μην εμφανίζονται σταθερά στις οικογένειες αυτές. Στους ασθενείς με ΟΣ, η ΛΑΜ είναι η τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου σχετιζόμενου με ΟΣ, μετά τη νεφρική νόσο και τους εγκεφαλικούς όγκους.

Τα ΛΑΜ-κύτταρα έχουν έναν ασυνήθη φαινότυπο και σχηματίζουν έναν ετερογενή πληθυσμό από κύτταρα παρόμοια με τα λεία μυϊκά κύτταρα σε διάφορα στάδια διαφοροποίησης. Εκφράζουν πρωτεΐνες των λείων μυϊκών κυττάρων, πρωτεΐνες του μελανώματος και υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης, τα οποία αναδεικνύονται πολλές φορές χρήσιμα στη διάγνωση<sup>14</sup>.

Η μελέτη των Smolarek και συν.<sup>10</sup> αρχικά, αλλήλα και άλλες αργότερα, έδειξαν πως η σποραδική ΛΑΜ προκαλείται από μια μετάλλαξη στην περιοχή του TSC2 γονιδίου και υποστήριξαν την άποψη ότι τα πνευμονικά ΛΑΜ κύτταρα και τα ΑΜΛ κύτταρα μοιράζονται μία κοινή γενετική προέλευση<sup>17-19</sup>.

### Ο ρόλος της Τουμπερίνης

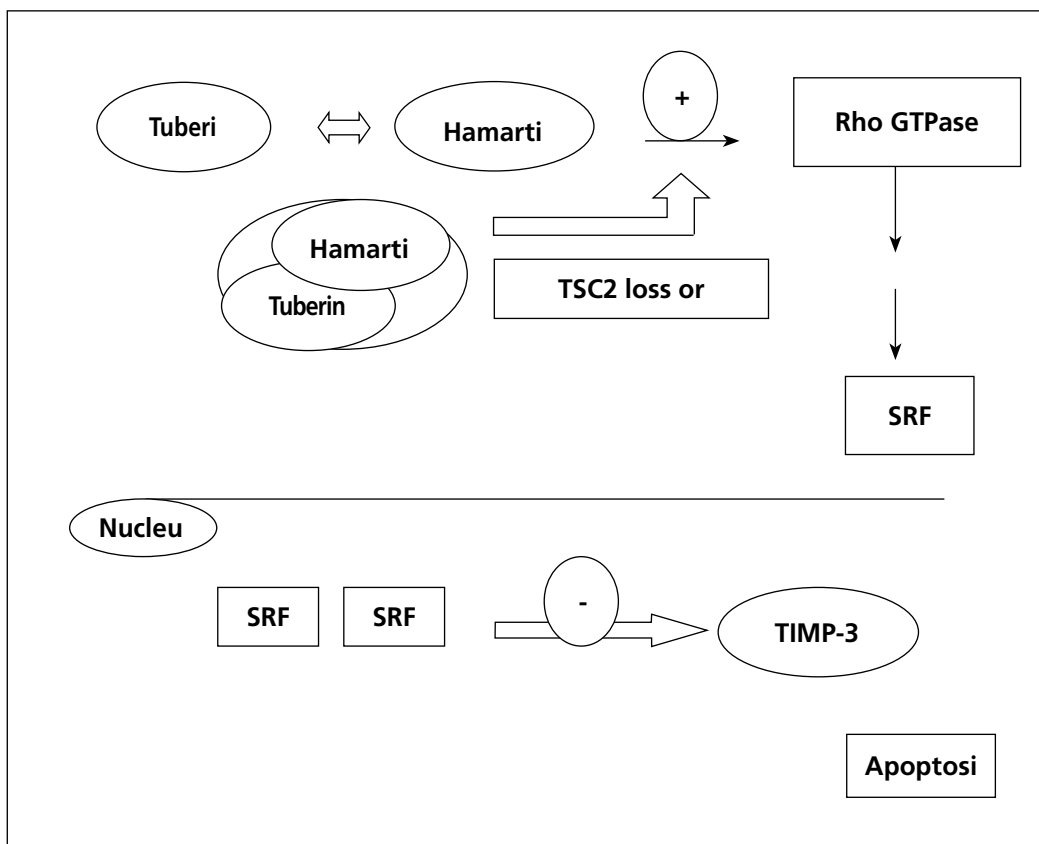
Η τουμπερίνη και αμαρτίνη σχηματίζουν

ένα κυτταροπλασματικό ετεροδιμερές και συντονίζουν τη διαβίβαση σημάτων διαμέσου της Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/serine-threonine kinase PKB (Akt)/S6 kinase (S6K1) οδού, η οποία ελέγχει την κυτταρική ανάπτυξη και τη μετάφραση των πρωτεϊνών. Φυσιολογικά, η μη φωσφορυλιωμένη τουμπερίνη έχει GAP δράση (Guanosine Triphosphatase GTPase-activating protein) για το Ras homolog enriched in brain (Rheb) διατηρώντας το τελευταίο σε απενεργοποιημένη κατάσταση και αναστέλλοντας έτσι τη δράση του mammalian target of rapamycin (mTOR)<sup>20-24</sup>.

Διάφορα μόρια και αυξητικοί παράγοντες ενεργοποιούν αυτήν την οδό, αποκλείοντας την GAP δράση της γουανωσίνης-τριφωσφατάσης του ανέπαφου TSC1-TSC2 συμπλόκου. Ομοίως, γενετικές μεταλλάξεις συνοδεύονται από περίσσεια του Rheb-GTP και απουσία δραστηριότητας της GAP<sup>25-26</sup>. Αυτό επιτρέπει φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση του mTOR που ενεργοποιεί με τη σειρά του το S6K1. Αυτή η διαδικασία αναστέλλεται από το sirolimus (rapamycin)<sup>24</sup> (Εικόνα 3).

### Σημασία των MMPs και TIMPs στη ΛΑΜ και στην Κυστική Πνευμονική Νόσο

Παράλληλα με τον άτυπο πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, η ΛΑΜ χαρακτηρίζεται επίσης από την κυστική διεύρυνση των αεροχώρων και την επακόλουθη καταστροφή τους. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες του στρώματος (Matrix Metalloproteinases, MMPs) είναι σημαντικοί μεσολαβητές της αποδόμησης της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας και της αναδόμησης των αεραγωγών. Οι βλάβες της ΛΑΜ έχει δείξει ότι σχετίζονται με διαταραχές της ισορροπίας μεταξύ των MMPs και των ενδογενών τους αναστολέων (TIMPs). Τα ΛΑΜ-κύτταρα υπερεκφράζουν την τύπου 1 μεταλλοπρωτεϊνάση της μεμβράνης (MT-1 MMP), μία πρωτεΐνη που ενεργοποιεί την MMP-2<sup>27</sup>. Αυξημένη έκφραση MMP-2 και MMP-9 έχει διαπιστωθεί στη ΛΑΜ<sup>28</sup>. Ο Serum Response Factor (SRF), ένας παράγων μετάφρασης που εκφράζεται φυσιολογικά στα ανώριμα λεία μυϊκά κύτταρα, παρουσιάζει μεγαλύτερη του αναμενόμενου επαγωγή στα ΛΑΜ-κύτταρα και φαίνεται να αναστέλλει την έκφραση της TIMP-3<sup>29,30</sup>. Φαίνεται πως η απώλεια ή η μετάλλαξη του TSC2 οδηγεί στη διάσπαση του κυττα-



**Εικόνα 4.** Διάσπαση του κυτταροπλάσματικού ετεροδιμερούς τουμπερίνης-αμαρτίνης, μεταφορά του SRF στον πυρήνα και καταστολή του TIMP-3.

ροπλάσματικού ετεροδιμερούς τουμπερίνης-αμαρτίνης, ενεργοποίηση των Rho GTPασών με επακόλουθη μετακίνηση του SRF στον πυρήνα του κυττάρου και καταστολή του TIMP-3<sup>31</sup> (Εικόνα 4). Αυτό με τη σειρά του μπορεί να αυξήσει τη δραστηριότητα της MMPs.

### Κλινικά χαρακτηριστικά

Υπάρχουν δύο πρόσφατες, μεγάλες σειρές ασθενών με ΛΑΜ, στις οποίες διερευνούν τα κλινικά χαρακτηριστικά τους. Στην πρώτη<sup>4</sup>, η δύσπνοια προσπαθείας ήταν το συχνότερα αναφερόμενο σύμπτωμα (73.8%), με υψηλότερη συχνότητα στις μεγαλύτερες σε ηλικία ασθενείς, με δεύτερο την κόπωση που περιγράφηκε στο 71.9% των συμμετεχόντων. Άλλα αναφερόμενα συμπτώματα και σημεία ήταν ο βήχας (46.7%), το θωρακικό άλγος (44.2%), η συρίττουσα αναπνοή (37%), ο μετεωρισμός κοιλίας, το κοιλιακό άλγος, το οίδημα άνω και κάτω άκρων (λημφοίδημα), ο κυλοθώρακας, το κυλοπεριτόναιο, η κυλόπτωση και η απώλεια βάρους. Ιστορικό πνευμοθώρακα υπήρχε στο 63.1%. Οι γυναίκες που έπασχαν από ΟΣ-ΛΑΜ ανέφεραν πιο συχνά κόπωση και είχαν μικρότερη μέση ηλικία κατά τη διάγνωση συγκριτικά με εκείνες που δεν είχαν ΟΣ. Δεν υπήρχαν ουσιαστικές διαφορές στην επί-

πτωση των άλλων συμπτωμάτων από το αναπνευστικό.

Ακόμα λιγότερες παρόμοιες διαφορές βρέθηκαν στη NHLBI LAM Registry που συμπεριέλαβε 230 γυναίκες με ΛΑΜ<sup>3</sup>. Πνευμοθώρακας είχε συμβεί στο 55.5% των ασθενών. Τα τελευταία χρόνια φαίνεται πως ο πνευμοθώρακας συνοδεύει λιγότερο συχνά τη νόσο κατά τη στιγμή της διάγνωσης και στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες είναι λιγότερο συχνός. Παρόλα αυτά, η επίπτωση και το ποσοστό υποτροπών δευτεροπαθούς αυτόματου πνευμοθώρακα στη ΛΑΜ, παραμένουν τα υψηλότερα μεταξύ των χρόνιων πνευμονικών νοσημάτων<sup>32</sup>. Το συχνότερο σύμπτωμα ήταν και πάλι η δύσπνοια (73%) ενώ 45% των ασθενών ανέφεραν συρίττουσα αναπνοή, σύμπτωμα που είχε περιγραφεί λιγότερο συχνά σε προηγούμενες σειρές.

Διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας ήταν εμφανείς στο 66% των γυναικών που συμμετείχαν στη LAM Registry. Οι ασθενείς με ΟΣ-ΛΑΜ είχαν συχνότερα φυσιολογικό λειτουργικό έλεγχο αναπνοής συγκριτικά με εκείνους που έπασχαν από τη σποραδική μορφή της νόσου (53.1% και 30.7% αντιστοίχως). Περίπου μία στις τέσσερις εκείνων που εμφάνιζαν αποφρακτικό σύνδρομο παρουσίαζαν ανταπόκριση στη βρογχο-



**Εικόνα 5.** Προσθιοπίσθια ακτινογραφία θώρακος ασθενούς με ΛΑΜ (N.N.Θ.Α. Η ΣΩΤΗΡΙΑ). Εμφανείς κυστικές αλλοιώσεις, αυξημένοι πνευμονικοί όγκοι και υπεζωκοτική συλλογή (αρ)

διαστολή<sup>33</sup>. Κανένα ειδικό εργαστηριακό εύρημα δεν έχει περιγραφεί στις ασθενείς με ΛΑΜ.

Τα νεφρικά ΑΜΛ αποτελούνται από λιπώδη ιστό, λείο μυϊκό ιστό και συνήθως από διαπλεκόμενα αιμοφόρα αγγεία που μερικές φορές παρουσιάζουν ανευρύσματα. Συνήθως είναι ετερόπλευρα και μονήρη στους ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ. Τα ΑΜΛ σπάνια προκαλούν συμπτώματα, όπως κοιλιακό άλγος, υπόταση ή shock και αιματουρία, σε συνάρτηση επίσης με το μέγεθος και τις τυχόν επιπλοκές τους<sup>34,35</sup>. Εκτός από τα ΑΜΛ, οι εξωπνευμονικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν τη λεμφαδενοπάθεια και τα κοιλιακά λεμφαγγειώματα (μεγάλες κυστικές λεμφικές μάζες), κυστικές μάζες μαλακών μορίων και λειομύματα. Η διάγνωση της εξωπνευμονικής ΛΑΜ συνήθως προηγείται αυτήν της πνευμονικής ΛΑΜ κατά 1 έως 2 χρόνια<sup>36</sup>.

### Απεικονιστικά χαρακτηριστικά

Τα ευρήματα της ΛΑΜ στην απλή ακτινογραφία είναι μη ειδικά (συμμετρικές δικτυωτές ή δικτυοζώδεις διάμεσες σκιάσεις) και μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου. Οι πνευμονικοί όγκοι όμως διατηρούνται συνήθως ή μερικές φορές είναι αυξημένοι (Εικόνα 5). Σ' αυτές τις περιπτώσεις, νοσήματα όπως η χρόνια πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας, η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση με συνυπάρχον εμφύσημα, η πνευμονική ιστιοκύτωση Χ και η σαρκοείδωση, πρέπει να αξιολογηθούν στη διαφορική διάγνωση<sup>2</sup>. Πνευμοθώρακας και υπεζωκοτική συλλογή μπορεί επίσης να αναδειχθούν στην ακτινογραφία θώρακος. Σε προχωρημένα στάδια →



**Εικόνα 6.** Τυπικές εικόνες HRCT θώρακος ασθενούς με ΛΑΜ (N.N.Θ.Α. Η ΣΩΤΗΡΙΑ). Διακρίνονται πολλές λεπτοτοιχωματικές κύστεις και πνευμοθώρακας δεξιά.

της νόσου μπορεί να κυριαρχήσει η εικόνα μελικηρύθρας αλλήλα τα στοιχεία της καταστροφής του παρεγχύματος παραμένουν περιορισμένης έκτασης. Σε πολλούς ασθενείς με επιβεβαιωμένη νόσο, η ακτινογραφία θώρακος δεν αναδεικνύει ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα.

Αντιθέτως, η αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (High Resolution CT, HRCT) είναι ένα εξαιρετικό μέσο στη διάγνωση και την παρακολούθηση της ΛΑΜ. Διαθέτει μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα από τη συμβατική CT και πιθανώς υψηλότερη ευαισθησία από το λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής. Η HRCT αναδεικνύει στις χαρακτηριστικές περιπτώσεις, πολυάριθμες αμφοτερόπλευρες, συνήθως ομαλού σχήματος, λεπτοτοιχωματικές κύστεις, με πάχος τοιχώματος μέχρι 4mm, οι οποίες περιβάλλονται από σχετικά φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα. Αυτές οι κύστεις έχουν διάμετρο που ποικίλλει από 2 έως 60mm, είναι γεμάτες με αέρα και κατανομούνται συμμετρικά σε όλες τις ζώνες των πνευμόνων, χωρίς να προτιμούν ούτε να φείδονται κάποιων περιοχών τους (Εικόνα 6). Το μέγεθος και ο αριθμός τους τείνουν να αυξηθούν με την πρόοδο της νόσου. Άλλα λιγότερο συχνά ευρήματα στην HRCT είναι μικροί όζοι, ανομοιογενείς περιοχές με σκιάσεις τύπου θολής υάλου, πάχυνση μεσοθωρακικών διαφραγμάτων και πυλαία και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια<sup>37</sup>.

Στη διαφορική διάγνωση, άλλες νοσολογικές οντότητες με παρόμοια απεικόνιση πρέπει να ληφθούν υπόψιν. Στην ιστοκυττωση του Langerhan's, οι όζοι είναι συνήθως πολύ περισσότερο εμφανείς, οι κύστεις έχουν ανώμαλο σχήμα και χαρακτηριστικά καταλαμβάνουν

μόνο τα ανώτερα δύο τρίτα των πνευμόνων, ενώ φείδονται των πλευροδιαφραγματικών γωνιών<sup>38</sup>. Στο εμφύσημα, οι κυστικές αλλοιώσεις δεν έχουν συνήθως εμφανές τοίχωμα, παρουσιάζουν μια κεντρική εντονότερη περιοχή (central dot) και το κλινικό ιστορικό μπορεί να βοηθήσει στη διάκρισή τους στις περισσότερες των περιπτώσεων. Η λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονία, Lymphocytic Interstitial Pneumonia (LIP), μπορεί επίσης να μιμηθεί την εμφάνιση της ΛΑΜ, αλλά σ' αυτή τη νόσο ανομοιογενείς περιοχές σκιάσεων θολής υάλου είναι πολύ συχνότερες<sup>2,3,37</sup>.

### Διαγνωστική προσέγγιση

Η διάγνωση της ΛΑΜ συχνά καθυστερεί, εξαιτίας της σπανιότητάς της και της μη ειδικής φύσης των συμπτωμάτων και σημείων της. Υποψία αυτής της διάγνωσης θα πρέπει να τεθεί σε νέες γυναίκες που εμφανίζονται με πνευμοθώρακα ή χυλοθώρακα (ιδίως εάν αναφέρουν υποτροπιάζοντα επεισόδια), εικόνα ανθεκτικού στην κατάλληλη αγωγή άσθματος, εμφύσημα χωρίς ιστορικό καπνίσματος ή βαριά ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης, ή όταν υπάρχει διάμεσο πνευμονικό νόσημα με φυσιολογικούς πνευμονικούς όγκους και αποφρακτικό σύνδρομο<sup>2,3</sup>. Στα πλαίσια συμβατής κλινικής εικόνας, κλασικά απεικονιστικά ευρήματα μπορούν να τεκμηριώσουν τη διάγνωση, έχοντας αξιολογήσει στη διαφορική διαγνωστική την ηλικία, τα συμπτώματα, τις προσωπικές συνήθειες και το ιατρικό ιστορικό. Τυπικά ευρήματα της ΛΑΜ στην HRCT και ύπαρξη νεφρικών μαζών που υποδεικνύουν AML στη CT κοιλίας είναι επίσης αρκετά να θέσουν τη διάγνωση<sup>2,3</sup>.

Οι δοκιμασίες του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής μπορούν επίσης να φανούν χρήσιμες στη διάγνωση και την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου, φανερώνοντας συχνά ένα περιοριστικό σύνδρομο στα πρώιμα στάδια και αποφρακτικό σύνδρομο στις προχωρημένες μορφές της νόσου. Η βρογχοσκόπηση με διαβρογχικές βιοψίες σε συνδυασμό με κατάλληλες ανοσοϊστοχημικές μελέτες μπορούν σπανιότερα να θέσουν τη διάγνωση<sup>39</sup>. Όταν δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία, ο ασθενής πρέπει να υποβάλλεται σε ανοιχτή βιοψία πνεύμονος και ακολούθως ανοσοϊστοχημική ανάλυση προς ανάδειξη παθολογικών λείων μυϊκών κυττάρων, θετικών στην HMB-45 και στην ακτίνη, στην περίπτωση της ΛΑΜ<sup>2,3</sup>.

### Θεραπεία

#### Γενικά μέτρα

Δεν υπάρχει συμφωνία των ειδικών επιστημόνων ως προς την ιδανική θεραπεία, εξαιτίας της σπανιότητας της νόσου και της έλλειψης καλά σχεδιασμένων μελετών σ' αυτό το πεδίο. Η αγωγή είναι σε μεγάλο μέρος της υποστηρικτική, ιδίως στα αρχικά στάδια χωρίς σημεία ταχείας εξέλιξης και συχνά έχει σαν στόχο την πρόληψη ή την αντιμετώπιση των επιπλοκών. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται προς τη διακοπή του καπνίσματος, πρέπει να εμβολιάζονται για τον ιό της γρίπης και τον πνευμονιόκοκκο, να λαμβάνουν άμεσα θεραπεία σε περίπτωση λοίμωξης αναπνευστικού και να αποφεύγουν τα αντισυλληπτικά που περιέχουν οιστρογόνα ή άλλα ορμονικά υποκατάστατα. Μεταξύ των γενικών θεραπευτικών μέτρων, θα πρέπει να θεωρηθεί η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων



⇒ (β2-αγωνιστές), ιδίως στους ασθενείς με απόφραξη των αεραγωγών και επιπλέον η οξυγονοθεραπεία σε εκείνους που εμφανίζουν υποξαιμία στην ηρεμία, στην άσκηση ή κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ο ασθενής θα πρέπει επίσης να ενημερωθεί για τα συμπτώματα και τις συνήθεις επιπλοκές της νόσου, όπως ο πνευμοθώρακας και να αξιολογηθεί το ενδεχόμενο μεταμόσχευσης εάν ο FEV1 προσεγγίζει το 30% της προβλεπόμενης τιμής<sup>2</sup>.

### Ορμονική θεραπεία

Έχει δείχθει ότι τα συμπληρώματα οιστρογόνων μπορεί να έχουν ανεπιθύμητες συνέπειες, να παροξύνουν τη νόσο ή να επιταχύνουν την εμφάνιση των συμπτωμάτων<sup>40</sup>. Με βάση αυτά τα στοιχεία, την υψηλότερη επίπτωση της νόσου στην αναπαραγωγική ηλικία και την παρουσία ορμονικών υποδοχέων στα ΛΑΜ-κύτταρα που πολλαπλασιάζονται, η ορμονική θεραπεία συνεστήθη από πολλούς ερευνητές. Ειδικότερα, η προγεστερόνη και τα αντιοιστρογόνα χρησιμοποιήθηκαν ευρέως, κυρίως στους ασθενείς με φτωχή ή ταχέως επιδεινούμενη πνευμονική λειτουργία<sup>41</sup>. Το συχνότερα χορηγούμενο φάρμακο είναι η προγεστερόνη, είτε σε ενδομυϊκή χορήγηση είτε από το στόμα<sup>2</sup>. Αρκετές μελέτες πάντως απέτυχαν να δείξουν ουσιαστικό όφελος και συνεπώς πρέπει να είμαστε προσεκτικοί πριν τη χορήγηση μιας τέτοιας αγωγής που εκτός των άλλων δε στερείται παρενεργειών<sup>42,43</sup>.

Η χημική ωθηκεκτομή, με τους gonadotropin-releasing hormone (GnRh) αγωνιστές, έχει επίσης δοκιμαστεί χωρίς να έχει ευκρινώς αναδειχθεί η ευεργετική της δράση<sup>44</sup>. Ενώ κάποιες μελέτες<sup>45</sup> υποστήριξαν την ευεργετική δράση της γκοσερελίνης, οι Harari και συν.<sup>46</sup> έδειξαν τελευταία πως η τριπτορελίνη, ένα άηλο ανάλογο της GnRh, δε βελτίωσε την έκβαση της νόσου.

Τα κορτικοστεροειδή και τα κυτταροτοξικά φάρμακα δεν έχουν δείξει κάποιο όφελος.

### Κύηση

Σχετικά με την εγκυμοσύνη, οι γυναίκες με ΛΑΜ πρέπει να ενημερώνονται για το γεγονός ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να στηρίξουν αυστηρές συστάσεις, αν και είναι πολλές οι αναφορές εμφάνισης, παρόξυνσης ή εξέλιξης της ΛΑΜ κατά τη διάρκεια της κύησης<sup>47,48</sup>.

### Πνευμονικές επιπλοκές και επιπλοκές από τον υπεζωκότα

Οι επιπλοκές της ΛΑΜ που αφορούν στον υπεζωκότα πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα και επιθετικά. Ο πνευμοθώρακας είναι μία συχνή επιπλοκή και συνήθως υποτροπιάζει. Έτσι, από το πρώτο επεισόδιο συνιστάται η διενέργεια κάποιας τεχνικής πλειυρόδεσης<sup>2</sup>. Φαίνεται μάλιστα πως η χημική πλειυρόδεση είναι εξίσου αποτελεσματική με τη χειρουργική (μηχανική τριβή και πλειυρεκτομή) και αμφότερες πολύ καλύτερες από τη συντηρητική θεραπεία (την απλή αναρρόφηση ή την τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα)<sup>49</sup>.

### Η πρόοδος που έχει επιτευχθεί στην κυτταρική βιολογία και γενετική της ΟΣ και της ΛΑΜ μας έδωσαν τη δυνατότητα να κάνουμε σημαντικά βήματα στην κατανόηση των αρχικών σημείων αηλιά και των οδών που ακολουθούν αυτά τα νοσήματα, παρά το ότι παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστα πολλά σημαντικά σημεία των εκδηλώσεων και της εξέλιξης της ΛΑΜ.

Μικρές, χυλώδεις πλειυριτικές συλλογές συνήθως δε χρήζουν παροχέτευσης, δεδομένου ότι σπάνια μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή του υπεζωκότα και ίνωση<sup>50</sup>.

### Μεταμόσχευση πνεύμονος

Η μεταμόσχευση πνεύμονος παραμένει η μόνη αποτελεσματική θεραπεία για τη ΛΑΜ τελικού σταδίου. Οι Krodou και συν. μελετώντας 79 ασθενείς, ανέφεραν πως 55 εξ αυτών (70%) παρέμειναν εν ζωή μετά από μια μέση διάρκεια παρακολούθησης 37 μηνών (εύρος 0-128 μήνες)<sup>51</sup>, με δείκτες επιβίωσης παρόμοιους ή καλύτερους από εκείνους που ακολουθούν τη μεταμόσχευση για άλλες πνευμονικές νόσους. Οι κύριες αιτίες θανάτου ήταν αποτυχία του μοσχεύματος, πολυοργανική ανεπάρκεια, μυκητιασικές λοιμώξεις, απόρριψη και αποφρακτική βρογχιολίτις. Η υποτροπή της ΛΑΜ στο μόσχευ-

μα συναντάται σπάνια<sup>52,53</sup>. Όσον αφορά στην προέλευση των κυττάρων της υποτροπιάζουσας ΛΑΜ, φαίνεται πως τα ΛΑΜ-κύτταρα στο μόσχευμα προέρχονται από τα αρχικά, πρωτότυπα ΛΑΜ-κύτταρα του ασθενούς<sup>54,55</sup>.

### Κλινική πορεία και πρόγνωση

Ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου ποικίλλει πολύ μεταξύ των ασθενών και δεν υπάρχουν ευρέως αποδεκτοί κλινικοί προγνωστικοί δείκτες της ταχείας πρόοδου της νόσου. Διάφορες παράμετροι, όπως η θετική ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή συσχετιζόμενη με χαμηλό FEV1<sup>56</sup> και οι αρχικές τιμές διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (TLCO), έχουν συσχετιστεί με ταχύτερη έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας<sup>57,58</sup>. Οι επιπλοκές που αφορούν στον υπεζωκότα δε φαίνεται να επηρεάζουν την πρόγνωση<sup>32</sup>. Η φυσική ιστορία της νόσου συναντά την προσδευτική απόφραξη των αεραγωγών που οδηγεί στην αναπνευστική ανεπάρκεια και την πνευμονική καρδιά. Όσον αφορά στο προσδόκιμο ζωής, οι περισσότερες σειρές αναφέρουν 10-ετή επιβίωση στο 80%<sup>59</sup>, ενώ πιο πρόσφατα οι δείκτες επιβίωσης φαίνονται ακόμη καλύτεροι<sup>60</sup>.

### Μελλοντικές κατευθύνσεις

Η πρόοδος που έχει επιτευχθεί στην κυτταρική βιολογία και γενετική της ΟΣ και της ΛΑΜ μας έδωσαν τη δυνατότητα να κάνουμε σημαντικά βήματα στην κατανόηση των αρχικών σημείων αηλιά και των οδών που ακολουθούν αυτά τα νοσήματα, παρά το ότι παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστα πολλά σημαντικά σημεία των εκδηλώσεων και της εξέλιξης της ΛΑΜ. Ο ανοσοκατασταλτικός παράγοντας sirolimus (rapamycin) έχει ήδη χρησιμοποιηθεί στις μεταμοσχεύσεις και στη θεραπεία κάποιων μορφών καρκίνου<sup>61,62</sup>. Τελευταία έχουν δημοσιευθεί αναφορές περιπτώσεων<sup>63</sup> και μικρές σειρές ασθενών με ΛΑΜ<sup>64</sup> που παρουσίασαν κλινική, λειτουργική και απεικονιστική βελτίωση με τη λήψη sirolimus. Αναμένονται με ενδιαφέρον τα αποτελέσματα δύο μεγάλων σειρών, του Cincinnati Angiomyolipoma Sirolimus Trial (CAST) και του Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES), που πιθανώς θέσουν τις βάσεις νέων θεραπευτικών στρατηγικών<sup>65</sup>. Επιπλέον, εξετάζεται ο ρόλος της δοξουκυλίνης, η οποία αναστέλλει

τη δράση της MMP και την αγγειογένεση<sup>66,67</sup>.

Τέλος, το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης I και οι υποδοχείς της ρενίνης και της αγγειοτενσίνης II, που εντοπίστηκαν πρόσφατα και πιθανώς αποτελούν ένα αυτόνομο ειδικό της ΛΑΜ αυτοκρινικό σύστημα, θα αποτελέσουν ίσως ένα νέο στόχο θεραπευτικής παρέμβασης<sup>68</sup>.

## Βιβλιογραφία

- Steagall WK, Taveira-DaSilva AM, Moss J Clinical and molecular insights into lymphangioleiomyomatosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005 Dec;22 Suppl 1:549-66.
- SR Johnson Lymphangioleiomyomatosis *Eur Respir J* 2006;27:1056-1065.
- Jay H. Ryu, Joel Moss, Gerald J. Beck et al, for the NHLBI LAM Registry Group The NHLBI Lymphangioleiomyomatosis Registry Characteristics of 230 patients at enrollment *Am J Respir Crit Care Med* Vol 173. pp105-111,2006.
- MM Cohen, S Pollock-BarZiv, SR Johnson Emerging clinical picture of lymphangioleiomyomatosis *Thorax* 2005;60:875-879.
- Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000;55:1052-7.
- Shen A, Iseman FD, Waldron JA, et al: Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 91:782-785, 1987.
- Wahedna I, Cooper S, Williams J, Paterson IC, Britton JR, Tattersfield AE Relation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis to use of the oral contraceptive pill and fertility in the UK: a national case control study *Thorax* 1994 Sep;49(9):910-4.
- Johnson SR, Tattersfield AE. Lymphangioleiomyomatosis *Semin Respir Crit Care Med* 2002 Apr;23(2):85-92.
- Maziak DE, Kesten S, Rappaport DC, et al. Extrathoracic angiomyolipomas in lymphangioleiomyomatosis *Eur Respir J* 1996;9:402-5.
- Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, et al. Evidence that lymphangioleiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangioleiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998; 62:810-815.
- Hancock E, Tomkins S, Sampson J, Osborne J Lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis *Respir Med.* 2002 Jan;96(1):7-13.
- 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; 163:669-671.
- P. B. Crino, K. L. Nathanson E.P. Henske The tuberous sclerosis complex *N Engl J Med* 2006;355:1345-56.
- G. Finlay The LAM cell: What is it, where does it come from, and why does it grow? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286: L690-L693, 2004.
- Mccormack F, Brody A, Meyer C, et al. Pulmonary cysts consistet with lymphangioleiomyomatosis are common in women with tuberous sclerosis: genetics and radiographic analysis. *Chest*, 2002;121(suppl61S).
- Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:591-594.
- 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 USA* 2000; 97:6085-6090.
- 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;37:55-57.
- Jane YU, A Astrinidis, EP Henske Chromosome 16 loss of Heterozygosity in Tuberous Sclerosis and Sporadic Lymphangioleiomyomatosis *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1537-1540.
- McManus EJ, Alessi DR. TSC1-TSC2: a complex tale of PKB-mediated S6K regulation. *Nat Cell Biol* 2002; 4:E214-E216.
- Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A, et al. Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. A role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *J Biol Chem* 2002;277:30958-30967.
- Nellist M, van Slegtenhorst MA, Goedbloed M, et al. Characterization of the cytosolic tuberin-hamartin complex: tuberin is a cytosolic chaperone for hamartin. *J Biol Chem* 1999;274:35647-35652.
- Xiao GH, Shoarinejad F, Jin F, et al. The tuberous sclerosis 2 gene product, tuberin, functions as a Rab5 GTPase activating protein (GAP) in modulating endocytosis. *J Biol Chem* 1997;272:6097-6100.
- E Goncharova, D Goncharov, D Noonan, V Krymskaya TSC2 modulates actin cytoskeleton and focal adhesion through TSC1-binding domain and the Rac1 GTPase *Journal of Cell Biol* Dec 2004 167;6:1171-1182.
- Wienecke R, Konig A, DeClue JE. Identification of tuberin, the tuberous sclerosis-2 product: tuberin possesses specific Rap1GAP activity. *J Biol Chem* 1995; 270:16409-16414.
- Goncharova EA, Goncharov DA, Spaitis M, Noonan DJ, Talovskaya EV, Eszterhas A, Krymskaya VP. Abnormal Smooth Muscle Cell Growth in Lymphangioleiomyomatosis (LAM): Role for Tumor Suppressor TSC2. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006 May;34(5):561-72.
- Matsui, K., K. Takeda, Z. X. Yu, W. D. Travis, J. Moss, and V. J. Ferrans. 2000. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 124:267-275.
- Hayashi T, Fleming MV, Stetler-Stevenson WG, et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Hum Pathol* 1997;28:1071-1078.
- Zhe, X., Y. Yang, S. Jakkuraju, and L. Schuger. 2003. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 downregulation in lymphangioleiomyomatosis: potential consequence of abnormal serum response factor expression. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 28:504-511.
- Hill, C. S., J. Wynne, and R. Treisman. 1995. The Rho family of GTPases RhoA, Rac1, and Cdc42Hs regulate transcriptional activation by SRF *Cell* 81:1159-1170.
- VP Krymskaya, JM Shipley Lymphangioleiomyomatosis: a complex tale of serum response factor-mediated tissue inhibitor of metalloproteinase-3 regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003 May;28(5):546-50.
- Almoosa KF, Mc Cormack FX, Sahn S. Pleural disease in LAM *Clin Chest Med* 2006 Jun;27(2):355-368.
- Taveira-DaSilva AM, Hedin CJ, 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; 164:1072-1076.
- Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002;225:78-82.
- L'Hostis H, Deminiere C, Ferriere JM, Coindre JM. Renal angiomyolipoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up study of 46 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1011-1020.
- Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J, et al. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): Clinicopathologic features in 22 cases. *Hum Pathol* 2000;31:1242-8.
- Avila NA, Chen CC, Chu SC, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests. *Radiology.* 2000;214:441-446.
- Harrari S, Pacciocco G An integrated clinical approach to diffuse cystic lung diseases *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005 Dec;22 Suppl 1:S31-9
- Bonetti F, Chiodera PL, Pea M, et al. Transbronchial biopsy in lymphangioleiomyomatosis of the lung: HMB45 for diagnosis *Am J Surg Pathol* 1993; 17:1092-1102.
- Oberstein EM, Fleming LE, Gomez-Marin O, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): examining oral contraceptive pills and onset of disease. *J Womens Health* 2003;12:81-85.
- Denoo X, Hermans G, Degives R, et al. Successful treatment of pulmonary lymphangioleiomyomatosis with progestins *Chest* 1999; 115:276-279.
- Johnson SR, Tattersfield AE Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis: effect of menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:628-633.
- Angelo M. Taveira-DaSilva, Mario P. Stylianou, Carolyn J. Hedin, Olanda Hathaway and Joel Moss Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone *Chest* 2004;126:1867-1874.
- Desurmont S, Bauters C, Copin MC, et al. Treatment of pulmonary lymphangioleiomyomatosis using a GnRH agonist *Rev Mal Respir* 1996;13:300-304.
- Rossi GA, Balbi B, Oddera S, Lantero S, Ravazzoni C Response to treatment with an analog of the luteinizing-hormone-releasing hormone in a patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis *Am Rev Respir Dis* 1991 Jan;143(1):174-6.
- Harari S, Cassandro R, Chiodini J, Taveira-DaSilva AM, Moss J Effect of a Gonadotrophin-Releasing Hormone Analogue on Lung Function in Lymphangioleiomyomatosis *Chest* 2008;133:448-454.
- Johnson SR, Tattersfield AE: Pregnancy in lymphangioleiomyomatosis *Am J Respir Crit Care Med* 157:A807, 1998.
- Mitra S, Ghosal AG, Bhattacharya P Pregnancy unmasking lymphangioleiomyomatosis *J Assoc Physicians India* 2004 Oct;52:828-30.
- Khalid F. Almoosa, Jay H. Ryu, Jose Mendez, J. Terrill Huggins, Lisa R. Young, Eugene J. Sullivan, Janet Maurer, Francis X. McCormack and Steven A. Sahn Management of Pneumothorax in Lymphangioleiomyomatosis: Effects on Recurrence and Lung Transplantation Complications *Chest* 2006;129;1274-1281.
- Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, Sahn SA. Chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2003;123:623-627.
- Kpodonou J, Massad MG, Chaer RA, Caines A, Evans A, Snow NJ, Geha AS. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Sep;24(9):1247-53.
- Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, et al. Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:714-719.
- O'Brien JD, Lium JH, Parosa JF, et al. Lymphangioleiomyomatosis recurrence in the allograft after single-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:2033-2036.
- Bittmann I, Dose TB, Muller C, Dienemann H, Vogelmeier C, Lohrs U. Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after single lung transplantation. *Hum Pathol* 1997;28:1420-1423.
- Bittman I, Rolf B, Amann G, Lohrs U Recurrence of lymphangioleiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis *Hum Pathol.* 2003 Jan;34(1):95-8.
- Taveira-DaSilva AM, Hedin CM, 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; 164:1072-1076.
- Lazor R, Lauque D, Deleval P, et al. Predictors of rapid decline of FEV1 in 50 cases of pulmonary lymphangioleiomyomatosis followed for 1 year *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A15.
- Lazor R, Valeyre D, Lacrocnique J, Wallaert B, Urbane T, Cordier JF; The Group d' Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangioleiomyomatosis *Respir Med.* 2004 Jun;98(6):536-41.
- Urban T, Lazor R, Lacrocnique 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;78:321-37.
- S R Johnson, C I Whale, R B Hubbard, S A Lewis, A E Tattersfield Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis *Thorax* 2004;59:800-803.
- Buhaescul, Izzedine H, Covic A Sirolimus-challenging current perspectives *Ther Drug Monit* 2006;28(5):577-84.
- Grinyo JM, Cruzado JM Mycophenolate mofetil and sirolimus combination in renal transplantation *Am J Transplant* 2006 Sep;6(9):1991-9.
- Taille C, Debray MP, Crestani B Sirolimus treatment for pulmonary lymphangioleiomyomatosis *Ann Intern Med.* 2007 May1;146(9):687-8.
- Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, Schmithorst VJ, Laor T, Brody AS, Bean J, Salisbury S, Franz DN (2008) Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 358:140-151.
- Taveira-DaSilva AM, WK Steagall, J Moss. Lymphangioleiomyomatosis *Cancer Control* 2006;13(4):276-285.
- Franco C, Ho B, Mulholland D, et al. Doxycycline alters vascular smooth muscle cell adhesion, migration, and reorganization of fibrillar collagen matrices *Am J Pathol* 2006;168:1697-1709.
- Moses MA, Harper J, Folkman J. Doxycycline treatment for lymphangioleiomyomatosis with urinary monitoring for MMPs *N Engl J Med* 2006;354:2621-2622.
- Valencia JC, Pacheco-Rodriguez G, Carmona AK, Xavier J, Bruneval P, Riemenschneider WK, Ikeda Y, Yu ZX, Ferrans VJ, Moss J Tissue-Specific Renin Angiotensin System in Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006 Feb.