

LYMFANGIOLEIOMYOMATÓZA (Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu) **[KAP. 6.6]**

Sekce intersticiálních plicních procesů ČPFS

- Autoři: MUDr. Monika Žurková, prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D., MUDr. Vladimíra Lošťáková, Ph.D.

6.6 LYMFANGIOLEIOMYOMATÓZA

Monika Žurková, Vítězslav Kolek, Martina Vašáková, Vladimíra Lošťáková

DEFINICE

Lymfangioleiomyomatóza (LAM) je vzácné multisystémové onemocnění, které se vyskytuje sporadicky nebo bývá spojováno s tuberózní sklerózou (TSC). V naprosté většině případů postihuje premenopauzální ženy. Onemocnění je charakterizováno proliferací abnormálních buněk hladkého svalstva v plicích (LAM buňky), která vede k útlaku cév a bronchů [1, 2].

Onemocnění TSC je vzácné autozomálně dominantní dědičné onemocnění, které se projevuje mentální retardací, epileptickými křečemi, kožními změnami a přibližně v 1 % těžkým plicním postižením (TCS-LAM), při němž vzniká proliferace fibroblastů a buněk hladkého svalstva [3, 4].

EPIDEMIOLOGIE

Onemocnění LAM se vyskytuje s frekvencí 1/400 000 dospělých žen, ve spojení s TSC je diagnostikována u 30–40 % postižených, zcela výjimečně se může vyskytovat i u mužů a dětí [5, 6].

PATOGENEZE

Podkladem onemocnění je infiltrace plic buňkami hladkého svalstva s abnormálními růstovými a migračními vlastnostmi. V nedávné době byl objeven pravděpodobný genetický podklad nemoci. Jedná se o abnormality v TSC1/2 genech kódující tuberin, tím dochází k aktivaci kinázy mTOR (mammalian target of rapamycin) ztrátou negativní zpětné vazby suberinem. LAM buňky tím získají nádorový fenotyp a jsou schopny i zakládání vzdálených metastáz. Tvoří pak tzv. clustery v lymfaticích a akumulují se v hilu. Dále byla popsána zvýšená exprese matrixmetaloproteináz (MMP) LAM buňkami se zvýšenou koncentrací MMP v plicní tkáni se zvýšenými odpady močí. MMP se pravděpodobně podílejí na poškození plicní tkáně [7].

KLINICKÝ PRŮBĚH

Klinicky se LAM manifestuje postupně se zhoršující námahovou dušností, někdy bývá přítomna bolest na hrudi pleurálního charakteru v důsledku pleurálního výpotku nebo pneumotoraxu (PNO). Dále se může vyskytovat chylotorax, výjimečně může být přítomna i hemoptýza. Typické je i zvětšení uzlin v abdominální a pánevní oblasti, které může vést k lymfatické obstrukci v této lokalitě. LAM bývá často asociována s angiomyolipomy v ledvinách a narůstající je i frekvence společného výskytu meningeomu a LAM [1, 8–10].

DIAGNÓZA

Diagnóza je stanovena histopatologicky (biopsie obvykle z plicní tkáně, ale někdy také z uzlin či lymfangioleiomyomů) [11] a/nebo kombinací anamnézy a typického nálezu na HRCT plic. V histopatologickém nálezu je diagnóza podporována nálezem charakteristických LAM buněk a pozitivní imunoreaktivitou hladké svaloviny na HMB-45 (Human Melanoma Black – monoklonální protilátka reagující s antigenem vyskytující se v buňkách melanomu) [1].

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA [1]

A. Jasná diagnóza LAM

- charakteristický HRCT nález a histopatologický průkaz LAM (proliferace buněk hladkého svalstva a perivaskulárních epiteloidních buněk, imunohistochemické znaky ASMA, HMB-45, estrogenové a progesteronové receptory)
- charakteristický HRCT nález + chylotorax nebo chyloperitoneum + angiomyolipomy (ledviny)
 - + lymfangioleiomyom – proliferace buněk hladkého svalstva v lymfaticích s jejich obstrukcí
 - + uzliny infiltrované LAM
 - + diagnostická kritéria TSC
 - + zvýšená koncentrace VEGF-D v séru nad 800 pg/ml – specifické pro sporadickou LAM

B. Pravděpodobná diagnóza LAM

- charakteristický HRCT nález + pneumotorax
- charakteristický HRCT nález + angioliom + nutnost vyloučení jiné příčiny cystické nemoci na HRCT

C. Možná diagnóza LAM

- Charakteristický HRCT nález
- + nutnost vyloučit jiné příčiny cystické nemoci na HRCT hrudníku

Diferenciální diagnostika

- Birtův-Hoggův-Dubého syndrom (syndrom familiárního PNO)
- Spontánní familiární PNO (limitovaná forma Birtova-Hoggova-Dubého syndromu)
- Mnohočetná cystická plicní nemoc (MCLD – multiple cystic lung disease) – depozice neamyloidových imunoglobulinů [7]

Histopatologická kritéria diagnózy

Pro LAM jsou charakteristické 2 léze: cysty a multifokální nodulární proliferace nezralých svalových vláken s nálezem perivaskulárních epiteloidních buněk (LAM buňky). Obě léze jsou nacházeny v různých poměrech. Senzitivita a specifita uvedených lézí pro diagnózu není jasná. Při nálezů typické proliferace nezralých svalových vláken a epiteloidních buněk mimo normální svalovou strukturu, v asociaci s cystickými formacemi v plicních biopsiích barvených hematoxylinem/eozinem a adekvátním klinickém a radiologickém nálezů je možno diagnózu stanovit s vysokou mírou spolehlivosti [12]. Imunohistochemické vyšetření na přítomnost aktinu, desminu a HMB-45 je však pro stanovení definitivní histopatologické diagnózy nezbytné. Vyšetření protilátkami proti HMB-45 má význam i při diagnostice LAM z transbronchiálních biopsií. Ve vzácných případech může pozitivita HMB-45 chybět, ale pokud máme nález lézí typických pro LAM, můžeme nález jako diagnózu LAM uzavřít. V polovině případů mohou být detekovány v plicních biopsiích estrogenové a progesteronové receptory [1].

Doporučení

1. Histopatologické vzorky u pacientů s podezřením na LAM (nebo na jiné difúzní plicní onemocnění) je nutno podrobně vyšetřit specialistou, který má zkušenosti s diagnostikou této nemoci.
2. Při nálezů cyst, multifokálních lézí či nodulární proliferace hladkých svalových vláken v abnormální lokalizaci musíme na LAM pomýšlet.
3. Imunohistochemické vyšetření na přítomnost aktinu a HMB-45 podpoří diagnózu. Nález estrogenových a progesteronových receptorů může diagnózu doplnit.

Radiologická kritéria

Charakteristické HRCT známky plicní LAM

HRCT plic je doporučeným diagnostickým vyšetřením u všech difúzních plicních nemocí, LAM nevyjímaje, má i nezastupitelnou roli ve sledování dynamiky změn a reakce na léčbu. Pro LAM jsou typické plicní cysty – mohou být velké 2–5 mm, výjimečně až 30 mm. Stěna cyst může být silná 2–4 mm [1].

Doporučení

Pacienti s podezřením na LAM musí mít provedeno HRCT plic.

Charakteristické CT známky abdominálního postižení LAM

Abdominální CT je užíváno k detekci angiomyolipomů, lymfangioleiomyomů nebo lymfadenopatie. Abnormální nálezy najdeme u zhruba 2/3 pacientů. Vyšetření CT je senzitivnější než ultrazvuk. Mohou být detekovány tumory < 1 cm [13, 14].

Doporučení

1. Všichni pacienti s LAM nebo podezřením na LAM by měli mít screeningové CT břicha.
2. Jedinci s LAM s abdominální symptomatologií by měli mít CT břicha k vyloučení lymfadenopatie a lymfangioleiomyomů.

Screening meningeomu u pacientů se sporadickou LAM

Pacienti s LAM mají vyšší riziko vzniku meningeomu, jehož růst je potencován progesteronem. Proto je nutné u osob léčených hormonálně toto postižení odhalit včas. Zobrazení mozku pomocí MR může identifikovat TSC u pacientů s LAM.

Doporučení

1. Vyšetření MR mozku je nutno provést vždy při podezření na meningeom.
2. Vyšetření MR mozku je nutno provést vždy u žen s LAM užívajících hormonální léčbu.

Postup při podezření na TSC

Pacienti, kteří mají sporadickou LAM, mohou trpět i TSC. TSC má velmi variabilní fenotyp a 2/3 případů mohou zůstat neodhaleny. Pacienti je nutno vždy pečlivě klinicky vyšetřit a odebrat rodinnou anamnézu, při pochybnostech je nutné genetické vyšetření zaměřené na TSC na specializovaném pracovišti lékařské genetiky.

Doporučení

1. U jedinců s LAM je nutno vždy vyloučit postižení TSC – vyšetřením kožního, očního a nervového systému.
2. Osoby s LAM a bilaterálními angiomyolipomy, případně s jiným klinickým podezřením na TSC, je nutno odeslat ke genetickému vyšetření.
3. Rutinní genetické vyšetření u pacienta se sporadickou LAM není indikováno.

Funkční vyšetření

Většina pacientů má obstrukční ventilační poruchu se známkami plicní hyperinflace. Ojedinele se může vyskytovat restriktivní ventilační porucha.

Usílovný výdech za 1 sekundu (FEV₁) a transfer faktor (TL_{CO}) korelují s rozsahem změn na CT hrudníku a histopatologickými abnormalitami u pacientů s LAM a zhoršují se vždy při progresi nemoci [1, 15, 16].

TL_{CO} bývá postižen více než FEV₁ a slouží jako senzitivní indikátor časně fáze nemoci [17, 18].

Spiroergometrické vyšetření může podat doplňující informace, především u pacientů s mírnějším průběhem nemoci. Pokles FEV₁ a TL_{CO} v čase je individuální. Opakování vyšetření je indikováno v intervalu 3–6 měsíců.

Doporučení

1. Vždy při stanovení diagnózy LAM je indikováno kompletní funkční vyšetření – bodypletysmografie, TL_{CO}, bronchodilatační testy, případně spiroergometrie.
2. Monitorace FEV₁ a TL_{CO} slouží k hodnocení odezvy na léčbu a včasnému zachycení progresu nemoci.

Vyšetření krevních plynů

Pro pacienty s pokročilou LAM je typická hypoxemie. Vyšetření krevních plynů je nutné pro určení stupně respirační poruchy, vyloučení hyperkapnie a zvážení indikace dlouhodobé domácí oxygenoterapie (DDOT). Krevní plyny vyšetřujeme i v rámci předtransplantačních vyšetření [1].

Doporučení

1. Vyšetření krevních plynů je důležité na počátku diagnózy LAM k určení základních hodnot a taktéž jako součást předtransplantačního vyšetření.
2. U pacientů s pokročilým onemocněním je vyšetření krevních plynů indikováno ke zvážení indikace k DDOT.

Spiroergometrické vyšetření a 6MWT

Fyzická výkonnost a vrcholová spotřeba kyslíku (VO_2 max) jsou u pacientů s LAM sníženy. U osob s LAM 6MWT dobře odráží fyzickou zdatnost.

Doporučení

1. U symptomatických pacientů podává spiroergometrické vyšetření bližší a podrobnější informace o stavu plicních funkcí.
2. K posouzení progresu nemoci je indikován 6MWT.

Screening plicní hypertenze

U pacientů s LAM se plicní hypertenze nevyskytuje často. Doposud není dostatek údajů o efektivitě léčby plicní hypertenze u LAM [1].

Doporučení

1. U osob s LAM s méně pokročilým plicním postižením a lehkou poruchou plicních funkcí není screening plicní hypertenze indikován.
2. Měření tlaku v a. pulmonalis je indikováno u pacientů s těžkou LAM, u osob léčených DDOT a u osob plánovaných k zařazení do transplantačního programu.

Screening LAM v rizikových skupinách

Je indikováno HRCT plic u žen se spontánním PNO?

Nízká prevalence LAM není důvodem k provádění HRCT hrudníku k diagnostice LAM u všech pacientů s první atakou PNO. HRCT je indikováno při recidivě PNO a mělo by být provedeno u 1. recidivy PNO, především u žen nekuřaček, zejména symptomatických.

Doporučení

1. Vyšetření HRCT hrudníku není indikováno u 1. ataky PNO.
2. Vyšetření HRCT je indikováno při klinickém podezření na LAM, a to i při negativním nálezů na skiagramu hrudníku.

Měly by ženy s TSC podstoupit screening na LAM pomocí HRCT plic?

Celkově 26–39 % nemocných žen s TSC má změny odpovídající LAM. Většina z nich nemá žádné symptomy nemoci. HRCT plic je metodou volby.

Doporučení

1. Pacientky s TSC by měly po dovršení 18 let věku podstoupit screeningové vyšetření k vyloučení LAM, při jeho negativitě by mělo být vyšetření opakováno ve 30–40 letech.
2. Vyšetření HRCT plic je nutno opakovat v případech perzistujících plicních symptomů.
3. Ženy s TSC by měly podstoupit HRCT plic při nejasných plicních symptomech.

Je vhodné vyšetření mužů s TSC s podezřením na LAM pomocí HRCT plic?

Onemocnění LAM se může vyskytovat taktéž u mužů, ale je velice vzácné.

Doporučení

1. U mužů s TSC a jinak nevysvětlitelnými plicními příznaky je indikováno HRCT plic.
2. Muži s TSC bez plicních příznaků nejsou k rutinnímu HRCT vyšetření indikováni.

Je indikován screening LAM u žen se sporadickými angiomyolipomy?

Prevalence výskytu angiomyolipomů u žen s výskytem sporadické LAM je 40–50 % a 80 % u pacientů s LAM a TSC. U pacientů s TSC jsou angiomyolipomy větší, bilaterální a více náchylné ke krvácení.

Doporučení

1. U pacientů s unilaterálním angiomyolipomem, bez klinických příznaků TSC a bez plicních symptomů, není HRCT plic indikováno.
2. U pacientů s bilaterálním postižením angiomyolipomy je indikováno screeningové vyšetření k vyloučení TSC.

PROGNÓZA

Předpověď prognózy onemocnění u konkrétního pacienta je velice těžká. Pro prognózu onemocnění se zdají být prediktivními rozsah histopatologického postižení a rozsah funkčního postižení. Postižení LAM je závažnější, pokud je v kombinaci s TSC, než sporadická LAM. Monitorace hodnot TL_{CO} a FEV_1 je nejlepším nástrojem sledování progresu nemoci [1]. Jako jeden z možných markerů slouží VEGF [19–21].

Doporučení

1. Plicní biopsie nepodává prognostické informace a neprovádí se z této indikace.
2. Progrese nemoci se hodnotí dle monitorace plicních funkcí každých 3–6 měsíců v závislosti na tíži choroby.

Sledování pacientů s TSC a LAM bez plicních příznaků

Sporadická LAM je progredující onemocnění, jehož průběh je charakterizován pozvolným poklesem plicních funkcí. U osob s TSC–LAM je indikována monitorace plicních funkcí pro včasný záchyt progresu plicního postižení. U této skupiny osob, pokud mají minimální symptomy, je riziko vzniku LAM s progredujícím plicním postižením se závažnou poruchou plicních funkcí nižší než u pacientů se sporadickou LAM.

Doporučení

1. U pacientů s TSC–LAM, kteří nemají poruchu plicních funkcí a mají stabilizované onemocnění více než 1 rok, není sledování pneumologem indikováno.
2. Pacienti musí být poučeni o možném zhoršování jejich klinického stavu s doporučením vyhledání specialisty v případě zhoršení.

LÉČBA

Obecná doporučení zahrnují režimová opatření, a to hlavně udržení stabilní tělesné hmotnosti a vyluku kouření.

Poučení pacientů s LAM o PNO

Onemocnění LAM je asociováno s větším rizikem vzniku PNO. Jeho výskyt je pozorován u 40 % pacientů.

Doporučení

Obě skupiny pacientů, jak se sporadickou LAM, tak i LAM spojenou s TSC, by měly být poučeny o riziku vzniku PNO.

Péče o těhotné

Je pravděpodobné, že těhotenství u LAM je spojeno s větším rizikem vzniku PNO a chylotoraxu. Udává se, že těhotenství urychluje zhoršování plicních funkcí a je zde větší riziko krvácení z angiomyolipomů.

Doporučení

1. Pacientky s LAM, které chtějí otěhotnět, by měly být poučeny o možných rizicích vzniku PNO a chylózního výpotku během těhotenství.
2. U pacientek s TSC, které chtějí otěhotnět, je indikována genetická konzultace na pracovišti lékařské genetiky.
3. Pacientka je během těhotenství sledována pneumologem a gynekologem, který je o diagnóze LAM informován.
4. U progresivního průběhu LAM se závažnou poruchou plicních funkcí není těhotenství doporučováno.

Vyhnutí se estrogenům včetně hormonální antikoncepce a hormonální substituční terapie

Exogenně podávané estrogeny mohou zhoršit průběh plicní LAM.

Doporučení

Ženy s LAM by se měly vyhnout hormonální terapii s obsahem estrogenů.

Informace pro pacienty, kteří chtějí letecky cestovat

Pacienti se sporadickou LAM nebo s TSC-LAM s *dobrou funkcí plic* mohou cestovat letadlem bez omezení. Pacienti s *pokročilým onemocněním s prokázanou respirační insuficiencí* by cestovat letadlem neměli, nicméně pokud se tak stane, užívají oxygenoterapii během přepravy.

Doporučení

1. Pacienti se sporadickou LAM nebo TSC-LAM s minimálními plicními příznaky mohou cestovat letadlem bez omezení. Měli by být poučeni o nutnosti necestovat při objevení se nových plicních příznaků.
2. Pacienti s pokročilým onemocněním by měli být před letem vyšetřeni, zda nemají respirační insuficienci a nebudou potřebovat kyslík během letu. Neměli by cestovat letadlem, pokud se objevily nové plicní příznaky.
3. Pacienti s nedávným PNO (v průběhu posledního měsíce) by cestovat letadlem neměli.

Plicní rehabilitace

Ačkoli nejsou žádné práce prokazující vliv plicní rehabilitace na zlepšení plicních funkcí u osob s LAM, dá se předpokládat její dobrý vliv na základě srovnání s jiným chronickým plicním onemocněním, např. s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).

Doporučení

Osobám s LAM, které trpí dušností, je plicní rehabilitace je doporučena.

Očkování proti chřipce a pneumokoková vakcína

Ačkoli nebyl testován vliv profylaktického očkování u pacientů s LAM, dá se předpokládat jeho dobrý efekt tak jako u osob s CHOPN.

Doporučení

Pacientům s LAM je doporučeno očkování proti chřipce a pneumokoková vakcína.

Léčba osteoporózy

Onemocnění LAM je asociováno s redukcí kostní hustoty. Po transplantaci plic se ještě výrazněji zhoršuje osteoporóza, proto je její včasná léčba současně s doporučením vhodného cvičení velice žádoucí.

Doporučení

1. Pacientky s LAM, zejména postmenopauzální, by měly podstupovat pravidelné osteologické vyšetření.
2. Pacienti s osteoporózou a LAM by měli být léčeni dle platných standardů jako ostatní jedinci s osteoporózou.
3. Vzhledem ke zhoršování kostní hustoty po transplantaci plic je nutná intenzivní léčba osteoporózy.

Bronchodilatační léčba

Čtvrtina pacientů profituje z bronchodilatační léčby. U LAM je prokazatelný zánět v oblasti bronchiolů, nicméně nebylo zaznamenáno jeho ovlivnění inhalačními kortikosteroidy.

Doporučení

1. U pacientů s prokázanou bronchiální obstrukcí je indikována bronchodilatační léčba, pokud je zaznamenán její efekt, je v ní dlouhodobě pokračováno.

Hormonální léčba: progesteron

Ve studiích nebyl jednoznačně prokázán profit z léčby progesteronem na zmírnění poklesu plicních funkcí. Sporadicky je popisován pozitivní efekt u pacientů s rychlým poklesem plicních funkcí, nebyl však prokázán v kontrolovaných studiích.

Doporučení

1. U pacientů s LAM nemá být rutinně podáván progesteron.

2. Je možné zkusit podání progesteronu u jedinců s rychlým poklesem plicních funkcí, a to intramuskulárně po dobu 12 měsíců. Pokud není dokumentováno zastavení poklesu plicních funkcí, je léčba progesteronem ukončena.

Hormonální léčba: antiestrogeny jiné než progesteron

Neexistují spolehlivá data prokazující efekt ooforektomie, tamoxifenu a GnRH agonistů v léčbě LAM. Dostupná je pouze jedna studie zahrnující 11 pacientů léčených GnRH agonistou triptorelinem, která neprokázala zlepšení u pacientů s LAM, a navíc došlo ke zhoršení kostní denzity [1].

Doporučení

Hormonální terapie antiestrogeny, vyjma progesteronu, není v terapii LAM doporučena.

Inhibitory mTOR

Mammalian target of rapamycin (mTOR) je serin/threonin proteinkináza, která reguluje buněčný růst, proliferaci, buněčné přežití a syntézu proteinů. Patří do fosfatidylinositol-3-kinázové rodiny. Nazývá se také FK506 binding protein 12-rapamycin associated protein 1 (FRAP1). Vrozené mutace TSC1 nebo TSC2 genů vedou k TSC, zatímco získaná mutace je spojena se sporadickou LAM. Tyto mutace vedou ke konstituční aktivaci mTOR u LAM. Výzkumy z poslední doby odhalily, že produkty abnormálních genů TSC1/2 vedou k aktivaci savčí kinázy rapamycinu – mTOR. Účinnost a bezpečnost sirolimu byla prokázána placebem kontrolovanou studií – Multicentre International Lymphangioliomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) s 89 pacienty sledovanými 12 měsíců. Primárním cílem bylo vyhodnocení poklesu FEV₁. Rozdíl mezi skupinou pacientů léčených sirolimem a placebem bylo 153 ml FEV₁. Po přerušení léčby sirolimem byla deklinace plicních funkcí obdobná jako ve skupině léčených placebem. FDA doporučuje dávku 2 mg per os s dosažením sérové koncentrace 5–15 ng/mL. Sirolimus stabilizuje plicní funkce, redukuje sérovou koncentraci VEGF, je spojen s redukcí symptomů a zlepšením kvality života. Terapie sirolimem může být užitečná u vybrané skupiny nemocných [22–33].

Doporučení

Sirolimus je kauzálně působící lék a je doporučován FDA od roku 2015 v klinickém užití.

1. Sirolimus je indikován u pacientů s rychlým poklesem plicních funkcí.
2. Sirolimus je možné zvážit individuálně u jedinců, kteří mají symptomatické angiomyolipomy, které nejsou vhodné k jiné léčbě (embolizace).
3. Pokud je sirolimus užíván, je nutno monitorovat jeho efekt v 3měsíčních intervalech. Terapie sirolimem je ukončena, pokud je pacient zařazen na čekací listinu transplantace plic.

KOMPLIKACE A KOMORBIDITY

Terapie pneumotoraxu

Pneumotorax se vyskytuje u většiny pacientů a měl by být léčen za hospitalizace. Konzervativní terapie je spojena s vyšším množstvím recidiv než pleurodéza či chirurgická intervence. Transplantace plic u jedinců s nedávným chirurgickým řešením PNO je spojena s technickými problémy během vlastní operace a může vést k většímu riziku krvácení.

Doporučení

1. Chemická pleurodéza je indikována u pacientů s již 1. atakou PNO. Pacienti, kteří neodpovídají dobře na chemickou pleurodézu, by měli podstoupit chirurgickou terapii (VATS) v závislosti na svém klinickém stavu.
2. Pacienti s recidivou PNO by měli být léčeni chirurgem.
3. Pacienti s anamnézou pleurodézy nebo pleurektomie indikovaní k transplantaci plic by měli být posíláni do transplantačního centra se zdůrazněním zvýšeného rizika peroperačních komplikací.
4. Pleurodéza a stav po pleurektomii není kontraindikací plicní transplantace. Pacienti by však měli být informováni o větším riziku peroperačního krvácení.

Terapie chylotoraxu

Chylotorax u LAM může být asymptomatický nebo může způsobovat dušnost či její zhoršení. Terapie záleží na rozsahu postižení a komorbiditách. Dieta s vyloučením tuků nebo perorální suplementace tuků se středně dlouhým řetězcem, případně parenterální výživa s vyloučením tukových emulzí, jsou příležitostně užívány k minimalizaci množství výpotku.

Pokud je výpotek malý, je indikována observace či pleurální punkce [1].

Doporučení

1. Pacienti s chylotoraxem by měli mít dietu s vyloučením tuků nebo perorální suplementaci tuků se středně dlouhým řetězcem nebo parenterální výživu s vyloučením tukových emulzí.
2. Léčba symptomatického chylotoraxu je přísně individuální, založená na klinickém vyhodnocení množství výpotku, stupni dechových obtíží a doporučení plicní transplantace v budoucnu.

Léčba angiomyolipomu

Jsou prováděny 2 výkony – embolizace a parenchym šetřící operace. První z nich je indikován při krvácení. Je méně invazivní a není prováděn v celkové anestezii. Druhý z nich je indikován, pokud máme podezření na nádorovou etiologii tumoru.

Doporučení

1. V případě akutního krvácení z angiomyolipomu by měl být pacient umístěn na lůžko intenzivní péče.
2. V případě krvácení z angiomyolipomu je indikována embolizace přívodné cévy.
3. V elektivních případech je embolizace prováděna jako terapeutický zákrok 1. linie a následně parenchym šetřící operace, pokud není možné vyloučit maligní biologické chování tumoru.

Kdy je léčba angiomyolipomu indikována u asymptomatických pacientů?

Riziko krvácení z angiomyolipomu je zvýšeno při jeho rozměrech větších než 4 cm a pokud je přítomno renální aneurysma o průměru širším než 5 mm.

Doporučení

1. Asymptomatické angiomyolipomy menší než 4 cm se neléčí, ale je nutné je jednou ročně sledovat ultrazvukem. V případě nutnosti je indikováno CT či MR.
2. Renální angiomyolipomy větší než 4 cm s renálními aneurysmaty širšími než 5 mm jsou více rizikové pro krvácení. Měly by být UZ kontrolovány 2× do roka s měřením jejich růstu.
3. Metodou volby v léčbě angiomyolipomů je embolizace či parenchym šetřící operace.

TRANSPLANTACE PLIC U LAM

Onemocnění LAM představuje 1,1 % indikací plicních transplantací. Přežití po plicní transplantaci je 86 % po 1. roce, 76 % po 3. roce a 65 % po 5 letech [1, 26–31].

Kritéria indikace k plicní transplantaci

Většina pacientů indikovaných k plicní transplantaci má těžkou obstrukční ventilační poruchu – průměrná hodnota FEV₁ v době transplantace u LAM pacientů je 25 % a TL_{CO} 27 %. Pacienti by měli být zařazeni k transplantaci s hodnotou NYHA III–IV s VO₂max méně než 50 % a s klidovou hypoxemií. Nad 65 let se transplantace provádí výjimečně.

Doporučení

K transplantaci jsou indikováni pacienti s NYHA III–IV s klidovou hypoxemií, s těžkým funkčním postižením a hodnotou VO₂max méně než 50 %.

Který typ transplantace je u LAM indikován?

Jak jednostranná, tak oboustranná transplantace plic. Druhá možnost je spojena s lepšími posttransplantačními plicními funkcemi a redukcí komplikací spojených s LAM.

Doporučení

Výběr indikace jednostranné či oboustranné transplantace plic je dán chirurgickými možnostmi a dostupností orgánů.

Speciální doporučení pro plicní transplantaci u pacientů s TSC

Pacienti s TSC jsou indikováni k transplantaci plic pro těžkou LAM. Pacienti s TSC-LAM mají více komorbidit než ti se sporadickou formou onemocnění.

Doporučení

1. Osoby s TSC by neměly být vyloučeny z procesu transplantace plic.
2. Osoby s TSC-LAM by měly mít multidisciplinární péči.

Ovlivňuje výskyt angiomyolipomu vhodnost kandidáta pro plicní transplantaci?

Detekce renálních angiomyolipomů má význam preoperační. Jsou detekovány v 35–38 % během předtransplantačního vyšetření. Výskyt neovlivňuje incidenci výskytu posttransplantační renální insuficience.

Doporučení

1. Angiomyolipomy nejsou kontraindikací k transplantaci plic.
2. Po angiomyolipomech je třeba cíleně pátrat během předtransplantačního vyšetření. U těch angiomyolipomů, které by hrozily krvácením, je třeba předtransplantačně provést embolizaci (případně parenchym šetřící resekci).

Je možnost recidivy LAM v transplantované plíci?

Onemocnění LAM recidivující v transplantované plíci je vzácné a je asymptomatické. Bývá většinou diagnostikováno post mortem. Rekurentní LAM neovlivňuje přežití po transplantaci.

Doporučení

Rutiní vyšetřování pro recidivu LAM v transplantované plíci není indikováno.

Imunosupresivní terapie po transplantaci pro LAM

Jsou užívány stejné terapeutické režimy jako u jiných pacientů.

Morbidity se díky dlouhodobé terapii imunosupresivy neliší od morbidity u jiných pacientů.

Doporučení

Posttransplantační režimy se u pacientů s diagnózou LAM neliší od režimů u transplantovaných pro jiné diagnózy.

LITERATURA

1. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010;35:14–26.
2. Johnson S. Lymphangioleiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax*. 1999;54:254–64.
3. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1345–56.
4. 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(11):6085–90.
5. Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:749–52.
6. Schiavina M, Di Scioscio V, Contini P, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:96–8.
7. Vašáková M, Polák J, Matěj R. Intersticiální plicní procesy. Praha: Maxdorf; 2011.
8. Moss J, DeCastro R, Patronas NJ, et al. Meningiomas in lymphangioleiomyomatosis. *JAMA* 2001;286:1879–81.
9. Ferrans VJ, Yu ZX, Nelson WK, et al. Lymphangioleiomyomatosis (LAM): a review of clinical and morphological features. *J Nihon Med Sch*. 2000;67(5):311–29.
10. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax*. 2000;55:1052–7.
11. Harari S, Torre O, Cassandro R, et al. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med*. 2012;106(9):1286–92.
12. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangioleiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(4):479–84.

13. 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.
14. Avila NA, Kelly JA, Chu SC, et al. Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology.* 2000;216:147–53.
15. Chu SC, Horiba K, Usuki J, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 1999;115:1041–52.
16. 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.
17. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:628–33.
18. 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(6):1072–6.
19. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, et al. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest.* 2004;126(6):1867–74.
20. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest.* 2010;138(3):674–81.
21. Young L, Lee HS, Inoue Y, et al. Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(6):445–52.
22. Glasgow CG, Avila NA, Lin JP, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D levels in patients with lymphangioleiomyomatosis reflect lymphatic involvement. *Chest.* 2009;135(5):1293–300.
23. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2011;364(17):1595–606.
24. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008;358(2):140–51.
25. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, et al. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med.* 2011;154(12):797–805.
26. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res.* 2011;17(12):4071–81.
27. FDA approves Rapamune to treat LAM, a very rare lung disease. Washington, DC: US Food and Drug Administration; May 28, 2015. Dostupné z: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm448523.htm.
28. Freitas CS, Baldi BG, Araujo MS, et al. Use of sirolimus in the treatment of lymphangioleiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations. *J Bras Pneumol.* 2015;41(3):275–80.
29. Meraj R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR, et al. Lymphangioleiomyomatosis: new concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(5):486–97.
30. Boehler A, Speich R, Russi EW, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 1996;335(17):1275–80.
31. 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;47:1977–82.
32. Ito A, Suno A, Sakamoto A, et al. Therapeutic Effect of Sirolimus for Lymphangioleiomyomatosis Remaining in the Abdominopelvic Region After Lung Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc.* 2016;48:271–4.
33. Ussavarungsi K, Hu X, Scott JP, et al. Mayo clinic experience of lung transplantation in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Resp Med.* 2015;109:1354–9.