

## LENFANJİYOLEYOMİYOMATOZ VE TUBEROSKLEROZ

Erdoğan KUNTER

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, İSTANBUL

Pulmoner lenfanjiyoleyomiyomatoz (LAM) ve tuberoskleroz kompleks (TSC) birbirinden farklı iki ayrı antite olmalarına rağmen birçok ortak noktaları bulunmaktadır. Öyle ki birinden bahsederken diğerini anmamak neredeyse imkansız gibidir. Bu gerçekten hareketle ve aynı konuları iki ayrı başlık altında tekrar etmemek amacıyla burada her ikisi ayrı ayrı ama çoğunlukla birarada incelenecektir.

Lenfanjiyoleyomiyomatoz tablosu ilk kez 1918 yılında Lutembacher tarafından tuberoskleroz hastası bir kadının pnömotoraks nedeniyle ölmesinden sonra tanımlanmıştır. Sporadik LAM (TSC eşlik etmeyen) ise 1937 yılında Von Stössell tarafından solunum yetmezliği ile hayatını kaybeden bir kadında akciğerlerinde yaygın kistik hastalık ve torasik lenfatiklerin dilate olmasıyla karakterize bir tablo olarak tanımlanmış ve "muskuler siroz" olarak tanımlanmıştır. Lenfanjiyoleyomiyomatoz ifadesi ilk kez 1966 yılında Cornog ve Enterline tarafından kullanılmıştır. Corrin ve arkadaşları LAM ve tuberoskleroz arasında potansiyel bir bağlantı olabileceğini bildirmişlerdir<sup>(1)</sup>. 2000 yılında, sporadik LAM hastalarında tuberoskleroz kompleks geni (TSC2) ile ilgili somatik mutasyonlar ve bu buluşların izinde bu genin ürünü olan protein "tuberin" tanımlanmıştır<sup>(2,3)</sup>. Sigara ile LAM gelişmesi arasında bir ilişki gösterilmemiş olmakla beraber akciğer semptomlarını daha da kötüleştirmektedir. Pulmoner LAM; peribronşiyal, perivasküler ve perilenfatik düz kas hücrelerinin anormal fakat neoplastik olmayan şekilde proliferasyonu ile karakterizedir. Bu proliferasyon sonucunda kistik lezyonlar gelişir ve akciğer dokusu hasarlanır. Hastalığın iki formu tanımlanmıştır; hastalık tek başınadır (sporadik LAM) veya tuberoskleroz kompleks (TSC) ile birlikte dir. Sporadik formu daha sık görülmektedir<sup>(4)</sup>. LAM oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Toplumdaki prevalansı 1/1 milyon civarında olup genellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda ortaya çıkmaktadır<sup>(4,5)</sup>. Ancak, literatürde TSC ve LAM birlikteliği olan erkek olgular da bildirilmiştir<sup>(6,7)</sup>. Bir diğer risk grubu menapoz sonrasında östrojen replasman tedavisi gören veya çeşitli sebeplerle östrojen kullanan kadınlardır. A.B.D.'de 243 hastanın incelendiği bir çalışmada

beyazların daha fazla etkilendiği gösterilmiştir<sup>(8)</sup>.

Tuberoskleroz ise ilk kez 1862 yılında von Recklinghausen tarafından tanımlanmıştır. 1880 yılında Bourneville beyindeki patatese benzeyen lezyonlar için tuberous sclerosis ifadesini kullanmıştır. 1890 yılında Pringle yüzdeki adenoma sebaceum'ları tarif etmiştir. Daha sonra Vogt konvülsiyonlar, mental retardasyon ve adenoma sebaceum triadının önemini göstermiştir. Terminolojik olarak, sadece deri tutulumu varsa "Pringle hastalığı", sinir sistemi tutulmuşsa "Bourneville hastalığı", deri tutulumuyla birlikte infantil spazm, hysarrhythmia ve mental retardasyon varsa "West Sendromu" olarak adlandırılmaktadır. Tuberoskleroz otozomal dominant geçişli genetik bir hastalık olup değişik oranlarda ve ağırlıkta mental retardasyon, epilepsi ve multipl benign tümörler (beyin, kalp, böbrek, akciğer ve deri) eşlik etmektedir<sup>(9,10)</sup>. Dünyada yaklaşık 2 milyon TSC hastası bulunmaktadır<sup>(11)</sup>. İngiltere'de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada TSC prevalansı 8.8/100,000 olarak bulunmuştur<sup>(12)</sup>. Hastalık her iki cinste eşit oranda görülmektedir. Tuberoskleroz hastalarının sadece % 2-3 kadarında LAM semptomları gelişmektedir, ancak kadın tuberoskleroz hastalarının % 40 kadarında akciğerlerde LAM ile uyumlu kistik lezyonlar bulunmaktadır<sup>(13-18)</sup>. Muhtemelen hastaların çoğunda ciddi bir akciğer hastalığı gelişmemekte veya tuberoskleroza bağlı ciddi semptomlar arasında gözden kaçmaktadır. Bu hastalarda gelişen LAM klinik tablosu sporadik hastalığa benzer şekildedir<sup>(15)</sup>.

### KLİNİK TABLO

#### Lenfanjiyoleyomiyomatoz

Lenfanjiyoleyomiyomatoz hastalarında en sık rastlanan klinik tablolar pnömotoraks, ilerleyici dispne ve şilöz plevral efüzyondur. Diğer solunumsal semptomlar öksürük, hemoptizi ve şiloptizidir. Nonspesifik bir şikayet olan yorgunluk, hastaların % 72 sinde saptanmış olup solunum fonksiyonlarından bağımsız olduğu gösterilmiştir<sup>(16)</sup>. Nadir bir hastalık olması nedeniyle, nonspesifik bulgular başlangıçta

astım, KOAH ve diğer interstisyel akciğer hastalıklarıyla karışabilmektedir. Hemoptizi ve şiloptizinin sebebi pulmoner kapiller ve lenfatiklerin obstrüksiyonudur. Lenfanjiyoleyomyomatoz akciğer dışındaki dokuları da etkileyebilmektedir. Bunlar arasında lenfadenopatiler (olguların 1/3'ünde, abdominal ve nadiren pelvik bölgede), büyük kistik lenfatik kitleler (lenfanjiyoleyomyoma olarak adlandırılır, çoğunlukla abdominal ve pelvik bölgede, nadiren mediastinal bölgede ve boyunda görülür), abdominal şilöz birikimler ve perikardiyal efüzyon sayılabilir. Ayrıca karaciğer, pankreas, uterus, kolon ve böbrek tutulumu da olabilmektedir. Lenfanjiyoleyomyomalar kitle etkisiyle bulantı, karında şişkinlik, periferik ödem ve üriner semptomlara neden olabilir. Lenfatik obstrüksiyon nedeniyle şilöz asit gelişebilir ve beraberinde plevral boşlukta şilöz mayi birikebilir. Hastaların yaklaşık yarısında benign düz kas, kan damarı ve yağ tümörleri (anjyolipoma) görülür. Anjyolipomalar tutulum yerine göre hemoraji (bazen fatal), hematüri ve ağrıya neden olmaktadır. LAM hastalarının yaklaşık yarısında tomografi ile anjyolipoma saptanır ve bunların çoğu böbrek kaynaklı olmaktadır<sup>(4)</sup>.

Hastalığın ilk semptomu genellikle dispnedir fakat ilk ortaya çıkış şekli pnömotoraks olabilmektedir. Dispnenin sebebi akciğer parankiminin kistik yapılarla yer değiştirmesidir. Hastaların 2/3'ünde pnömotoraks gelişmekte ve genellikle tekrarlayıcı olmaktadır. Şilöz plevral efüzyon nispeten daha az görülmekle birlikte drenaj sonrası tekrarlamaları nedeniyle önemli bir morbidite sebebidir. Hastalık bazen anjyolipoma kanaması gibi ekstrapulmoner bir tutulumun doğurduğu sonuçlarla da ortaya çıkabilmektedir. Bazen solunumsal semptomlar başlamadan ve tanı konmadan önce yıllarca abdominal semptomlar devam etmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde fizik muayene bulgularında genellikle anormallik saptanmaz (pnömotoraks, şilotoraks gibi bir durum yoksa). Hastaların az bir kısmında etkilenen bölgeye göre raller veya ronküsler duyulabilir. LAM ile ilgili semptom ve bulgular spontan pnömotoraks, astma ve amfizem gibi başka hastalıklarda da görülebileceği için yıllarca tanı konamayabilmektedir. Genellikle tanıya götüren durumlar şöyle özetlenebilir; genç bir kadında nefes darlığı veya hemoptizi şikayetlerinin başlamasından sonra görülebilen tekrarlayan pnömotoraks ya da sigara içmeyen genç bir kadında amfizem ve interstisyel değişikliklerle birlikte hava akımı kısıtlılığı gelişmesi<sup>(4,17,18)</sup>.

### **Tuberoskleroz**

Tuberoskleroz kliniğinde kardinal bulgular deri lezyonları, konvülzyonlar ve mental retardasyondur. Ancak hastalığın

başlangıç semptomları ve klinik bulguları çok değişkenlik göstermektedir. En erken deri lezyonları depigmente veya hipopigmente makullerdir. Bu makuller doğuştan itibaren mevcut olup hayat boyu devam ederler ve Wood ışığı ile gösterilebilirler. Kişide 3 veya daha fazla sayıda ve 1 cm'den uzun makuller bulunması TSC düşündürmelidir. Bu makuller genellikle yaprak şeklinde olup bazen belli bir dermatoma uygun yerleşim gösterirler. Yüz bölgesinde bulunan adenoma sebaceum'lar (facial angiofibroma) doğumda bulunmazlar ancak dört yaşına kadar olan hasta çocukların %90 kadarında tespit edilmektedir. Bunlar başlangıçta toplu iğne başı büyüklüğünde kırmızı lezyonlar olup burun ve yanaklarda kelebek tarzında yayılmaktadırlar. Alın ve çenede de görülmekle beraber üst dudak nadiren tutulur. Giderek büyüyerek sarımsı bir renk alırlar. Shagreen lekeleri (bağ dokusu hamartomaları) ise infant döneminde nadiren görülür ve 10 yaşından itibaren belirgin hale gelirler. Bunlar sarı-kahverengi domuz derisi görünümünde yüzeyden kabarık lezyonlar olup genellikle lumbosakral bölgede görülürler. Diğer deri lezyonları arasında sütlü kahve (cafe-au-lait) lekeleri, küçük fibromalar ve puberteden sonra ortaya çıkan unguual fibromalar sayılabilir. Hastaların % 50 sinde retina veya optik sinirde hamartoma izlenir. Diğer organ tutulumları arasında renal hamartomalar (anjyomyolipoma) ve kistler ile kardiyak rabdomyoma sayılabilir. Hastaların %1 inden daha azında pulmoner lezyon izlenmektedir. Pulmoner tutulumla bağlı semptomlar genellikle 30-40 yaşlarında ve bir pnömotoraks ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Kafatasında bulunabilen sklerotik lezyonlar ve metakarpal kemikler veya falanks kemiklerinde görülebilen kistik lezyonlar genellikle asemptomatiktir. Dalak ve karaciğerde hamartomatöz hemanjiyomalar da görülebilmektedir<sup>(19)</sup>.

## **TANI**

### **Lenfanjiyoleyomyomatoz**

Rutin incelemeler tanı koydurmadan çok tanıyı desteklemekte yararlı olmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde akciğer grafileri genellikle normal olmakla beraber bazen pnömotoraks, plevral efüzyon, retikülonodüler görünüm, kist ve büller görülebilir. Solunum fonksiyon testlerinde hava akımı kısıtlılığı olmasına karşın genellikle akciğer volümleri normaldir. Hastaların yaklaşık %30'u beta 2 agonist inhalasyonundan yarar görmektedir. Akciğer volümlerinin korunduğu ama interstisyel tutulum bulunan hastalıklar listesi çok uzun olmadığından (LAM, Langerhans hücreli histiyositoz, sarkoidoz ve kronik hipersensitivite

pnömonitisi, vb.) böyle durumlarda akla LAM gelmelidir.

Tanıda altın standart, tutulan akciğer veya lenfatik dokulardan yapılan doku biyopsisinde LAM hücreleri olarak adlandırılan anormal düz kas hücrelerinin oluşturduğu nodüler infiltrasyonun gösterilmesidir. LAM hücrelerinin lokal olarak mı geliştiği yoksa uzak bir yerden metastaz yoluyla mı geldiği konusu tartışmalıdır<sup>(20)</sup>.

İmmünohistokimya tetkikinde LAM hücrelerinin HMB45 (Human Melanoma Black 45) ve bir düz kas belirteci olan actin ile boyandığı görülür, ancak bunun gösterilmesi tanı için şart değildir. Hastalığın erken döneminde LAM hücreleri seyrek olarak dağılmış olduğundan immünohistokimyasal inceleme tanıya önemli katkı sağlamaktadır. Ancak hastaların büyük kısmında karakteristik tomografi görünümü ve uygun klinik tablo (pulmoner ve ekstrapulmoner bulgular) yeterli olduğundan kesin tanı için biyopsi yapmak gerekmez. Tomografide akciğere yaygın olarak dağılmış çok sayıda ince duvarlı kistler ve bunların arasında normal görünümü parankim izlenir. Bu karakteristik görünüm mevcut değilse akciğer veya diğer organ tutulumu olan bölgelerden doku biyopsisi düşünülmelidir. Dolayısıyla LAM şüphesi olan hastalarda yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi ve abdominal tutulum araştırması için abdominal tomografi incelemesi yapılmalıdır. LAM ile benzer tomografik görünümü olan hastalıklardan langerhans hücreli histiyositoz'da kistik yapılar daha çok üst ve orta zonları tutmakta ayrıca daha kalın duvarlı olup daha düzensiz dağılım göstermektedir. Uterus kaynaklı sarkomun akciğerlere yaptığı kistik metastazlarda bazen LAM'ı taklit edebilmektedir ancak bu kistik yapıların duvarları daha kalın ve sayıları daha az olmaktadır<sup>(21)</sup>.

Anjiyomiyolipomaların karakteristik BT görünümü nedeniyle çoğu zaman doku biyopsisi gerekli olmamaktadır. Tümör miks mezenkimal dokulardan (düz kas, kan damarı ve yağ) oluşmaktadır ve içerdiği yağ dokuları karakteristik

bir görünüm ortaya koymaktadır. Dolayısıyla LAM tanısı konmuş olgularda bu görünüm anjiyomiyolipoma olarak yorumlanabilir. Ancak bazı durumlarda renal cell karsinoma ayırıcı tanısı için doku biyopsisi gerekebilmektedir. Anjiyomiyolipoma sporadik LAM'da genellikle soliter izlenirken tuberosklerozlu hastalarda çok sayıda olabilmektedir.

### Tuberoskleroz

Tuberoskleroz tanısı koymak her zaman kolay olmamakta ve bazı olgularda ancak yetişkinlik çağında tanınmakta hatta bazı vakalarda ilk bulgular LAM ile ilgili olmaktadır. Hastaların 2/3 ünde aile hikayesi olmayıp sporadik mutasyon söz konusudur. Tuberoskleroz tanısında şüphe varsa genetik incelemelerin yapılması önerilmektedir<sup>(22)</sup>. Lenfanjiyoleyomiyomatoz şüphesi taşıyan hastaların fizik muayenesinde tuberoskleroza ait bulgular; tırnak yatağında fibromalar, yüzde görülebilecek anjiyofibromalar ve Shagreen lekeleri mutlaka aranmalıdır (şüpheli durumlarda Woods ışığı muayenesiyle). TSC tanı kriterleri Tablo 1'de verilmiştir<sup>(23)</sup>.

## HÜCRE BİYOLOJİSİ VE PATOGENEZ

Lenfanjiyoleyomiyomatoz hastalığının seyri boyunca akciğerler ve lenfatiklerde LAM hücreleri progressif olarak birikmeye devam eder. LAM hücreleri normal düz kaslarda bulunan actin, desmin ve vimentin içermektedir. Ayrıca normal kas hücrelerinde bulunması pek normal olmayan electron-dense granüller ile östrojen ve progesteron reseptörleri içerirler. Electron-dense granüller dendiğinde glikoprotein 100 (Human Melanoma Black [HMB] 45 antikorunun hedefi) ve tirozinaz gibi melanoma ile ilişkili (melanoma-related) proteinler akla gelmektedir. LAM hücreleri nodüller oluşturacak şekilde birikirken bu nodüllerin

**Tablo 1:** Tuberoskleroz kompleks tanı kriterleri

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Yüzde anjiyofibromlar veya alında plak	Dış enameli üzerinde multipl rastgele dağılmış çukurlar
Nontravmatik unguall veya periungual fibrom	Hamartomatöz rektal polipler (histolojik tanı)
Hipomelanotik maküller (>3cm)	Kemik kistleri (radyoloji yeterli)
Shagreen lekesi (konnektif doku nevus)	Serebral beyaz madde göç hatları (radyoloji yeterli)**
Multiple retinal nodüler hamartomlar	Dış eti fibromaları
Serebral kortikal tuber	Nonrenal hamartoma (radyoloji yeterli)
Subependimal nodül	Retinal akromik lekeler
Subependimal giant cell astrositom	Konfeti tarzında cilt lezyonları
Kardiyak rabdomiyoma (tek veya multiple)	Multiple renal kistler (radyoloji yeterli)
LAM*	
Renal anjiyomiyolipoma*	
Kesin TSC: İki majör kriter veya bir majör ve iki minör kriter	(*): Her ikisi aynı anda varsa tanı için başka kriterlerde aranır
Yüksek Olasılıklı TSC: bir majör ve bir minör kriter	(**): Üç veya daha fazla hat varsa majör kriter olur.
Düşük Olasılıklı TSC: bir majör veya iki ya da daha fazla minör kriter	

merkezinde iğ şeklinde yüksek proliferasyon yeteneğindeki LAM hücreleri periferinde ise proliferasyon kapasitesi daha az ama daha yoğun HMB45 taşıyan epitelooid LAM hücreleri bulunur. Bu nodüller hava yollarının ve kistlerin içini döşer. Kistik değişikliğin nedeni muhtemelen LAM hücreleri tarafından salınan matriks metalloproteinazlarıdır (MMP). Özellikle MMP-2, degradasyonun yoğun olduğu bölgelerde yüksek düzeyde bulunmuştur. Kistik değişiklikler gelişirken bir yandan da akciğerlerde düz kas hücre proliferasyonu devam eder. Bu arada LAM lezyonlarının üzeri tip II pnömositlerle örtülmekte ve tutulum olan hava yollarında inflamasyon (bronşiyolit) gelişmektedir<sup>(24)</sup>. Pulmoner kapillerlerin obstrüksiyonuna bağlı olarak biyopsi materyalinde hemosiderin depozitlerine rastlanabilmektedir. Lenfatik dokularda da LAM hücrelerinin kümelenmesi ile duvar kalınlaşması, tıkanması ve kistik yapılar oluşması gibi değişiklikler görülmektedir. Bazen anjiyomiyolipomaları oluşturan müküler komponentte HMB45 pozitif LAM hücreleri bulunmakta ve perivasküler epitelooid hücre olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca gerek sporadik LAM'da gerekse tuberoskleroz ile birlikte olan şekilde perivasküler epitelooid hücreler benign clear cell tümörleri oluşturabilmektedir<sup>(25)</sup>. Tuberosklerozlu hastalarda LAM olsun veya olmasın tip II hücrelerin fokal proliferasyonu (multifokal mikronodüler pnömosit hiperplazisi) görülebilmektedir. Tomografide nodül olarak görülen bu lezyonların klinik önemi gösterilmemiştir.

Uzun bir süre LAM ile tuberoskleroz arasındaki ilişkinin sadece tuberoskleroz hastalarında LAM prevalansının yüksek olmasıyla sınırlı olduğu sanılmıştır. Ancak son zamanlarda yapılan genetik araştırmalar daha yakın bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Tuberoskleroz otozomal dominant geçişli bir hastalık olup TSC1 ve TSC2 genlerinden birinde mutasyon ve ilgili proteinlerin (sırasıyla hamartin ve tuberin) yapılamaması söz konusudur. Bu proteinler normal bir hücrede mTOR (memelilerde rapamisin'in hedefi) adlı bir proteini inhibe ederler ve eksikliklerinde mTOR aktive olarak son ürün olarak ribozomal protein P70S6 kinaz ve ribozomal S6 yapımına neden olur. Bu maddeler hücrede protein sentezi ve hücre proliferasyonu hızını artırır<sup>(26)</sup>. Dolayısıyla rapamisin'in tuberoskleroz ve LAM tedavisinde kullanımıyla ilgili çalışmalar sürmektedir. Tuberoskleroz ile ilişkili hamartoma gelişmesi için ikinci allelin de kaybı sonucu bu genin kodladığı proteinin hiç yapılamaması gerekmektedir. Sporadik LAM'da akciğerler, lenf bezleri ve anjiyomiyolipomalarındaki LAM hücrelerinde daha çok TSC2 ile ilgili daha az olarak da TSC1 geniyle ilgili somatik mutasyonlar saptanmıştır<sup>(14,27,28)</sup>. TSC2 gen mutasyonunun sporadik LAM

gelişmesinde doğrudan bir rolü olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur<sup>(28)</sup>. Tuberoskleroz'da TSC2 mutasyonu olduğunda daha fazla sayıda ve daha büyük anjiyomiyolipomalar gelişmektedir<sup>(13)</sup>.

## PROGNOZ

### Lenfanjiyoleyomiyomatoz

Sporadik LAM'da genellikle progressif hava akımı obstrüksiyonu vardır. Bunun yanında aralıklarla tekrarlayan pnömotoraks, şilöz mayi toplanması gibi daha önce ifade edilen komplikasyonlar gelişmektedir. Klinik seyir çok değişken olup prognozu önceden tahmin etmek zordur. Bir çalışmada tanı konduktan 10 yıl sonra hastaların %55'inde diğerlerine göre daha fazla nefes darlığı geliştiği veya ev içinde yürürken durmak zorunda kaldıkları ve %10 kadarının nefes darlığı nedeniyle evden çıkamadığı bildirilmiştir. Prospektif bir sağ kalım çalışması olmamakla birlikte 10 yıllık sağ kalım oranları % 55-71 arasında bildirilmektedir<sup>(29,30)</sup>. Bir çalışmada tanı konduktan 15 yıl sonra hastaların 1/3 kadarının, 20 yıl sonra ise 1/4 kadarının yaşadığı bildirilmiştir<sup>(30)</sup>. Klinik seyirdeki bu değişikliklerin sebebi bilinmemekle beraber genetik polimorfizmle açıklanabileceği düşünülmektedir. Yine de kötü prognoz işareti olan bazı bulgular bildirilmiştir. Bunlar; sigara kullanımı, hamilelik, östrojen içeren tedaviler, düşük FEV1/FVC oranı, artmış total akciğer kapasitesi ve tomografide çok sayıda büyük kistlerin izlenmesi olarak verilmiştir<sup>(31)</sup>.

### Tuberoskleroz

Hafif ve sadece deri tutulumunun bulunduğu TSC hastalarında klinik genellikle stabil seyretmekte ancak tablonun daha ağır olduğu full-blown sendromunda giderek artan konvülsiyonlar ve demans gelişimiyle birlikte progressif bir tablo ortaya çıkmaktadır. İnfantil miyoklonik spazmları olan çocukların ileriki yaşamlarında entellektüel defisit gelişme riski büyük olmaktadır. Beyin tümörleri, status epileptikus, kalp yetmezliği ve progressif akciğer hastalığı ölüme götürebilmektedir<sup>(19)</sup>.

## TEDAVİ

### Lenfanjiyoleyomiyomatoz

Lenfanjiyoleyomiyomatoza bağlı pnömotoraks tedavisinde yaklaşım, başka sebeplerle ortaya çıkan pnömotoraks ile benzerdir. Bu kişilerde nüks pnömotoraks

sık görüldüğünden genellikle cerrahi müdahale gerekli olmaktadır. Ancak transplantasyon düşünülen hastalarda yapılan plevral girişimin ileride yapılacak ameliyatta komplikasyon riskini arttırabileceği unutulmamalıdır.

Bir diğer pulmoner komplikasyon şilotoraks gelişmesidir. Şilotoraks gelişmesinde başlıca mekanizmalar; a) duktus torasikus ve dallarının obstrüksiyonu, b) plevral lenfatiklerden sızma, c) şilöz sıvının batından toraksa transdiyafragmatik olarak geçmesidir. Tedavinin esasını plevral sızıntıyı önlemek veya duktus torasikusun bağlanması ile ilgili yaklaşımlar oluşturur. Şilöz sıvı bazen persistan ama az miktarda olup semptom vermeyebilir bu gibi durumlarda tedavi gerekmez. Eğer toplanan sıvı miktarı fazlaysa ve dispneye neden oluyorsa tedavi gerekli olmaktadır. Sıvının aspire edilmesi veya göğüs dreniyle boşaltılması çoğu zaman nüks ile sonuçlanmaktadır bu olgularda plöredex ve plörektomi daha başarılı olmaktadır. Bazı olgularda ise duktus torasikusun bağlanması gerekmektedir fakat bu yöntem beraberinde daha fazla komplikasyon getirebilmektedir.

Lenfatik akımı azaltmak amacıyla diyet ile alınan yağların kısıtlanması veya lenfatiklerden çok barsaklardan emilerek kan yoluyla taşınan orta büyüklükte zircirli trigliseridlerle beslenme hastaların kolay uyum sağlayamadığı bir yöntem olduğundan çok başarılı sonuçlar alınamamaktadır. Progesteron tedavisinin şilöz sıvı toplanmasını azaltacağı öne sürülmüşse de bu konuda yeterli veri yoktur.

Bu hastalarda asıl zor olan şilöz sıvı tedavisi değil progressif akciğer hastalığına bağlı dispne tedavisidir. Bu hastalardan özellikle ciddi hava akımı obstrüksiyonu bulunanların yaklaşık % 25-30 kadarında beta-2 agonist inhalasyonu ile bir miktar fayda sağlanabilmektedir. Östrojen kullanan hastalarda solunum fonksiyonlarındaki bozulma daha hızlı olduğu için hastaların sigara içmesi, östrojen hormon replasman tedavisi almaları ve kombine preparat oral kontraseptif kullanmaları yasaklanmalıdır. Diğer yardımcı tedaviler pulmoner rehabilitasyon, oksijen tedavisi ve profilaktik pnömokok ve influenza aşısı uygulamalarıdır.

Lenfanjiyoleyomiyomatoz genellikle premenapozal kadınlarda görüldüğü ve eksojen östrojen uygulamasının tabloyu kötüleştirdiği bilindiğinden tedavi yaklaşımları bu bilgiye göre şekillenmiştir. Bu amaçla over ablasyonu ve progesteron hormon replasmanı tedavileri uygulanmaktadır. Ancak bu uygulamaların kesin yararlı olduğunu gösteren bir kontrollü çalışma mevcut değildir ve diğer çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Bugün için bazı merkezlerde özellikle semptomların hızla arttığı ve solunum fonksiyonlarının süratle bozulduğu olgularda progesteron (ayda 1 kez 400 mg, i.m.) kullanılmaktadır. Progesteron replasmanı ile ciddi

şişkinlik, sıvı retansiyonu ve bulantı şikayetleri olmakta ve meningioma insidansının arttığı bildirilmiştir<sup>(4,32)</sup>. Tamoksifen bir parsiyel östrojen reseptör agonisti olup sık tercih edilen tedavilerdendir ancak bu ilacın etkinliğiyle ilgili bulgular da çelişkilidir. Ayrıca oofektomi ameliyatları da artık önerilmemektedir çünkü hem komplikasyonlar artmakta (osteoporozis, vb.) hem de aynı etki gonadotropin salgılatan hormon (GRH) agonistleriyle elde edilebilmektedir<sup>(4)</sup>.

Progressif hastalıkta, solunum fonksiyonlarının çok bozulduğu durumlarda (FEV1 > beklenenin %30'u) ve oksijene bağımlı hastalarda akciğer transplantasyonu düşünülebilir. En fazla tercih edilen yöntem tek akciğer transplantasyonudur ve sağkalım oranları (1 yıllık % 76, 5 yıllık % 51) diğer akciğer transplantasyonu yapılan hastalarla benzerdir<sup>(4,32)</sup>. Graft akciğerde LAM rekürrensi bildirilmiş olup rezidüel LAM hücrelerinin yeni akciğere metastatik yayılımından kaynaklandığı düşünülmektedir<sup>(34-36)</sup>.

Anjiyomyolipomalar genellikle semptom vermezler ancak hayatı tehdit eden kanamalara da sebep olabilirler. Büyüklüğü 4cm'den küçük olanlar genellikle daha az progresyon riski taşırlar ve 1-2 yıl arayla ultrasonografik olarak takipleri yeterlidir ancak daha büyük olanların daha sık (6 ayda bir) izlenmesi uygun olur. Cerrahi tedavi genellikle hızla büyüyen veya kanayan tümörlerde düşünülmektedir. Burada böbreklerin zarar görmemesi esas alınır ve sınırlı rezeksiyon veya tümörün selektif embolizasyonu düşünülebilir<sup>(37,41)</sup>. Anjiyomyolipomalar genellikle östrojen ve progesteron reseptörleri taşımaktadırlar ancak hormon tedavisinden yarar görüp görmedikleri açıklığa kavuşmamıştır.

LAM hastalarında hamilelik sırasında daha fazla komplikasyon gelişmektedir (özellikle pnömotoraks ve şilotoraks). Birçok hastada hastalığın ilk semptomları hamilelik sırasında ortaya çıkmaktadır<sup>(29,42,43)</sup>. Akciğer hastalığının progresyon hızının hamilelikten etkilenip etkilenmediğini bilmiyoruz ancak anjiyomyolipomaların kanama riskinin ve büyüme hızlarının arttığını gösteren bulgular vardır<sup>(44,45)</sup>. Ancak çok sayıda LAM hastası kadın komplikasyonsuz bir hamilelik dönemi geçirebildiğinden bu konuda karar verme hakkı hastada olmalıdır.

### **Tuberoskleroz**

Tuberoskleroz hastalığının spesifik bir tedavisi yoktur. Deri lezyonları fonksiyonel bir bozukluğa yol açmazlar ancak yüzdeki adenoma sebaceum ve Shagreen lekeleri için kozmetik amaçlı cerrahi düşünülebilir. İnfantil myoklonik spazmlar kortikosteroidlere ve kortikotropin tedavisine iyi cevap vermekte ancak fokal ve generalize epileptik ataklar için antikonvülsanlar kullanmak gerekmektedir. Progressif

kistik renal hastalık için cerrahi dekompresyon önerilebilir. Intramural kardiyak rabdomyoma ve buna bağlı kalp yetmezliğinde kardiyotonikler, diüretikler ve tuz kısıtlaması önerilmektedir. Kardiyak kaviteyi dolduran ve obstrüksiyona yol açan tümörlerin cerrahi olarak çıkarılması gerekmektedir. Progressif pulmoner tutulum genellikle tedaviye iyi yanıt vermez ve bu hastalar birkaç yıl içinde kaybedilirler<sup>(19)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am J Pathol* 1975; 79: 348- 82.
2. 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- 90.
3. 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- 67.
4. S.R. Johnson. Lymphangioleiomyomatosis *Eur Respir J* 2006; 27: 1056- 65
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- 33.
6. Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a man. *Am J Resp Crit Care Med.* 2000; 162: 749- 52.
7. Kim NR, Chung MP, Park CK, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis and multiple hepatic angiomyolipoma in a man. *Path Int.* 2003; 53: 231- 5.
8. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry. *Am J Resp Crit Care Med.* 2006; 173: 105- 11.
9. Sullivan EJ. Lymphangioleiomyomatosis: a review. *Chest* 1998; 114: 1689- 703.
- 10- 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- 7.
11. Morrison PJ, Shepherd CH, Stewart FJ, Nevin NC. Prevalence of tuberous sclerosis in UK. *Lancet* 1998; 352: 318- 9.
12. O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet* 1998; 351: 1490.
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. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 591- 4.
15. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2004; 59: 800- 3.
16. Hancock E, Tomkins S, Sampson J, Osborne J. Lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis. *Respir Med* 2002; 96: 7- 13.
17. Castro M, Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Ryu JH. Pulmonary tuberous sclerosis. *Chest* 1995; 107: 189- 95.
18. McCormack F, Brody A, Meyer C, et al. Pulmonary cysts consistent with lymphangioleiomyomatosis are common in women with tuberous sclerosis: genetic and radiographic analysis. *Chest* 2002; 121: Suppl. 3, 61S.
19. 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; 164: 669- 71.
20. Black JL, Ge Q, Boustany S, et al. In vitro studies of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2005; 26: 569- 76.
21. 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- 102.
22. Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol* 1999; 14: 401- 7.
23. Hyman MH, Whittemore VH. National Institutes of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol* 2000; 57: 662- 5.
24. Matsui K, Riemenschneider KW, Hilbert SL, et al. Hyperplasia of type II pneumocytes in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1642- 8.
25. Flieder DB, Travis WD. Clear cell "sugar" tumor of the lung: association with lymphangioleiomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in a patient with tuberous sclerosis. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1242- 7.
26. Sato T, Seyama K, Fujii H, et al. Mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Hum Genet* 2002; 47: 20- 8.
27. Sepp T, Yates JR, Green AJ. Loss of heterozygosity in tuberous sclerosis hamartomas. *J Med Genet* 1996; 33: 962- 4.
28. Finlay G. The LAM cell: what is it, where does it come from, and why does it grow? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004; 286: L690- L693.
29. 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- 37.
30. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254- 60.

31. Lazor R, Lauque D, Deleval P, et al. Predictors of rapid decline of FEV1 in 50 cases of pulmonary lymphangioleiomyomatosis followed for more than 1 year. *Am Resp Crit Care Med*. 2000; 161: A15.
32. McManus EJ, Alessi DR. TSC1-TSC2: a complex tale of PKB-mediated S6K regulation. *Nat Cell Biol* 2002; 4: E214- E216.
33. Moss J, DeCastro R, Patronas NJ, Taveira-DaSilva A. Meningiomas in lymphangioleiomyomatosis. *JAMA* 2001; 286: 1879- 81
34. Trulock EP. Lung transplantation: special considerations and outcome in LAM. In: Moss J, ed. *LAM and Other Diseases Characterised by Smooth Muscle Proliferation*. New York, Marcel Dekker, 1999; pp. 65- 78.
35. Bittmann I, Dose TB, Muller C, Dienemann H, Vogelmeier C, Lohrs U. Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after single lung transplantation. *Hum Pathol* 1997; 28: 1420- 3.
36. Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, Keenan R, Griffith BP. Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 714- 9.
37. Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR, et al. Recurrent lymphangioleiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 976- 82.
38. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, Marshall FF. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1993; 150: 1782- 6.
39. 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.
40. Yip SK, Tan PH, Cheng WS, Li MK, Foo KT. Surgical management of angiomyolipoma: nephron-sparing surgery for symptomatic tumour. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 32- 5.
41. Kennelly MJ, Grossman HB, Cho KJ. Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1994; 152: 1988- 91.
42. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052- 7.
43. Johnson SR, Knox AJ, Tattersfield AE. Pregnancy in lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 1997; 52: 65.
44. Mascarenhas R, McLaughlin P. Haemorrhage from angiomyolipoma of kidney during pregnancy—a diagnostic dilemma. *Ir Med J* 2001; 94: 83- 4.
45. McLoughlin L, Thomas G, Hasan K. Pregnancy and lymphangioleiomyomatosis: anaesthetic management. *Int J Obstet Anesth* 2003; 12: 40- 4.