

Emne: Lymphangiomiomatose (LAM)	Dato: 27.2.2025	Retningslinje nr: 1
Udarbejdet af: Adel Al-Hayder, Elisabeth Bendstrup, Thomas Kro- mann Lund	Revision: 01.03.2027	Sider: 7

1.1 DEFINITION OG FOREKOMST

Lymphangiomiomatose (LAM) er en sjælden lavmalig neoplastisk sygdom som er karakteriseret ved cystedannelse i lungerne samt evt. renale angiomyolipomer (AML) og/eller subdiaphragmatiske lymphangiomyomer. LAM kan forekomme sporadisk (S-LAM) eller i association til Tuberøse Sklerose Complex (TSC-LAM).

Sygdommen forekommer primært, men ikke eksklusivt hos kvinder. LAM diagnosticeres hyppigst i den fertile alder med en prævalens på 23,5/million voksne kvinder.

1.2 ÆTIOLOGI OG PATOLOGI

Sporadisk LAM er hyppigst associeret til mutationer i TSC2 genet. TSC-LAM er derimod associeret til nedarvede varianter i både TSC1 og TSC2 generne.

Mutationer i TSC1 og TSC2 fører til tab af heterozygositet via aktivering af "Mammalian target of rapamycin kinase (mTOR)" signalvejen i LAM cellerne.

LAM cellerne består af abnorme glat muskelcellelignende celler samt perivaskulære epitheloide celler, som opstår ekstrapulmonalt og migrerer til lunger og abdomen via blodbanen. LAM cellerne stimulerer væksten af blodkar og lymfekar ved hjælp af den vaskulære vækstfaktor VEGF-D. Proliferation heraf fører til cystedannelse i lungerne og tumordannelse i abdomen.

1.3 SYMPTOMER

Den gennemsnitlige alder ved diagnostidspunktet er 30-35 år.

1.3.1 Lungerne

De hyppigste symptomer og manifestationer er funktionsdyspnø og pneumothorax. Pneumothorax forekommer hos mere end halvdelen af patienterne og kan være recidiverende trods pleurodese. Ellers kan følgende symptomer og manifestationer forekomme:

- Hoste
- Hæmoptyse
- Brystsmerter
- Chylothorax

De kliniske manifestationer og graden af progression af lungesygdommen varierer betydeligt mellem individer, men er oftest progressiv med tiltagende funktionsdyspnø. Ikke helt sjældent fejldiagnosticeres patienterne med astma før korrekt diagnose. Infiltration af lymfesystemet kan medføre chylothorax hos nogle patienter. Tiltagende cystedannelse medfører obstruktiv lungefunktionsnedsættelse. Op mod 1/3 af patienterne kan debutere med pneumothorax og over halvdelen vil opleve pneumothorax på et tidspunkt. Pneumothorax recidivraten er ca. 75%. Forløbet kan være karakteriseret af recidiverende pneumothorax med destruktion af lungevævet og fald af lungefunktion.

Ved fremskreden sygdom kan ses kronisk respirationsinsufficiens med behov for kontinuerlig iltbehandling.

1.3.2 Angiomyolipomer

Angiomyolipomer (AML) er benigne nyretumorer der består af blodkar, fedt samt glatmuskel væv. AML findes hos omtrent 50% af patienterne med S-LAM, og hos 80% af patienter med TSC-LAM. Hos sidstnævnte patientgruppe findes de typisk bilateralt og er større. AML kan vokse hos både S-LAM og TSC-LAM, og hæmaturi kan være det præsentende symptom. Blødning forekommer specielt i store AML > 4 cm eller i AML med rigelig forekomst af mikroaneurismer. Ved AML > 8 cm er risikoen for blødning meget stor.

1.3.3 Lymphangioleiomyomer

Cystiske strukturer, der bl.a. består af LAM celler kan findes i relation til det axiale lymfesystem, retroperitonealt, abdominalt og i pelvis. Cysterne kan forårsage symptomer i form af mavesmerter og trykgener på nærliggende strukturer afhængigt af størrelsen.

1.4. UNDERSØGELSER

1.4.1 Lungefunktionsundersøgelse

Graden af lungefunktionsnedsættelse afhænger af sygdommens sværhedsgrad men vil typisk være obstruktivt nedsat med risiko for progredierende fald i de dynamiske ventilationsvolumina over tid. Diffusionsforstyrrelsen afhænger af cystebyrden og er typisk den første parameter, der er nedsat.

1.4.2 6-minutters gangtest

Ved 6-minutters gangtest vil der typisk ses desaturation og nedsat gangdistance ved fremskreden sygdom.

1.4.3 Billeddiagnostik

Røntgen af thorax kan fremstå normalt, selv ved avanceret sygdom. Der kan evt. ses cyster, pleuraeffusion og pneumothorax.

High-resolution CT-scanning af thorax (HRCT) er central i diagnostikken af LAM. Et typisk HRCT mønster ved LAM er kendetegnet ved multiple (>10) tyndvæggede små cyster med homogen fordeling overalt i lungevævet. Cysterne kan være konfluerende. Et kompatibelt HRCT mønster er kendetegnet ved mellem 2 -10 cyster.

Ved TSC kan ses smånodulære forandringer som udtryk for multifokal micronodulær pneumocyt hyperplasi (MMPH), der er harmløse og ikke kræver yderligere kontrol.

Thorakal ultralydsskanning (TUS) har ingen relevans i diagnostikken af LAM.



Ved abdominal CT med kontrast ses der typisk renale AML, som også kan erkendes ved UL og MR. AML er radiologisk karakteriseret ved deres fedtindhold. Kan fedtindholdet ikke erkendes radiologisk, udelukker det ikke AML. I abdomen kan evt. også identificeres dilateret lymfatisk system samt lymfadenopati retroperitonealt. Hos op til 20% findes abdominale/retroperitoneale cystiske lymphangioleiomyomer.

1.4.4 Blodprøver

Almindelige rutineblodprøver er vanligvis normale. VEGF-D skal altid måles, og der ses et forhøjet niveau (>800 pg/mL) hos ca. 70% af LAM patienter. Et normalt niveau udelukker ikke LAM, men et forhøjet VEGF-D kan bidrage til at skelne LAM

fra andre cystiske lungesygdomme. VEGF-D analyseres udenlands og bestilles via de højtspecialiserede centre.

1.4.5 Biopsier

Hvis bioptering bliver nødvendigt kan der anvendes transbronkiale tang eller -cryobiopsier eller thorakoskopisk lungebiopsi (VATS). Tangbiopsier giver et lavere diagnostisk yield på 50%. Biopsier fra lymphangioleiomyomer og lymfeknuder kan anvendes. Hvis tidligere lungebiopsi foreligger, kan denne re-vurderes.

1.5 DIAGNOSTIK

Ved mistanke om LAM skal der altid udføres en HRCT-scanning.

Det er vigtigt at få klarlagt om patienten har TSC. TSC-diagnosen kan enten stilles genetisk ved påvisning af patogen variant TSC1 eller TSC2 genet, eller klinisk baseret på tilstedeværelse af hovedkriterier og bi-kriterier. Udredningen af voksne sker typisk ved relevant afdeling iht. patientens kliniske billede hvorefter yderligere udredning og opfølgning foregår på et af de to TSC-centre på Aarhus Universitetshospital og Rigshospitalet.

Ifølge internationale guidelines kan LAM diagnosen være mere eller mindre sikker. Følgende kriterier benyttes:

Definite LAM

1. Typisk eller kompatibelt HRCT-scanning med karakteristiske multiple tyndvæggede, runde, veldefinerede cyster samt
2. Histopatologisk validering af LAM i lungebiopsi.

Eller

1. Typisk HRCT samt en eller flere af følgende:
 - a. Tilstedeværelse af genetisk verificeret TSC
 - b. Renal AML (CT eller biopsi)
 - c. Forhøjet VEGF-D >800 pg/mL
 - d. Chyløs pleuraeffusion

- e. Tilstedeværelse af LAM celler i lymfeknuder eller lymphangioleiomyomer (CT eller biopsi)

Probable LAM

1. Typisk HRCT samt
2. Relevant klinik med pneumothorax eller nedsat lungefunktion

Eller

1. Kompatibelt HRCT med en eller flere
 - a. Renal AML
 - b. Chyløs pleuraeffusion

Possible LAM

1. Typisk eller kompatibelt HRCT

1.6 FARMAKOLOGISK BEHANDLING

1.6.1 mTOR inhibitorer

Sirolimus behandling kan stabilisere lungefunktionen og bør tilbydes patienter med nedsat lungefunktion (FEV1 <70%) eller patienter med progressivt faldende lungefunktion. Progression af sygdommen kan forekomme, hvis behandling med sirolimus ophører. mTOR inhibitorer er også virksomme på chyløs pleuraeffusion, ascites, lymphangioleiomyomer og angiomyolipomer. Everolimus har lignende effekter og benyttes ofte ved TSC og AML. Da LAM sjældent progredierer efter menopausen, er det sjældent indiceret at starte mTOR inhibitor herefter.

Lymphangioleiomyomer kan give smerter og sidde klods på større kar. mTOR inhibitor behandling kan medføre skrumpning af disse forandringer.

Behandling med sirolimus initieres typisk med 2 mg daglig med koncentrationsmål for dalværdi af B-sirolimus 5-8 ng/ml. Dosisjustering foretages tidligst efter 1-2 uger. De fleste patienter kan stabiliseres med lavere dalværdier på 3-5 ng/ml. Dalværdi bør monitoreres hver 3. måned.

Behandling med mTOR inhibitorer er forbundet med bivirkninger som mundsår, uren hud, gastro-intestinale gener inkl. diarré og kvalme, forhøjet kolesterol, hududslæt, perifere ødemer og ovariecyster.

1.6.2 Inhalationsmedicin

Ved obstruktivt nedsat lungefunktion kan langtidsvirkende bronkodilatorer (LABA/ LAMA) anvendes. Behandlingen kan fortsætte, så længe der er subjektiv effekt.

1.7 NON-FARMAKOLOGISK BEHANDLING

1.7.1 Generel rådgivning og understøttende behandling

Patienterne skal anbefales normal vægt (undgå vægttab / eksessiv vægtøgning), rygestop, vaccinationer (influenza, covid, pneumokokker) samt ved avanceret sygdom, kontinuerlig iltbehandling ved hypoxæmi og generel palliativ behandling.

Fysisk træning og rehabilitering anbefales på linje med andre patienter med lungesygdom.

Der findes et dansk netværk for Sjældne lungesygdomme som også omfatter LAM patienter via Lungeforeningen. Ellers henvises til den amerikanske patientforening The LAM Foundation.

1.7.2 Hormonerapi og kontraception

Østrogen hormonterapi og hormonel kontraception bør undgås pga. øget risiko for sygdomsprogression. Det er forsat uklart, hvilken rolle progesteron spiller. Som kontraception anbefales kondom/pessar eller kobber spiral og som andet valg progesteron/gestagen spiral.

1.7.3 Graviditet

Grundet østrogenpåvirkning ved graviditet er der øget risiko for sygdomsprogression, herunder pneumothorax og chylothorax, hvilket patienterne bør informeres om. Patienter med svært nedsat lungefunktion bør frarådes graviditet, men vurde-

ringen er individuel. TSC-patienter anbefales genetisk rådgivning. Gravide bør tilbydes hyppigere kontrol i lungemedicinsk regi.

1.7.4 Pneumothorax

Patienterne bør varsles om pneumothorax symptomer, og hvorledes de skal forholde sig. Pga. den høje recidivrate bør LAM patienter allerede efter første pneumothorax tilbydes mekanisk pleurodese. Der kan benyttes kemisk pleurodese, men tilbageholdenhed anbefales mht. talkumdese, hvis man vurderer at lungetransplantation kan blive relevant. Drøft gerne behandlingen med transplantationscenteret på Rigshospitalet.

1.7.5 Chylothorax

Chylothorax udtømmes ved pleuracentese og gentages ved behov. Kontrol af chylothorax afhænger af den enkelte patients tendens til recidiv. Ved hyppigt recidiv bør sirolimus/everolimus behandling overvejes.

Prognostiske faktorer LAM	
Positive	Negative
<u>Eldre patienter</u> <u>Post-menopause</u> <u>FEV1 > 70 %</u>	<u>Svær åndenød</u> <u>Præ-menopause</u> <u>FEV1 < 70 %</u> <u>LTOT</u> <u>Høj VEGF-D</u>

1.7.6 Angiomyolipomer

AML > 4 cm eller med stor blødningsrisiko kan tilbydes perkutan embolisering/limning. Dette drøftes med specialiseret urologisk afdeling.

1.7.7 Flyrejse og Dykning

Risikoen for pneumothorax ved flyverejse er lille (1-2%), og der er derfor ingen restriktioner (se DLS guideline). Ved avanceret sygdom med svært nedsat lungefunktion anbefales evt. flytest/flysimulationstest, for at vurdere behovet for iltbehandling samt om patienten kan tåle en evt. pneumothorax. Rejser med fly skal undgås minimum 2 uger efter

velbehandlet pneumothorax. Flaskedykning frarådes. Som andre patientgrupper opfordres LAM patienter til at sikre, at deres rejseforsikring dækker forud for udlandsrejse.

1.7.8 Lungetransplantation (LTx)

LTx overvejes hos patienter med svært nedsat lungefunktion, og udredning tilbydes til de patienter, som opfylder kriterierne herfor iht. LTx-retningslinjen.

LAM kan vende tilbage i de transplanterede lunger, men har ikke betydning for overlevelsen.

1.8 PROGNOSE OG FORLØB

Forløbet er meget individuelt og kan være stabilt eller kun langsomt progredierende, også uden mTOR inhibitor behandling, mens sygdommen hos andre progredierer hurtigt og kan ende med respirationssvigt og behov for LTx. Præmenopausale patienter progredierer hyppigere, mens sygdommen ofte er mere i ro hos postmenopausale patienter.

Overlevelsesmedianen er > 20 år efter diagnose-tidspunktet. Uden transplantation er 5-års overlevelsen 94%, 10-års overlevelsen 85%, 15-års overlevelsen 75% og 20-års overlevelsen 64%.

1.9. KONTROL

Patienter med LAM bør på diagnosetidspunktet screenes billeddiagnostisk med UL, CT eller MR for AML og/eller lymphangioleiomyomer.

Kontrolforløb og modalitet vurderes individuelt, men LAM-patienter bør følges tæt det første år med kontrol hver 3 - 6 mdr., herefter med større interval. Kontrol bør omfatte spirometri og DLCO, samt blodprøvekontrol med dalværdi af sirolimus/everolimus og årligt kolesteroltal.

TSC-LAM patienter med AML kontrolleres billeddiagnostisk mellem 1 – 3 år. For S-LAM patienter er

der ikke er konsensus om screening og kontrol for AML, hvorfor det vurderes i samråd med de relevante specialer/eksperter.

LAM patienter følges i Danmark enten på Aarhus Universitetshospital eller Rigshospitalet, afhængig af bopæl. TSC-patienter følges på et af de to danske TSC-centre på Aarhus universitetshospital og Rigshospitalet.

1.8 REFERENCELISTE

1. Bains L, Bhatia R, Lal P, Bhargia G. Giant bilateral angiomyolipoma of the kidney. *Ann R Coll Surg Engl.* 2021;103(6):e184-e8.
2. Cottin V, Blanchard E, Kerjouan M, Lazor R, Reynaud-Gaubert M, Taille C, et al. French recommendations for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med Res.* 2023;83:101010.
3. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR, et al. Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(10):1337-48.
4. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2010;35(1):14-26.
5. Lynn E, Forde SH, Franciosi AN, Bendstrup E, Veltkamp M, Wind AE, et al. Updated Prevalence of Lymphangioleiomyomatosis in Europe. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(4):456-9.

6. Reinhard M, Sunder L, Madsen MG, Andersen BN, Bendstrup E, Sommerlund M, Gjørup H, Larsen DA, Møller HU, Nielsen DG, Mortensen UM, Handrup MM, Aagaard NKM, Cortnum S, Khatir DS, Bayat M, Andersen G, Stausbøl-Grøn B & Christensen J. Udredning, opfølgning og behandling af tuberøs sklerose-kompleks. Ugeskriftet For Læger. 11-2019.

7. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, Yu JJ, McCormack FX. Lymphangiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. Lancet Respir Med. 2021;9(11):1313-27.

8. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(6):748-61.

9. Cottin V, Lazor R, Valenzuela C, Spagnolo P. Lymphangiomyomatosis. ERS Handbook: Adult Respiratory Medicine. 2018:585-8.

10. Davidsen JR, Bendstrup E, Henriksen DP, Graumann O, Laursen CB. Lung ultrasound has limited diagnostic value in rare cystic lung diseases: a cross-sectional study. Euro Clin Respir J. 2017; VOL. 4, 1.