

ARTICOL DIN *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL*

Grupul de lucru ERS Ghidul European Respiratory Society pentru diagnosticul și managementul limfangioleiomiomatozei

S.R. Johnson*, J.F. Cordier*, R. Lazor, V. Cottin, U. Costabel,
S. Harari, M. Reynaud-Gaubert, A. Boehler, M. Brauner, H. Popper, F. Bonetti,
C. Kingswood și Panelul de Revizuire al Grupului de Lucru LAM al ERS

*Co-președinții grupului de lucru.

Afilierea membrilor Panelului de Revizuire din Grupul de Lucru LAM al ERS se află la secțiunea Mulțumiri

Cuvinte cheie: angiolipom, efuziune chiloasă, boală chistică pulmonară, limfangioleiomiomatoză, pneumotorax, scleroză tuberoasă.

Limfangioleiomiomatoza (LAM) este o boală pulmonară rară ce apare sporadic sau în asociere cu maladia genetică scleroza tuberoasă (TSC)^{1,2}. LAM sporadic afectează o femeie adultă din aproximativ 400.000; în TSC, LAM apare la 30-40% din femeile adulte^{3,4} și excepțional la bărbați și copii^{5,6}.

Pacienții cu LAM dezvoltă de obicei dispnee progresivă și pneumotorax recurent, colecții chiloase și uneori hemoptizie¹. Adenopatiile extrapulmonare și masele chistice ale limfaticelor axiale denumite limfangioleiomiomioame pot conduce la obstrucție limfatică abdominală și pelvină⁷. LAM se asociază adesea cu angiomiolipoame ale rinichilor⁸ și cu o frecvență crescută a meningioamelor⁹. LAM prezintă aspecte clinice și evolutive variate: aceasta, împreună cu absența factorilor clari de prognostic, face ca pacienții să primească informații prognostice contradictorii.

Diagnosticul se pune prin biopsie tisulară (în general din plămân, dar și din ganglionii limfatici sau din limfangioleiomiomioame), coroborată cu istoric și tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT). Diagnosticul morfopatologic

se bazează pe morfologia celulară caracteristică LAM și pe imunoreactivitatea pozitivă pentru actina de mușchi neted și anticorpi HMB-45. HRCT se folosește din ce în ce mai mult pentru diagnostic, fără a mai apela la biopsie pulmonară; totuși mai multe alterări polichistice pulmonare pot mima LAM.

Cum LAM este o boală rară, nu au existat studii controlate asupra managementului său. Tratamentul suportiv include îngrijirea obstrucției și hipoxemiei cu bronhodilatatoare și oxigen respectiv, tratamentul specific pentru complicațiile chirurgicale sau pleurale printre care pneumo- sau chilotorax sau leziunile renale^{10,11}. LAM fiind o boală a sexului feminin care se crede că este accelerată de estrogeni, au fost folosite ooforectomia, tamoxifen, progesteron și hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH) fără dovezi de eficiență. Descoperirea recentă a anomaliilor genelor TSC1/2 care duc la activarea constitutivă a kinazei mammalian target of rapamycin (mTOR)^{12,13} a condus la studierea inhibitorilor mTOR printre care sirolimus la pacientele cu LAM și angiomiolipom^{14, 15}.

¹Acest articol are materiale suplimentare accesibile la www.erj.ersjournals.com. O versiune mai lungă a acestui ghid incluzând discuțiile ulterioare ale dovezilor este de asemenea disponibilă online (www.ersnet.org/LAMguidelines).

²Articol tradus din Eur Respir J, Jan 2010, vol 35: 14-26, Permission agreement: **FPM027-2010-11**.

Disclaimer of ERS: „This Romanian translation has not been reviewed by ERS prior to publication, therefore the ERS may not be responsible for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising there from, in the Romanian content”. Traducere în limba română: Dr. Irina Strâmbu

Metode

Scopul grupului de lucru LAM a fost de a emite recomandări de consens, bazate pe dovezi, pentru diagnosticul, evaluarea și tratamentul pacienților cu LAM. Cei doi Președinți au stabilit obiectivele, au obținut sponsorizarea ERS și au recrutat specialiștii potriviți. Panelul Central a avut responsabilitatea de ansamblu pentru dezvoltarea recomandărilor. Panelul Consultant a oferit consultanță la aspecte de specialitate. Panelul de Revizuire a analizat documentele și a inclus toți membrii din Panelul Central și Consultant plus experții internaționali în LAM, pneumopatii interstițiale difuze și reprezentanți ai societăților europene de pneumologie.

Procesul dezvoltării recomandărilor a fost:

- 1) formularea întrebărilor;
- 2) colectarea și sintetizarea dovezilor (Panelul Central și Consultant);
- 3) gradarea puterii recomandărilor folosind sistemul de gradare al politicii de sănătate și știință a American College and Chest Physicians din 2004¹⁶ (Panelul Central și Consultant);
- 4) revizuirea finală cu măsurarea consensului și a propunerilor de modificare cu ajutorul scalei Likert de statistică și definiții¹⁷ (Panelurile Central, Consultant și de Revizuire);
- 6) integrarea propunerilor (Panelul Central);
- 7) continuarea procesului de revizuire cu reevaluare a înțelegerii (Panelurile Central, Consultant și de Revizuire);
- 8) revizie finală (Panelul Central). Recomandărilor finale li s-a aplicat un scor în funcție de 1) puterea recomandării: de la grad A (cel mai puternic) la D (cel mai slab) și I (neconcludent); 2) calitatea dovezii (calitate); 3) amploarea beneficiului; 4) puterea consensului experților. Mai multe detalii se regăsesc în anexele 1 și 4. O versiune *in extenso* a recomandărilor, cuprinzând discuțiile ulterioare ale dovezilor, se găsește și online (www.ersnet.org/LAMguidelines).

Definiții propuse în procesul de diagnostic al LAM

Criterii de diagnostic

Nu s-au făcut studii care să examineze acuratețea diagnostică a strategiilor care nu includ biopsie pulmonară (standardul de aur pentru diagnostic în majoritatea studiilor). Criteriile de diagnostic de mai jos rezultă din abordarea folosită în mai multe serii ample, registre^{3, 18-21} și opinia experților.

LAM cert

1. HRCT caracteristic^a sau compatibil^a și biopsie pulmonară îndeplinind criteriile anatomopatologice pentru LAM^a; sau
2. HRCT pulmonar caracteristic^a și una din următoarele: angiomiolipom (rinichi)^b; colecții chiloase toracice sau abdominale^c; limfangioleiomiomioame^d sau ganglioni limfatici afectați de LAM^d și TSC cert sau probabil^e.

LAM probabil

1. HRCT caracteristic^a și istoric clinic compatibil^f; sau
2. HRCT compatibil^a și oricare din următoarele: angiomiolipoame (rinichi)^b și colecții chiloase toracice sau abdominale^c.

LAM posibil

1. HRCT caracteristic^a sau compatibil^a.

În textul de mai sus:

- a) Așa cum este definit mai jos.
- b) Diagnosticat de elemente CT caracteristice și/sau de examinarea anatomopatologică.
- c) Pe baza caracterelor vizuale sau biochimice ale colecției lichidiene.
- d) Pe baza examenului anatomopatologic.
- e) Vezi anexa 2 (disponibilă în materialul suplimentar online; www.ersjournals.com)
- f) Caractere clinice compatibile includ pneumotorax (mai ales multiplu și/sau bilateral) și/sau teste funcționale pulmonare alterate ca în LAM.

Observații

1. Se consideră că LAM se asociază TSC (TSC-LAM) atunci când TSC este prezentă. Altfel, LAM se consideră sporadică.
2. Diagnosticul de LAM definit mai sus este valabil numai pentru femei. LAM este excepțional la bărbați fără TSC și extreme de rar la bărbați cu TSC unde diagnosticul necesită atât HRCT caracteristic sau compatibil cât și aspect anatomopatologic tipic la biopsia pulmonară.
3. Diagnosticul de LAM necesită excluderea cauzelor alternative de boală pulmonară chistică (vezi informațiile suplimentare online, p 18; www.erj.ersjournals.com). Evaluarea diagnostică completă pentru cauzele alternative de boală chistică pulmonară este necesară mai ales la pacienții cu LAM probabilă și mai ales posibilă.

Acord asupra criteriilor de diagnostic;

Consens: foarte bun.

Criterii anatomopatologice de diagnostic

Două leziuni sunt caracteristice pentru LAM: **chistele și proliferarea multifocală nodulară a mușchiului neted imatur și a celulelor epitelioide perivascular** (celule LAM) (fig. 1)²²⁻²⁴. Leziunile sunt regăsite împreună în procente variabile, modificările putând fi necaracteristice în stadiile precoce. Sensibilitatea și specificitatea modificărilor anatomopatologice din LAM nu au fost analizate. Când apare o proliferare tipică a celulelor musculare netede imature și a celulelor epitelioide în afara structurilor muscular normale, asociate cu formarea de chiste, colorația de rutină hematoxilină-eozină coroborată cu informații clinice și radiologice sugestive sunt suficiente pentru a stabili diagnosticul în majoritatea cazurilor. Imunohistochimia pentru actina mușchiului neted, desmină și HMB45 sunt adjuvante importante ale diagnosticului. HMB45 este util mai ales în fragmentele obținute prin biopsia transbronșică²⁵. În cazuri rare, HMB45 este absent dar leziunile caracteristice sunt prezente și diagnosticul de LAM poate fi totuși

susținut^{8,25}. În asemenea cazuri, corelația cu elementele clinice și CT este esențială pentru a crește nivelul de încredere al diagnosticului. La jumătate din cazuri receptorul pentru estrogen și/sau progesteron poate fi detectat prin imunohistochimie^{26,27}. Detalii suplimentare privind diagnosticul și patologia moleculară se pot găsi în anexa 3 (disponibilă în materialul suplimentar online).

Recomandări

- 1) Fragmentele anatomopatologice de la pacienții suspecți cu LAM (sau orice pneumopatie interstițială difuză) trebuie examinate de un anatomopatolog cu experiență în LAM.
- 2) Poate fi LAM când există o predominanță variabilă a chistelor, proliferare multifocală, nodulară, de celule musculare netede imature și celule epitelioide perivasculare.
- 3) Imunohistochimia pentru actina mușchiului neted α și HMB45 trebuie realizată mai ales când trăsăturile morfologice nu permit un diagnostic sigur. Receptorul estrogenic și progesteronic poate sprijini diagnosticul.

Grad: opinia experților / A; Calitate: opinia experților; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.

Criteriile radiologice de diagnostic

Elemente caracteristice ale LAM pulmonar la HRCT

HRCT este tehnica imagistică recomandată pentru diagnosticul, evaluarea și urmărirea patologiei interstițiale pulmonare, inclusiv LAM²⁸. Chistele pulmonare sunt leziunile cele mai importante în LAM și sunt prezente la toți pacienții (fig. 2)^{29,30}. Aspectul și conturul lor poate varia considerabil, de obicei între 2-5 mm în diametru dar uneori ajungând la 30 mm^{31,32}. Chistele sunt de obicei rotunde, distribuite uniform în ambii plămâni cu parenchim pulmonar normal. Grosimea pereților chistelor variază de la abia perceptibile de

2 mm în majoritatea loturilor^{32,33} dar au fost descrise și până la 4 mm³¹.

Recomandări

- 1) Pacienții cu suspiciune de LAM trebuie să facă un scan HRCT folosind o colimație subțire și un algoritm înalt de reconstrucție spațială.
- 2) Achiziția se poate face prin scanare secvențială (imagini cu colimație de 1 mm la interval de 1 cm) sau prin multidetector spiral CT de doză joasă.

Grad: opinia experților / A; Calitate: opinia experților; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.

Observații

- 1) Elementele HRCT caracteristice LAM sunt chistele multiple (>10) cu perete subțire, bine definite, pline cu aer, cu volum pulmonar păstrat sau crescut și nici o altă afectare semnificativă interstițială, cu excepția posibilelor elemente de hiperplazie multifocală micronodulară a pneumocitelor la pacienții cu TSC.
- 2) Elementele HRCT sunt compatibile cu LAM pulmonar când numai puține astfel de chisturi (>2 și ≤ 10) sunt prezente.

Radiologia în LAM abdominal

Examenul CT abdominal poate fi folosit pentru a detecta angiomiolipoame, limfangioleiomiomioame sau adenopatii care să susțină diagnosticul, pentru a planifica managementul angiomiolipoamelor și pentru a le urmări evoluția. Modificări imagistice abdomino-pelvine la pacienți cu LAM se găsesc la două treimi din pacienți⁷. CT este mai specific și sensibil decât ecografia și poate detecta tumori < 1 cm în diametru⁷. Rezonanța magnetică (RM) cu sau fără tehnici de supresie a țesutului adipos poate fi potrivită pentru diagnosticul tumorilor conținând grăsime atunci când este contraindicată folosirea contrastului pe bază de iod³⁴.

Figura 1.

Biopsii pulmonare arătând noduli proliferativi de celule LAM, putere joasă și înaltă, colorație hematoxilină-eozină. Alte imagini anatomopatologice: în figura suplimentară 3 (www.erj.ersjournals.com).

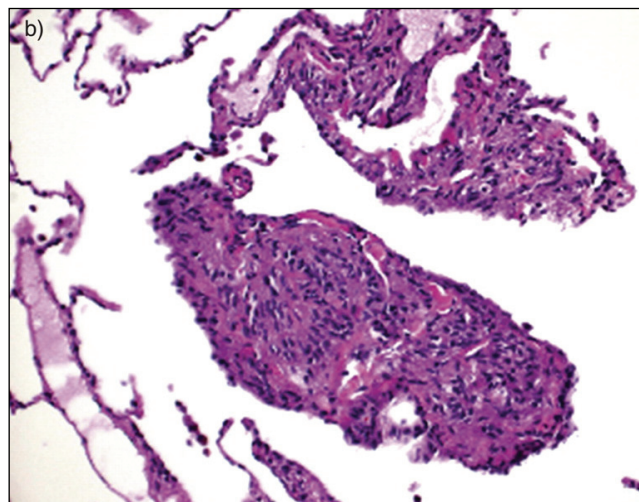
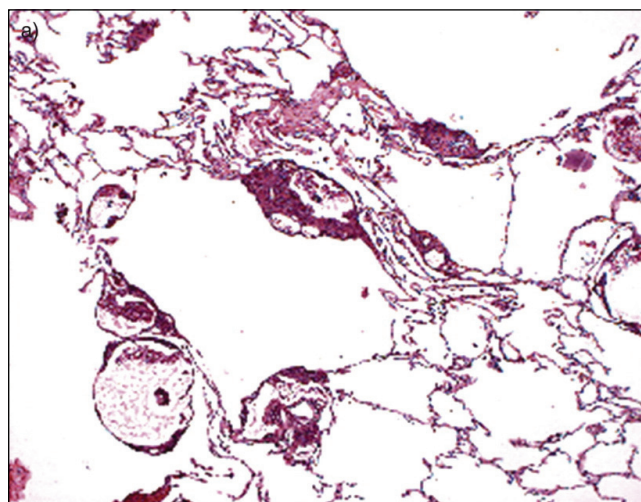
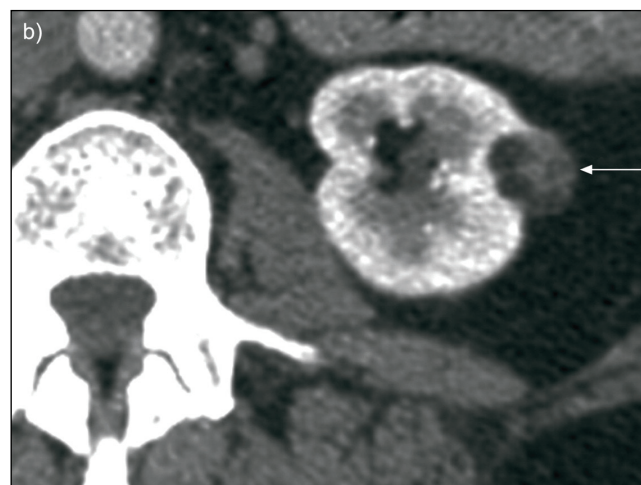
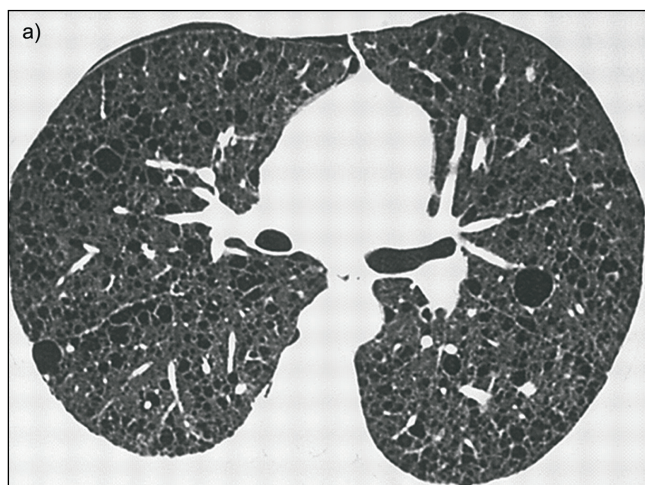


Figura 2.

a) Tomografie computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) arătând modificări tipice la o pacientă cu LAM moderată, complicată cu pneumotorax drept. b) CT al unui angioliom renal asimptomatic cu leziunea heterogenă caracteristică în rinichiul stâng (săgeată). Alte imagini CT pulmonare, renale și abdominale se găsesc în figura suplimentară 2 (www.erj.ersjournals.com).



Recomandări

- 1) Toți pacienții cu LAM sau suspiciune de LAM trebuie să facă un CT abdomino-pelvin la diagnostic sau în cursul identificării angioliomelor sau altor leziuni abdominale.
- 2) Scanarea abdomenului trebuie făcută în secțiuni contigue cu colimație ≤ 3 mm, înainte și după administrarea contrastului non ionic.
- 3) Deoarece nu există în prezent o intervenție terapeutică dovedită pentru limfangioleiomiomatoame, screening-ul pacienților asimptomatici pentru găsirea limfangioleiomiomelor în cursul bolii nu trebuie făcut.
- 4) Pacienții cu simptome abdominale trebuie evaluați pentru detectarea adenopatiilor sau limfangioleiomiomelor prin CT.

Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

Screening-ul pentru meningioame la pacienții cu LAM sporadic

Pacienții cu LAM au un risc crescut de meningioame⁹, creșterea lor ar putea fi stimulată de progesteron. Aceste leziuni trebuie identificate mai ales la pacienții care primesc progesteron. Imagistica creierului este utilă și pentru identificarea unei posibile TSC la pacienții cu LAM.

Recomandări

- 1) RM cerebral ca evaluare inițială poate fi utilă pentru comparație în timpul urmăririi și trebuie făcută în prezența simptomelor compatibile cu meningiomul. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.
- 2) Screening-ul RM cerebral pentru meningioame trebuie făcut la femeile care primesc sau vor primi medicamente

progestative. Grad: opinia experților / B; Calitate: opinia experților; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

Evaluarea pentru TSC la pacienții cu LAM

Pacienții care prezintă LAM aparent sporadic pot avea TSC. Cum aceasta are un fenotip foarte variabil și la două treimi din cazuri apare ca mutații spontane, diagnosticul poate fi trecut cu vederea. Pentru a exclude TSC, pacienților trebuie să li se facă istoric și examen fizic complet. Când există dubii, pacientul va trebui îndrumat către un genetician clinic. Criteriile de diagnostic pentru TSC și recomandările pentru evaluarea pacienților se găsesc în anexa 2 (disponibilă în materialul suplimentar online; www.erj.ersjournals.com)³⁵.

Recomandări

- 1) Pacienților cu LAM trebuie să li se facă un istoric temeinic personal și familial căutând manifestările TSC. Examenul fizic trebuie să includă pielea, retina și sistemul nervos și să fie făcut de un medic familiarizat cu manifestările TSC. Grad: B; Calitate: joasă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.
- 2) Pacienții cu LAM și angioliomatoame bilaterale ca și cei unde există dubii trebuie trimiși la un genetician clinic pentru o evaluare completă. Grad: D; Calitate: joasă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.
- 3) Analiza genetică de rutină la pacienți cu LAM sporadic nu aduce beneficii și nu trebuie făcută. Grad: D; Calitate: joasă; Beneficiu: negativ; Consens: foarte bun.

Testarea funcțională pulmonară

Volumul expirator maxim în 1 s (VEMS) și factorul de transfer pulmonar pentru CO (TLCO) se corelează cu CT și anomaliile histologice în LAM și se modifică în timp pe măsură ce boala progresează^{4,30,36}. TLCO este mai frecvent

alterat decât VEMS și poate fi un indicator mai sensibil al unui stadiu precoce. Testarea cardiopulmonară de efort poate aduce informații suplimentare mai ales la pacienții cu boală mai ușoară, dar este mai dificil de obținut și mai puțin reproductibilă. Rata declinului VEMS și TL,CO variază între pacienți și rămâne dificil de prezis evoluția clinică a unui individ și cât de frecvent să se repete testele. Cei mai mulți medici fac teste funcționale pulmonare standard la fiecare 3-6 luni. La pacienții cu boală stabilă, după perioadă de observație, testele funcționale se pot repeta anual.

Recomandări

- 1) Spirometria, testul la bronhodilatator și TL,CO trebuie făcute la evaluarea inițială a pacienților cu LAM (inclusiv TSC-LAM). Grad: B; Calitate: joasă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.
- 2) VEMS și TL,CO trebuie făcute pentru a evalua progresia bolii și răspunsul la tratament. Grad: B; Calitate: joasă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.
- 3) Testele funcționale pulmonare trebuie repetate la fiecare 3-6 luni la pacienții cu boală progresivă și la 6-12 luni la cei cu boală mai stabilă, constatată după o perioadă de observație de 1 an. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

Determinarea gazelor sanguine arteriale

Hipoxemia arterială e comună în LAM^{18,20,37}. Gazele sanguine nu aduc informații utile suplimentar pulsoximetriei în evaluarea pacienților cu boală ușoară sau moderată. Totuși, ele oferă informații bazale iar la pacienții cu boală avansată pot fi utile pentru definirea indicației de oxigenoterapie, mai ales pentru evaluarea în vederea transplantului, ca și pentru a exclude hipercapnia³⁸.

Recomandări

- 1) Gazele sanguine pot fi măsurate la evaluarea inițială a pacienților cu LAM pentru a obține o valoare de bază, precum și la evaluarea pacienților cu boală severă inclusiv înainte de trimiterea pentru transplant. Grad: opinia experților / A; Calitate: opinia experților; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.
- 2) Gazele sanguine trebuie măsurate pentru a evalua indicația de oxigenoterapie la pacienții cu boala avansată. Grad: opinia experților / A; Calitate: opinia experților; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.

Testarea cardiopulmonară la efort și testul de mers 6 minute

Performanța la efort și consumul maximal de oxigen (VO₂ max) sunt alterate la pacienții cu LAM³⁹. Testul de mers 6 minute poate fi util în evaluarea performanței la efort la pacienții cu LAM⁴⁰.

Recomandări

- 1) Testarea cardiopulmonară la efort poate fi făcută pentru a aduce informații suplimentare testelor funcționale

pulmonare la pacienții simptomatici. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: mic; Consens: foarte bun.

- 2) Testul de mers 6 minute poate fi făcut pentru evaluarea dizabilității, a progresiei bolii și răspunsului la tratament la pacienții simptomatici. Grad: opinia experților / B; Calitate: opinia experților; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

Screening pentru hipertensiunea pulmonară

Hipertensiunea pulmonară nu a fost raportată frecvent în cohorte de pacienți cu LAM³⁹. Nu există date cu privire la eficacitatea tratamentului hipertensiunii pulmonare în LAM.

Recomandări

- 1) Screening-ul pentru hipertensiunea pulmonară nu este recomandat la pacienții cu LAM non-sever. Grad: neconcludent; Calitate: joasă; Beneficiu: conflictual; Consens: foarte bun.
- 2) Estimarea ecografică a presiunii în artera pulmonară poate fi făcută la pacienți cu boală severă și la cei care necesită oxigenoterapie de lungă durată. Presiunea în artera pulmonară trebuie evaluată la candidații pentru transplant pulmonar. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

Screening-ul pentru LAM la grupurile de risc

Intervalul dintre primul simptom și diagnostic sugerează că mulți pacienți cu LAM fie nu sunt detectați ani de zile, fie sunt diagnosticați eronat cu altă boală. Pacienții pot beneficia de câteva intervenții cu risc scăzut, printre care educația asupra simptomelor pneumotoraxului, evitarea tratamentelor conținând estrogeni, vaccinarea profilactică împotriva gripei și pneumococului, abandonul fumatului și monitorizarea pentru a detecta progresia într-un stadiu timpuriu, permițând pacienților să participe eventual la studii clinice.

Este CT indicat la femeile cu pneumotorax aparent spontan?

Prevalența scăzută a LAM nu justifică CT toracic pentru a diagnostica LAM la primul pneumotorax. Poate fi justificat la al doilea pneumotorax și este obligatoriu la al treilea, mai ales la femei nefumătoare, sau dacă simptomele (dispneea) erau prezente înainte de pneumotorax.

Recomandări

- 1) CT toracic nu trebuie făcut de rutină la pacientele la primul pneumotorax. Grad: I; Calitate: joasă; Beneficiu: contradictoriu; Consens: bun.
- 2) CT toracic poate fi indicat pentru a evalua prezența LAM suspectată clinic dar inaparentă pe radiografiile standard. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: mic; Consens: bun.
- 3) Panelul nu a ajuns la consens privind utilitatea CT toracic pentru evaluarea pacienților cu pneumotorax recurent, pierderi aeriene persistente sau intervenții chirurgicale planificate. Grad: I; Calitate: joasă; Beneficiu: contradictoriu; Consens: nici unul.

Femeile cu TSC ar trebui să facă screening pentru LAM prin HRCT?

În total, 26-39% din femeile cu TSC au chiste pulmonare compatibile cu LAM^{2,41,42}. Majoritatea nu prezintă simptome pulmonare, iar istoria naturală a LAM detectată prin screening în TSC nu se cunoaște⁴³. Totuși, detecția LAM la paciente altfel asimptomatice poate permite intervențiile menționate anterior. Cum examenul clinic, radiografia toracică și testele funcționale pulmonare pot fi normale și în prezența LAM, HRCT este investigația de elecție pentru a detecta LAM la aceste paciente.

Recomandări

- 1) Femeile cu TSC trebuie să facă un screening pentru LAM prin HRCT toracic la vârsta de 18 ani, repetat dacă e negativ la vârsta de 30-40 de ani. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.
- 2) HRCT trebuie repetată dacă apar simptome respiratorii persistente. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.
- 3) Femeile cu TSC trebuie să facă HRCT toracic dacă apar simptome respiratorii fără altă explicație. Grad: B; Calitate: joasă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.

Bărbații cu TSC trebuie să facă screening pentru LAM prin HRCT?

LAM poate apărea la bărbați cu TSC dar este foarte rară^{5,42,44}. Cum e puțin probabil ca bărbații să fie expuși la tratamente conținând estrogeni, diagnosticul precoce al LAM aduce un beneficiu scăzut pacienților.

Recomandări

- 1) Bărbații cu TSC sau simptome respiratorii neexplicate altfel trebuie investigați în funcție de simptomele lor. Aceasta poate include HRCT. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.
- 2) Bărbații fără simptome respiratorii nu trebuie supuși screening-ului pentru LAM prin HRCT. Grad: D; Calitate: joasă; Beneficiu: negativ; Consens: foarte bun.

Este necesar screening-ul pentru LAM la femeile cu angiomiolipoame sporadice?

Prevalența angiomiolipoamelor în LAM sporadic este de 40-50% și în jur de 80% în TSC-LAM când se face screening prin CT^{7,45-47}. În TSC angiomiolipoamele sunt mai mari, mult mai frecvent bilaterale și mai predispuse la sângerare⁴⁸⁻⁵².

Recomandări

- 1) La pacientele cu angiomiolipoame unilaterale, fără caractere clinice de TSC și fără simptome pulmonare, se poate face screening pentru LAM prin HRCT.
- 2) La pacientele cu angiomiolipoame bilaterale, trebuie să se facă screening pentru TSC, completat cu screening pentru LAM dacă TSC este prezentă. Grad: B; Calitate: joasă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.

Prognostic

Estimarea prognosticului

Pentru pacienții individuali, stabilirea prognosticului este dificilă. S-a găsit că extensia histologică a bolii^{20,23} și unele variabile funcționale pulmonare^{20,36,53} au valoare predictivă la data diagnosticului fie pentru supraviețuire fie pentru deteriorarea mai rapidă a funcției pulmonare. LAM e mai puțin severă în asocierea TSC-LAM decât în forma sporadică, deși aceasta poate reflecta un defect de adevărire^{18,54}. Nici unul din acești predictorii nu a fost validat prospectiv. Mai mult, unele din variabile pot reflecta doar un stadiu mai avansat la momentul diagnosticului, conducând la o supraviețuire mai scurtă. TL,CO și VEMS par să fie în prezent cei mai buni indicatori ai progresului bolii și supraviețuirii. Pacienții cu TSC-LAM pot urma un curs mai blând decât cei cu LAM sporadic.

Recomandări

- 1) Biopsia pulmonară nu oferă informații prognostice și nu trebuie făcută doar în acest scop. Grad: D; Calitate: joasă; Beneficiu: negativ; Consens: foarte bun.
- 2) Progresia bolii poate fi evaluată prin repetarea testelor funcționale pulmonare la intervale de 3-6 luni în primul an după diagnostic, apoi la intervale de 3-12 luni în funcție de severitatea și progresia bolii. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

Urmărirea pacienților cu TSC-LAM fără simptome pulmonare

LAM sporadic este o în general o boală progresivă caracterizată prin deteriorarea funcției pulmonare^{4,21}. La pacienții cu TSC-LAM și boală progresivă, se recomandă urmărirea regulată și teste funcționale pulmonare seriale pentru a detecta și interveni precoce asupra modificărilor tabloului clinic. La pacienții cu TSC-LAM și simptome minime, riscul de LAM sever pare să fie mai mic decât la cei cu LAM sporadic¹⁸.

Recomandări

- 1) Urmărirea regulată de către un specialist în boli respiratorii sau studierea serială a funcției pulmonare pot să nu fie necesare la pacienții cu TSC-LAM cu funcție pulmonară normală la evaluarea inițială și care s-au menținut stabili după o observație de 1 an. Evaluarea respiratorie de control și testele funcționale pulmonare trebuie făcute dacă apar simptome. Grad: opinia experților; Calitate: opinia experților; Beneficiu: mic; Consens: foarte bun.
- 2) Pacienții cu TSC și ceilalți specialiști implicați în îngrijirea lor trebuie informați că pacienții prezentând simptome respiratorii trebuie văzuți de un specialist în boli respiratorii. Această informație s-ar putea găsi într-un document oferit pacienților și medicilor generaliști. Grad: opinia experților/C; Calitate: opinia experților; Beneficiu: mic; Consens: foarte bun.

Management

Sfaturi generale și intervenții

Similar altor boli pulmonare, pacienții cu LAM trebuie încurajați să se mențină la o greutate normală și să nu fumeze. Diagnosticul unei boli orfane și consecințele sale dau adesea pacienților un sentiment de izolare. Grupurile de pacienți pot ajuta în aceste probleme, ca și alte detalii practice.

Sfaturi pentru pacienții cu pneumotorax

LAM se asociază cu un risc crescut de pneumotorax care apare la aproximativ 40% din pacienți la debut și la 66% din pacienți în cursul bolii^{10,55}. Rata estimată a recurenței după primul episod în LAM este de aproximativ 75%²⁹.

Recomandare

- 1) Atât pacienții cu LAM sporadic cât și cei cu TSC-LAM, inclusiv cei asimptomatici sau cu simptome minime, trebuie avertizați asupra riscului de pneumotorax și instruiți să caute îngrijire medicală de urgență dacă apar simptome de pneumotorax. Grad: A; Calitate: acceptabilă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.

Sfaturi pentru paciente și managementul unei sarcini

Se poate ca sarcina în cursul LAM să se asocieze cu un risc crescut de pneumotorax și chilorax^{10,56-60}. Se suspectează că sarcina ar putea accelera declinul funcției pulmonare⁶¹. Se pare că pacientele cu funcție pulmonară inițială scăzută nu pot suporta un pneumotorax sau o colecție chiloasă în timpul sarcinii. În timpul sarcinii riscul de sângerare din angiolipome poate fi crescut⁶²⁻⁶⁵.

Recomandări

- 1) Este decizia pacientei dacă să devină gravidă sau nu. Totuși, toate pacientele, inclusiv cele cu simptome reduse sau absente, trebuie informate că există un risc mai mare de pneumotorax și colecții chiloase în cursul sarcinii. Cele cu pneumotorax recurent sau colecții în afara sarcinii și cele cu funcție pulmonară inițială scăzută au un risc mai mare în timpul sarcinii. Grad: opinia experților/B; Calitate: opinia experților; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.
- 2) Femeile cu LAM însărcinate trebuie să primească informații, ideal înainte de sarcină sau cât de curând după concepție, pentru a fi avertizate de riscul pneumotoraxului, colecțiilor sau angiomiolipomul hemoragic. Grad: opinia experților/B; Calitate: opinia experților; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.
- 3) Pacientele cu scleroză tuberoasă trebuie să primească consiliere genetică înainte de concepție. Grad: A; Calitate: bună; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.
- 4) Pacientele trebuie monitorizate în timpul sarcinii atât de un pneumolog cât și de un obstetrician informați despre LAM. Grad: opinia experților/B; Calitate: opinia experților; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

- 5) Ar putea fi potrivit să se descurajeze pacientele cu boală severă să devină gravide, acest sfat fiind acordat individual. Grad: opinia experților/B; Calitate: opinia experților; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

Evitarea estrogenilor, inclusiv pastilele contraceptive și substituția hormonală

Estrogenii exogeni pot stimula progresia LAM pulmonar cel puțin în unele cazuri⁶⁶⁻⁶⁹.

Recomandare

- 1) Femeile cu LAM trebuie să evite tratamentele ce conțin estrogen, inclusiv pastilele contraceptive orale combinate și terapia de substituție hormonală. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

Informații pentru pacienți despre transportul aerian

Raportarea cazurilor de pneumotorax în timpul zborului a dus la sfătuirea femeilor cu LAM să nu călătorească prin aer⁷⁰. Pacientele cu formă sporadică și TSC-LAM cu funcție pulmonară bine păstrată nu au nevoie de precauții speciale sau să evite zborul. La cele cu boală avansată trebuie evaluată necesitatea oxigenului în timpul zborului pentru a preveni hipoxemia. E mai puțin probabil ca acestea să suporte un pneumotorax.

Recomandări

- 1) Pacienții cu LAM sporadic sau TSC-LAM cu simptome minime nu trebuie descurajați să călătorească prin aer. Ei trebuie avertizați să nu zboare dacă nu au fost evaluate simptome respiratorii nou apărute. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.
- 2) La pacienții cu boală avansată trebuie evaluată necesitatea oxigenului în timpul zborului și nu trebuie să călătorească dacă nu au fost evaluate simptome respiratorii nou apărute. Cei pentru care un pneumotorax netratat ar putea avea consecințe serioase ar trebui să caute alternative la călătoria aeriană. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.
- 3) Pacienții cu un pneumotorax netratat cunoscut sau un pneumotorax tratat în lunile precedente nu trebuie să călătorească prin aer. Grad: B; Calitate: joasă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.

Reabilitarea pulmonară

Deși nu s-au făcut studii specifice pentru a examina impactul reabilitării pulmonare în LAM, dovezile care susțină ideea beneficiului pot fi extrapolate de la alte boli, inclusiv bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC)⁷¹.

Recomandare

- 1) Reabilitarea pulmonară poate fi propusă pacienților cu LAM care sunt limitați de dispnee. Grad: opinia experților/B; Calitate: opinia experților; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

Vaccinarea antigripală și antipneumococică

Deși efectul vaccinării profilactice la pacienții cu LAM nu a fost testat, prin analogie cu BPOC ar putea fi propusă pacienților cu LAM și funcție pulmonară alterată⁷².

Recomandare

- 1) Vaccinarea antigripală și antipneumococică trebuie propusă pacienților cu LAM. Grad: opinia experților/B; Calitate: opinia experților; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

Evaluarea și managementul osteoporozei

LAM se asociază cu densitate minerală osoasă scăzută la o proporție semnificativă de pacienți⁷³. Având în vedere deteriorarea rapidă a densității minerale osoase observată după transplantul pulmonar, se recomandă inițierea precoce a terapiei agresive la paciențele cu LAM cu afectare pulmonară severă și osteopenie la orice zonă osoasă. Se încurajează exercițiile de purtare de greutate și antrenament de forță.

Recomandări

- 1) Paciențele cu LAM, în special după menopauză, trebuie să facă o evaluare periodică a densității minerale osoase. Grad: B; Calitate: joasă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.
- 2) Cele cu osteoporoză trebuie tratate la fel ca alți pacienți cu osteoporoză. Grad: B; Calitate: joasă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.
- 3) Având în vedere deteriorarea rapidă a densității minerale osoase observată după transplantul pulmonar, se recomandă inițierea precoce a terapiei agresive la paciențele cu LAM cu afectare pulmonară severă și osteopenie la orice zonă osoasă. Pe lângă terapia farmacologică, se încurajează exercițiile de purtare de greutate și antrenament de forță, datorită dovezilor în creștere că exercițiul îmbunătățește densitatea osoasă. Grad: B; Calitate: joasă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.

Bronhodilatatoarele inhalatorii

Un sfert din pacienți răspund la bronhodilatatoarele inhalatorii conform criteriilor standard obiective și multe obțin un beneficiu clinic oarecare^{8,36}. Paciențele care răspund la bronhodilatatoare au tendința să aibă obstrucție a fluxului de aer și o mai mare rată de declin a VEMS. Deși inflamația bronhiolară a fost observată la unele paciențe³⁶, eficacitatea corticosteroizilor inhalatori nu a fost stabilită.

Recomandare

Bronhodilatatoarele inhalatorii trebuie testate la paciențele cu obstrucție a fluxului aerian și menținute dacă se observă un răspuns. Grad: B; Calitate: joasă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.

Terapia hormonală: progesteronul

Nu există studii randomizate placebo controlate asupra progesteronului în LAM, în ciuda utilizării sale extensive¹⁸.

Unele serii de cazuri și rapoarte sugerează că poate fi eficace la unele paciențe. Totuși, extragerea concluziilor din prezentările de caz este supusă erorii, datorită tendinței de a raporta mai degrabă rezultatele pozitive decât tratamentele nocive sau ineficiente. Similar, paciențele cu declin mai rapid sunt tratate cu progesteron. Asemenea studii au arătat fie absența unui efect, fie agravarea funcției pulmonare sau a dispneei la paciențele tratate cu progesteron, și într-un caz o reducere a ratei declinului TLCO nesustenută^{4,21}.

Recomandări

- 1) Progesteronul oral sau intramuscular nu trebuie folosit de rutină la paciențele cu LAM. Grad: I; Calitate: joasă; Beneficiu: contradictoriu; Consens: foarte bun.
- 2) La paciențele cu declin rapid al funcției pulmonare sau simptomelor, progesteronul intramuscular poate fi încercat. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: mic; Consens: foarte bun.
- 3) Dacă este folosit, progesteronul poate fi administrat 12 luni cu evaluare clinică și testare funcțională pulmonară la intervale de 3 luni. Dacă funcția pulmonară și simptomele continuă să scadă în același ritm, progesteronul trebuie întrerupt. Grad: opinia experților/C; Calitate: opinia experților; Beneficiu: mic; Consens: foarte bun.

Terapia hormonală: alte intervenții anti-estrogenice

În ciuda unui număr de cazuri raportate descriind utilizarea ooforectomiei⁷⁴⁻⁷⁸, tamoxifenului⁷⁹⁻⁸² și agonistului GnRH⁸³⁻⁸⁵, nu există date confidențiale asupra eficacității nici uneia din strategiile anti-estrogenice în LAM. Un recent studiu deschis care a examinat 11 paciențe tratate cu triptorelin, un agonist al GnHR, a constatat că nici o pacientă nu s-a ameliorat iar medicamentul s-a asociat cu o reducere a densității minerale osoase⁸⁶.

Recomandare

Tratamentele hormonale altele decât progesteronul nu trebuie folosite la paciențele cu LAM. Grad: I; Calitate: joasă; Beneficiu: contradictoriu; Consens: foarte bun.

Inhibitorii mTOR

Mutațiile moștenite ale genelor TSC-1 sau TSC-2 determină TSC, în timp ce mutațiile dobândite (somatice) ale oricăreia se asociază cu LAM sporadic. În consecință, în LAM este activată calea mTOR^{12,13}. Două studii clinice deschise prospective sugerează că sirolimus, un inhibitor al mTOR, reduce volumul angiomiolipoamelor^{14,15}. Totuși, efectul asupra sângerării din angiomiolipoame nu a fost evaluat. Mai mult, raportul risc/beneficiu al tratamentului nu a fost comparat cu cel al altor tratamente stabilite ale angiomiolipomului (embolizare prin cateter și chirurgie conservatoare). Efectul inhibitorilor mTOR asupra funcției pulmonare nu este clar și folosirea lor se poate asocia cu efecte adverse. Inhibitorii mTOR pot fi o opțiune terapeutică viitoare la paciențele cu LAM, fiind necesare studii suplimentare.

Recomandări

- 1) Sirolimus nu trebuie prescris de rutină în afara studiilor clinice pentru LAM pulmonar. Pacientele cu LAM trebuie încurajate să participe la studii clinice de câte ori este posibil. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: mic; Consens: foarte bun.
- 2) Inhibitorii de mTOR nu trebuie folosiți ca terapie de primă linie în angiomiolipomului renal. Sirolimus poate fi luat în considerare individual la pacienți cu angiomiolipom simptomatic sau formațiuni legate de LAM care nu se rezolvă prin embolizare sau chirurgie conservatoare, în centrele cu experiență. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: mic; Consens: foarte bun.
- 3) În contextul actual de incertitudine științifică dar posibil beneficiu terapeutic, sirolimus poate fi luat în considerare la cazuri individuale la pacienții cu declin rapid al funcției pulmonare sau simptome, după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu într-un centru cu experiență. Când se folosește sirolimus, efectul terapiei trebuie monitorizat cu atenție privind toleranța și efectul asupra funcției pulmonare, la 3 luni interval. Sirolimus trebuie întrerupt când pacienții sunt trecuți pe lista de transplant pulmonar. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: mic; Consens: foarte bun.

Complicații și comorbidități**Managementul pneumotoraxului**

Pneumotoraxul apare la majoritatea pacienților, determină internări semnificative și este frecvent recurent. Tratamentele conservatoare se asociază cu rate mai mari de recurență decât pleurodeza prin tub de dren sau intervenții chirurgicale adecvate^{10,55}. Transplantul pulmonar la pacienții cu intervenții chirurgicale pe torace anterioare sau proceduri pleurale poate fi asociat cu dificultățile tehnice și risc crescut sau sângerare perioperatorie^{38,55,87,88}.

Recomandări

- 1) Ideal, pneumotoraxul în LAM trebuie îngrijit împreună de pneumolog și chirurgul toracic. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.
- 2) Pleurodeza chimică poate fi realizată la primul pneumotorax. Pacienții care nu răspund la terapia inițială, inclusiv pleurodeza, trebuie supuși unei proceduri chirurgicale adecvate, corespunzător stării clinice și experienței locale. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.
- 3) Pacienții cu al doilea pneumotorax trebuie să fie supuși unei intervenții chirurgicale potrivite stării lor clinice și experienței locale. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.
- 4) Când se ia în considerare transplantul, pacienții cu istoric de pleurodeză sau pleurectomie trebuie îndrumați către centre de transplant cu experiență în LAM, pentru a anticipa posibilele complicații pleurale. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

- 5) Istoricul de pleurodeză sau pleurectomie nu trebuie considerat o contraindicație pentru transplantul pulmonar la pacienții cu LAM. Totuși, pacienții trebuie informați despre riscul crescut de sângerare pleurală perioperatorie. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

Managementul chilotoraxului

În LAM, chilotoraxul poate fi aproape asimptomatic sau poate determina dispnee marcată. Intervențiile folosite^{11,37,81,89-94} pentru managementul chilotoraxului în LAM trebuie să fie adaptate amplitudinii și impactului clinic al colecției, comorbidităților și experienței locale⁹¹. Dieta fără grăsimi (cu sau fără suplimentare orală a trigliceridelor cu lanț mediu) sau nutriția totală parenterală fără grăsimi au fost folosite ocazional pentru a minimaliza formarea limfei⁹⁵. Pentru colecții mici, observația și toracocenteza pot fi suficiente.

Recomandări

- 1) Pacienții cu chilotorax pot fi puși pe o dietă fără grăsimi, cu suplimentarea trigliceridelor cu lanț mediu. Grad: opinia experților/C; Calitate: opinia experților; Beneficiu: mic; Consens: foarte bun.
- 2) Pentru tratamentul colecțiilor pleurale chiloase simptomatice, decizia de a interveni și tehnica folosită trebuie făcute individual, pe baza evaluării clinice a cantității de limfă acumulată, recurența chilotoraxului, starea respiratorie a pacientului și posibilitatea unui viitor transplant pulmonar. Grad: opinia experților/B; Calitate: opinia experților; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

Tratamentul și monitorizarea angiomiolipoamelor

Deși informațiile provin din serii de cazuri, atât embolizarea cât și chirurgia conservatoare de nefroni au fost făcute în siguranță, fără a compromite funcția renală atât în cazuri selecționate^{96,97} cât și în hemoragiile renale acute⁹⁸, inclusiv în timpul sarcinii⁶⁴. Embolizarea se poate face pentru hemoragie activă, este mai puțin invazivă și nu necesită anestezie generală, dar poate fi nevoie să fie repetată. Embolizarea poate fi preferată chirurgiei la pacienții cu angiomiolipom hemoragic, deși nici un studiu clinic nu a comparat cele două strategii. Intervenția folosită depinde de factorii tehnici asociați cu tumora și de experiența locală. În absența hemoragiei, chirurgia conservatoare de nefroni este de preferat dacă se suspectează o leziune malignă. Se poate lua în considerare o intervenție cu biopsie extemporanee intraoperatorie, optând pentru chirurgie conservatoare sau radicală. Trebuie păstrat în minte riscul unui fals diagnostic de carcinom⁹⁹. Deciziile se iau cel mai bine electiv după screening pentru angiomiolipom sau în funcție de simptome și nu în situația unei hemoragii acute. De aceea este importantă detectarea precoce a angiomiolipoamelor.

Recomandări

- 1) Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze de urgență la medic dacă apar simptome de angiomiolipom hemo-

ragic. Grad: B; Calitate: joasă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.

- 2) Embolizarea trebuie să fie tratamentul de primă linie al angiomiolipomului hemoragic. Chirurgia conservatoare de nefroni este de asemenea acceptabilă în funcție de experiența locală. Grad: opinia experților/B; Calitate: opinia experților; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.
- 3) Embolizarea trebuie făcută ca primă linie terapeutică a angiomiolipomului în cazuri selecționate, chirurgia conservatoare de nefroni fiind indicată când o leziune malignă nu poate fi exclusă. Trebuie luate în considerare și elementele tehnice asociate cu aportul sanguin tumoral și experiența locală. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

Când este indicat tratamentul angiomiolipomului la pacienții asimptomatici?

Riscul hemoragic este legat de dimensiunea angiomiolipomului și este apreciabil la tumori cu diametru ≥ 4 cm și anevrisme ≥ 5 mm^{50,100,101}.

Recomandări

- 1) Angiomiolipomul renal asimptomatic < 4 cm nu trebuie tratat, dar trebuie urmărit anual ecografic dacă nu apar simptome. Când măsurătorile ecografice nu sunt confidente datorită factorilor tehnici, trebuie făcut CT sau RM. Grad: B; Calitate: joasă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.
- 2) Angiomiolipoamele renale > 4 cm sau cu anevrisme renale > 5 mm în diametru au risc crescut de sângere și trebuie urmărite ecografic de două ori pe an pentru a evalua creșterea lor. Trebuie luat în considerare tratamentul prin embolizare sau chirurgie conservatoare de nefroni. Grad: opinia experților; Calitate: opinia experților; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.

Transplantul pulmonar pentru LAM

LAM reprezintă indicația a 1,1% din transplantele pulmonare¹⁰². Comparativ cu pacienții transplantați pentru alte indicații, LAM se prezintă favorabil^{38,88,103,104}. Într-un studiu recent, supraviețuirea transplantatilor pentru LAM era de 86% la 1 an, 76% la 3 ani și 65% la 5 ani¹⁰⁴.

Criterii de trimitere pentru transplantul pulmonar

Datorită numărului mic de pacienți tratați și ratelor variabile de declin funcțional pulmonar, recomandările ferme sunt greu de făcut. Într-o observație recentă a pacienților care fac transplant pulmonar pentru LAM, majoritatea aveau obstrucție severă a căilor aeriene și au fost transplantați cu un VEMS mediu de 25% și TL,CO de 27% din prezis¹⁰⁴. Transplantul trebuie luat în calcul când pacienții ajung la clasa funcțională III sau IV New York Heart Association (NYHA) cu afectare severă a funcției pulmonare și a capacității de efort ($VO_{2,max} < 50\%$ din prezis, hipoxemie de repaus). Transplantul la pacienți peste 65 de ani poate fi luat în considerare excepțional.

Recomandări

- 1) Transplantul trebuie luat în considerare când pacienții ajung la clasa funcțională III sau IV NYHA cu hipoxemie de repaus, alterare severă a funcției pulmonare și a capacității de efort ($VO_{2,max} < 50\%$ din prezis). Grad: A; Calitate: acceptabilă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.

Ce tip de transplant este indicat în LAM?

Pentru LAM s-au făcut transplanturi pulmonare atât unilaterale, cât și, mai comun, bilaterale. Deși transplantul bilateral se asociază cu o funcție pulmonară mai bună post-transplant și o reducere a complicațiilor legate de LAM, nu există o diferență de supraviețuire între cele două proceduri^{104,105}.

Recomandare

- 1) Alegerea transplantului unilateral sau bilateral în LAM trebuie să fie determinată de factorii tehnici chirurgicali și de disponibilitatea de organe. Grad: B; Calitate: acceptabilă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

Considerații speciale pentru transplantul pulmonar la pacienții cu TSC

Pacienții cu TSC au fost transplantați cu succes pentru LAM sever^{106,107}. Deși nu s-au identificat probleme specifice TSC, pacienții cu TSC-LAM sunt predispuși la mai multe comorbidități decât cei cu LAM sporadic. Impactul acestor fenomene și tratamentul lor impune o atentă evaluare pre-transplant.

Recomandări

- 1) Pacienții cu TSC în contextul LAM nu trebuie aprioric excluși de la transplant pulmonar. Unii pacienți pot prezenta probleme medicale sau cognitive legate de TSC care exclud transplantul. Grad: B; Calitate: joasă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.
- 2) Pacienții cu TSC-LAM trebuie evaluați atent multidisciplinar în vederea transplantului pulmonar. Grad: B; Calitate: joasă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.

Prezența angiomiolipomului afectează eligibilitatea pentru transplant pulmonar?

Este importantă detectarea preoperatorie a angiomiolipomului renal în LAM, fiind bine cunoscut riscul de hemoragie asociat unui angiomiolipom mare. Angiomiolipoamele renale sunt detectate la 35-38% din pacienți în cursul evaluării pre-transplant^{107,108}. Prezența angiomiolipomului nu crește incidența insuficienței renale post-transplant^{107,108}.

Recomandări

Angiomiolipomul poate să nu fie o contraindicație pentru transplantul pulmonar dar poate afecta eligibilitatea pentru transplant, operația și urmărirea post-operatorie. Grad: B; Calitate: joasă; Beneficiu: substanțial; Consens: foarte bun.

Posibilitatea recurenței LAM la plămânul transplantat trebuie investigată după transplant?

Recurența LAM la plămânul transplantat uni- sau bilateral este rară și în general asimptomatică. LAM recurent a fost identificată *post mortem* sau în biopsii făcute în alte scopuri. LAM recurentă nu pare să afecteze supraviețuirea după transplant^{38,88,104,109-111}.

Recomandări

- 1) Nu trebuie făcută investigație de rutină prin biopsie pulmonară pentru LAM recurentă. Grad: D; Calitate: joasă; Beneficiu: negativ; Consens: foarte bun.

Regimul de imunosupresie post-transplant pentru LAM

Se folosește același regim de imunosupresie ca și pentru alte indicații^{88,103,107,112}. Morbiditatea generată de imunosupresia de lungă durată este similară pentru recipienții LAM și non-LAM⁸⁸.

Recomandări

- 1) Regimul post-transplant la pacienții cu LAM trebuie să fie același ca al altor indicații de transplant. Grad: C; Calitate: joasă; Beneficiu: intermediar; Consens: foarte bun.

Concluzie

Am realizat primul ghid clinic internațional pentru LAM. LAM este o maladie rară multisistemică, ceea ce a impus participarea unei game largi de specialiști din mai multe țări, mai ales Europa și Statele Unite. Absența dovezilor solide pentru această boală rară au necesitat folosirea tehnicilor de consens pentru a emite recomandări ce conțin cea mai bună sinteză a dovezilor și opinia experților. Acest ghid conține prima propunere de criterii de diagnostic în LAM și recomandă investigații și evaluări ale pacienților, screening al grupelor de risc pentru LAM, discuții despre prognostic și management.

Obiectivul general al acestui document este să ajute pacienții prin obținerea unui diagnostic mai precoce și o mai bună îngrijire, inclusiv în țări cu niveluri diferite ale resurselor sanitare. Ghidul va fi revizuit cu regularitate sau în timp real dacă apar progrese majore.

Declarație de interes

Declarația de interes pentru S.R. Johnson și J.F. Cordier se găsesc la www.erj.ersjournals.com/misc/statements.dtl.

Mulțumiri

Afilierile co-președinților sunt: S.R. Johnson: Division of Therapeutics and Molecular Medicine and Respiratory Biomedical Research Unit, University of Nottingham, UK; J.F. Cordier: Reference Center for Rare Pulmonary Diseases, Claude Bernard University, University of Lyon, Lyon, France.

Afilierile Panelului Central sunt: R. Lazor: Reference Center for Rare Pulmonary Diseases, Claude Bernard University,

University of Lyon, Lyon, France and Clinic for Interstitial and Rare Lung Diseases, Dept of Respiratory Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland; V. Cottin: Reference Center for Rare Pulmonary Diseases, Claude Bernard University, University of Lyon, Lyon, France; U. Costabel: Pneumologie/ Allergologie, Ruhrlandklinik, Universitätsklinikum Essen, Germany; S. Harari: Unita di Pneumologia, Ospedale San Giuseppe AFAR, Milan, Italy.

Afilierile Panelului Consultant sunt: M. Reynaud-Gaubert: Division of Pulmonary Medicine and Thoracic Surgery, Sainte Marguerite University Hospital, Marseille, France; A. Boehler: Pulmonary Medicine and Lung Transplant Program, University Hospital, Zurich, Switzerland; M. Brauner: Service de Radiologie, Hôpital Avicenne, Université Paris, Bobigny, France; H. Popper: Institute of Pathology, University of Graz, Graz, Austria; F. Bonetti: Policlinico B. Roma, Università di Verona, Verona, Italy; C. Kingswood: Royal Sussex Country Hospital, Brighton, UK.

Panelul de Revizuire (afilierile se găsesc în suplimentul online; www.erj.ersjournals.com) este: C. Albera, J. Bissler, D. Bouros, P. Corris, S. Donnelly, C. Durand, J. Egan, J.C. Grutters, U. Hodgson, G. Hollis, M. Korzeniewska-Kosela, J. Kus, J. Lacronique, J.W. Lammers, F. McCormack, A.C. Mendes, J. Moss, A. Naalsund, W. Pohl, E. Radzikowska, C. Robalo-Cordeiro, O. Rouviere, J. Ryu, M. Schiavina, A.E. Tattersfield, W. Travis, P. Tukiainen, T. Urban, D. Valeyre, G.M. Verleden.

Mulțumim M-C. Thevenet (Reference Centre for Rare Pulmonary Diseases, Lyon, France) pentru neprețuitul ajutor în toate stadiile de realizare a ghidului.

Această lucrare este dedicată memoriei lui M. Gonsalves, Președinte al France Lymphangioleiomyomatosis (FLAM).

Bibliografie

1. Johnson S. Lymphangioleiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax* 1999; 54: 254-264.
2. 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: 661-668.
3. 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: 321-337.
4. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 628-633.
5. Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 749-752.
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: 96-98.
7. Avila NA, Kelly JA, Chu SC, et al. Lymphangioleiomyomatosis: abdominal CT and US findings. *Radiology* 2000; 216: 147-153.
8. Chu SC, Horiba K, Usuki J, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1999; 115: 1041-1052.

9. Moss J, DeCastro R, Patronas NJ, et al. Meningiomas in lymphangioleiomyomatosis. *JAMA* 2001; 286: 1879–1881.
10. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052–1057.
11. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, et al. Chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2003; 123: 623–627.
12. 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.
13. Kenerson H, Folpe AL, Takayama TK, et al. Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms. *Human Pathology* 2007; 38: 1361–1371.
14. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 140–151.
15. Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE, et al. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 200–203.
16. McCrory DC, Lewis SZ. Methodology and grading for pulmonary hypertension evidence review and guideline development. *Chest* 2004; 126, Suppl. 1, 11S–13S.
17. Baumann MH, Strange C, Heffner JE, et al. Management of spontaneous pneumothorax: An American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. *Chest* 2001; 119: 590–602.
18. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 105–111.
19. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, et al. Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2004; 59: 800–803.
20. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527–533.
21. 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: 1867–1874.
22. Carrington CB, Cugell DW, Gaensler EA, et al. Lymphangioleiomyomatosis. Physiologic-pathologic-radiologic correlations. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 977–995.
23. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangioleiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 479–484.
24. Corrin B, Liebow A, Friedman P. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A review. *Am J Pathol* 1975; 79: 348–382.
25. 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.
26. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, et al. Downregulation of estrogen and progesterone receptors in the abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis following therapy. An immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1002–1009.
27. Glassberg MK, Elliot SJ, Fritz J, et al. Activation of the estrogen receptor contributes to the progression of pulmonary lymphangioleiomyomatosis via MMP-induced cell invasiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1625–1633.
28. Zompatori M, Poletti V, Battista G, et al. Diffuse cystic lung disease in the adult patient. *Radiol Med (Torino)* 2000; 99: 12–21.
29. Steagall WK, Glasgow CG, Hathaway OM, et al. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L800–L808.
30. 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.
31. Lenoir S, Grenier P, Brauner MW, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis: comparison of radiographic and thin-section CT findings. *Radiology* 1990; 175: 329–334.
32. Muller NL, Chiles C, Kullnig P. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: correlation of CT with radiographic and functional findings. *Radiology* 1990; 175: 335–339.
33. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Frazier AA, et al. From the archives of the AFIP: lymphangioleiomyomatosis: radiologicpathologic correlation. *Radiographics* 2005; 25: 803–828.
34. Helenon O, Merran S, Paraf F, et al. Unusual fat-containing tumors of the kidney: a diagnostic dilemma. *Radiographics* 1997; 17: 129–144.
35. Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19: 643–649.
36. Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1072–1076.
37. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, et al. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254–1260.
38. Boehler A, Speich R, Russi EW, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1275–1280.
39. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, et al. Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1427–1431.
40. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117.
41. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 591–594.
42. 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: 669–671.
43. Castro M, Shepherd CW, Gomez MR, et al. Pulmonary tuberous sclerosis. *Chest* 1995; 107: 189–195.
44. Kim NR, Chung MP, Park CK, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis and multiple hepatic angiomyolipomas in a man. *Pathology International* 2003; 53: 231–235.
45. Casper KA, Donnelly LF, Chen B, et al. Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. *Radiology* 2002; 225: 451–456.
46. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, et al. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 1998; 160: 141–145.
47. Weiner DM, Ewalt DH, Roach ES, et al. The tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 548–561.
48. L'Hostis H, Deminiere C, Ferriere JM, et al. Renal angiomyolipoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up study of 46 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1011–1020.
49. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002; 168: 1315–1325.
50. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, et al. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1993; 150: 1782–1786.
51. Kennelly MJ, Grossman HB, Cho KJ. Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1994; 152: 1988–1991.
52. Dickinson M, Ruckle H, Beagler M, et al. Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol* 1998; 49: 281–286.

53. Lazor R, Valeyre D, Lacronique J, et al. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2004; 98: 536–541.
54. Cohen MM, Pollock-BarZiv S, Johnson SR. Emerging clinical picture of lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2005; 60: 875–879.
55. Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, et al. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 2006; 129: 1274–1281.
56. Fujimoto M, Ohara N, Sasaki H, et al. Pregnancy complicated with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32: 199–200.
57. Brunelli A, Catalini G, Fianchini A. Pregnancy exacerbating unsuspected mediastinal lymphangioleiomyomatosis and chylothorax. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 52: 289–290.
58. McLoughlin L, Thomas G, Hasan K. Pregnancy and lymphangioleiomyomatosis: anaesthetic management. *Int J Obstet Anesth* 2003; 12: 40–44.
59. Yockey CC, Riepe RE, Ryan K. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis complicated by pregnancy. *Kans Med* 1986; 87: 277–278: 293.
60. Warren SE, Lee D, Martin V, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis causing bilateral pneumothorax during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 1000; 55: 998–1000.
61. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2009; 103: 766–772.
62. Raft J, Lalot JM, Meistelman C, et al. Renal angiomyolipoma rupture during pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34: 917–919.
63. Storm DW, Mowad JJ. Conservative management of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 490–492.
64. Morales JP, Georganas M, Khan MS, et al. Embolization of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy: case report and review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 265–268.
65. Mascarenhas R, McLaughlin P. Haemorrhage from angiomyolipoma of kidney during pregnancy—a diagnostic dilemma. *Ir Med J* 2001; 94: 83–84.
66. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax* 2002; 57: 1085–1086.
67. Shen A, Iseman MD, Waldron JA, et al. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987; 91: 782–785.
68. Wilson AM, Slack HL, Soosay SA, et al. Lymphangioleiomyomatosis. A series of three case reports illustrating the link with high oestrogen states. *Scott Med J* 2001; 46: 150–152.
69. Oberstein EM, Fleming LE, Gomez-Marín O, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): examining oral contraceptive pills and the onset of disease. *J Women's Health* 2003; 12: 81–85.
70. Pollock-BarZiv S, Cohen MM, Downey GP, et al. Air travel in women with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2007; 62: 176–180.
71. Rehabilitation BTSSoCs-coP. BTS statement on pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2001; 56: 827–834.
72. Managing stable COPD. *Thorax* 2004; 59: Suppl. 1, i39–i130.
73. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, et al. Bone mineral density in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 61–67.
74. Adamson D, Heinrichs WL, Raybin DM, et al. Successful treatment of pulmonary lymphangioleiomyomatosis with oophorectomy and progesterone. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 916–921.
75. Anker N, Francis D, Viskum K. [2 cases of lymphangioleiomyomatosis treated by hormonal manipulation.] *Ugeskr Laeger* 1993; 155: 2354–2356.
76. Banner AS, Carrington CB, Emory WB, et al. Efficacy of oophorectomy in lymphangioleiomyomatosis and benign metastasizing leiomyoma. *N Engl J Med* 1981; 305: 204–209.
77. Itoi K, Kuwabara M, Okubo K, et al. A case of pulmonary lymphangioleiomyomatosis treated with bilateral oophorectomy and methyl-progesterone-acetate. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993; 31: 1146–1150.
78. Kanbe A, Hajiro K, Adachi Y, et al. Lymphangioleiomyomatosis associated with chylous ascites and high serum CA-125 levels: a case report. *Jpn J Med* 1987; 26: 237–242.
79. Brock ET, Votto JJ. Lymphangioleiomyomatosis: treatment with hormonal manipulation. *N Y State J Med* 1986; 86: 533–536.
80. Klein M, Krieger O, Ruckser R, et al. Treatment of lymphangioleiomyomatosis by ovariectomy, interferon alpha 2b and tamoxifen—a case report. *Arch Gynecol Obstet* 1992; 252: 99–102.
81. Svendsen TL, Viskum K, Hansborg N, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a case of progesterone receptor positive lymphangioleiomyomatosis treated with medroxyprogesterone, oophorectomy and tamoxifen. *Br J Dis Chest* 1984; 78: 264–271.
82. Tomasian A, Greenberg MS, Rumerman H. Tamoxifen for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 745–746.
83. de la Fuente J, Paramo C, Roman F, et al. Lymphangioleiomyomatosis: unsuccessful treatment with luteinizing-hormone-releasing hormone analogues. *Eur J Med* 1993; 2: 377–378.
84. Desurmont S, Bauters C, Copin MC, et al. [Treatment of pulmonary lymphangioleiomyomatosis using a GnRH agonist.] *Rev Mal Respir* 1996; 13: 300–304.
85. Rossi GA, Balbi B, Oddera S, et al. Response to treatment with an analog of the luteinizing-hormone-releasing hormone in a patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 174–176.
86. Harari S, Cassandro R, Chiodini J, et al. Effect of a gonadotrophin-releasing hormone analogue on lung function in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2008; 133: 448–454.
87. Dettlerbeck FC, Egan TM, Mill MR. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 139–143.
88. Pechet TT, Meyers BF, Guthrie TJ, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 301–308.
89. Morimoto N, Hirasaki S, Kamei T, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM) developing chylothorax. *Intern Med* 2000; 39: 738–741.
90. Christodoulou M, Ris H-B, Pezzetta E. Video-assisted right supradiaphragmatic thoracic duct ligation for non-traumatic recurrent chylothorax. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 810–814.
91. Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, et al. CT of pleural abnormalities in lymphangioleiomyomatosis and comparison of pleural findings after different types of pleurodesis. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1007–1012.
92. Druelle S, Aubry P, Levi-Valensi P. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a 3-year follow-up of medroxyprogesterone acetate therapy. Apropos of a case. *Rev Pneumol Clin* 1995; 51: 284–287.
93. Zanella A, Toppan P, Nitti D, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a case report in postmenopausal woman treated with pleurodesis and progesterone (medroxyprogesterone acetate). *Tumori* 1996; 82: 96–98.
94. Wo'jcik P, Otto T, Jagiello R, et al. Use of pleuro-peritoneal shunt in the treatment of chronic chylothorax. *Pneumonol Alergol Pol* 1998; 66: 473–479.
95. Calvo E, Amarillas L, Mateos MA, et al. Lymphangioleiomyomatosis, chylous ascites, and diet. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 591–593.
96. Hamlin JA, Smith DC, Taylor FC, et al. Renal angiomyolipomas: long-term follow-up of embolization for acute hemorrhage. *Can Assoc Radiol J* 1997; 48: 191–198.
97. Williams JM, Racadio JM, Johnson ND, et al. Embolization of renal angiomyolipomata in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 95–102.
98. Igarashi A, Masuyama T, Watanabe K, et al. Long-term result of the transcatheter arterial embolization for ruptured renal angiomyolipoma. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2002; 93: 702–706.

99. Bender B, Yunis E. The pathology of tuberous sclerosis. *Pathol Annu* 1982; 17: 339–382.
100. van Baal JG, Smits NJ, Keeman JN, et al. The evolution of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *J Urol* 1994; 152: 35–38.
101. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, et al. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002; 225: 78–82.
102. 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.
103. Pigula FA, Griffith BP, Zenati MA, et al. Lung transplantation for respiratory failure resulting from systemic disease. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1630–1634.
104. Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, et al. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1247–1253.
105. Boehler A. Lung transplantation for cystic lung diseases: lymphangioleiomyomatosis, histiocytosis x, and sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22: 509–516.
106. Benden C, Rea F, Behr J, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1–7.
107. Reynaud-Gaubert M, Mornex JF, Mal H, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the French experience. *Transplantation* 2008; 86: 515–520.
108. Collins J, Muller NL, Kazerooni EA, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: role of imaging in the assessment of complications related to the underlying disease. *Radiology* 1999; 210: 325–332.
109. Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, et al. Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 714–719.
110. Bittmann I, Rolf B, Amann G, et al. Recurrence of lymphangioleiomyomatosis after single lung transplantation: New insights into pathogenesis. *Hum Pathol* 2003; 34: 95–98.
111. Karbowiczek 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: 976–982.
112. Benden C, Boehler A, Faro A. Pediatric lung transplantation: Literature review. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 266–273.