
Lymfangioleiomyomatose (LAM): zeer zeldzame ILD bij vrouwen

Lymfangioleiomyomatose (LAM) is een zeldzame progressieve aandoening, die met name vrouwen in de vruchtbare periode treft. De meerderheid heeft last van kortademigheid en vermoeidheid. Ook kunnen er soms bloedingen in de nieren of de buik optreden. De diagnose wordt meestal gesteld met behulp van een HRCT en bloedonderzoek. In sommige gevallen is er sprake van een erfelijke belasting.

DOOR: DRS. MARIAN QUANJEL

Het woord lymfangioleiomyomatose is samengesteld uit het Grieks en Latijn; lympha verwijst naar lymfevocht, angeion naar vat, leios betekent glad, mus betekent spier, oma betekent tumor van- en ose duidt op ziekte. LAM wordt gekarakteriseerd door een cysteus longbeeld en de proliferatie van immature gladde spiercellen in de betrokken organen waarbij er bijvoorbeeld angio-myolipomen in de nieren (goedaardige tumoren bestaande uit gladde spiercellen, bloedvaten en vet) en lymfangioleiomyomen in de buik kunnen ontstaan. Daarnaast kan er ophoping van lymfevocht (chylus) in de thorax of de buik voorkomen.¹ LAM komt met name voor bij jonge vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Wat veroorzaakt LAM?

Hormonale schommelingen, zoals een zwangerschap en exogene toediening van oestrogenen spelen een duidelijke rol in de pathogenese van LAM. Vooralsnog is het niet geheel opgehelderd hoe dit precies in zijn werk gaat. Dat hormonen een rol spelen wordt ondersteund door de aanwezigheid van oestrogeenreceptoren op LAM-cellen,

het met name voorkomen van de ziekte bij vrouwen, een grote kans op verergering van de ziekte tijdens de zwangerschap en een langzamere longfunctiedaling na de menopauze.¹⁻⁴

LAM kan een op zichzelf staande ziekte zijn, dit wordt ook wel sporadische LAM genoemd. Het kan ook optreden in het kader van het tubereuze sclerose complex (TSC). Het is nog niet volledig bekend hoe LAM ontstaat, maar de hypothese is dat er ergens in het lichaam zogenaamde LAM cellen ontstaan. Gedacht wordt dat de origine van deze cellen mogelijk in de baarmoeder of de nieren ligt. Deze cellen komen erg overeen met gladdespiercellen. Normaal gesproken hebben cellen een rem op de celdeling zodat ze niet ongebreideld door kunnen groeien, maar bij LAM is er sprake van een mutatie in het TSC1 of TSC2 gen in een deel van de LAM cellen wat zorgt voor activering van het mechanistic target of rapamycine (mTOR) pad. Deze activering leidt op zijn beurt weer tot ongeremde celgroei. Als er een cluster aan LAM cellen is gevormd migreren ze naar de lymfebanen. Waarschijnlijk gebeurt dit door middel van de lymfangiocyttaire groei factor vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) die door de LAM-cellen tot expressie wordt gebracht.



Marian JR Quanjel (1981) heeft achtereenvolgens gezondheidswetenschappen en geneeskunde gestudeerd aan de Universiteit van Maastricht. Daarna heeft zij als basisarts in het Diaconessenziekenhuis te Utrecht op de afdeling interne geneeskunde en longziekten gewerkt en in het Wilhelmina kindersziekenhuis op de afdeling kindergeneeskunde. De opleiding tot longarts (van 2009-2015) heeft ze voornamelijk in het UMC Utrecht gevolgd. Ze heeft een voorliefde voor gecompliceerde infecties en interstitiële longziekten (ILD). Sinds 2015 is zij als longarts verbonden aan het ILD Expertisecentrum van het St. Antonius Ziekenhuis, locatie Nieuwegein. Momenteel doet zij tevens onderzoek naar extrinsieke allergische alveolitis (EAA) en vergelijkbare ziektebeelden onder leiding van prof. dr. Jan Grutters. email: m.quanjel@antoniuziekenhuis.nl.

De gedachte is dat VEGF-D verantwoordelijk is voor het metastatische karakter van LAM.^{2,5-7} Sporadische LAM is niet erfelijk en wordt niet doorgegeven aan kinderen. Tubereuze Sclerose (TSC) is daarentegen wel een erfelijke ziekte. Individuen met TSC hebben dezelfde genmutatie in alle of het merendeel hun cellen en hebben daarmee grote kans om LAM te ontwikkelen.^{6,7}

Hoe vaak komt het voor?

LAM treft zeer zelden kinderen. Bij circa 3-5 vrouwen per miljoen volwassen vrouwen is de diagnose LAM gesteld. Slecht bij enkele mannen is de diagnose gesteld, maar dit is vrijwel altijd in het kader van TSC (circa 10% van de mannen met TSC heeft LAM).^{1,2,8,9}

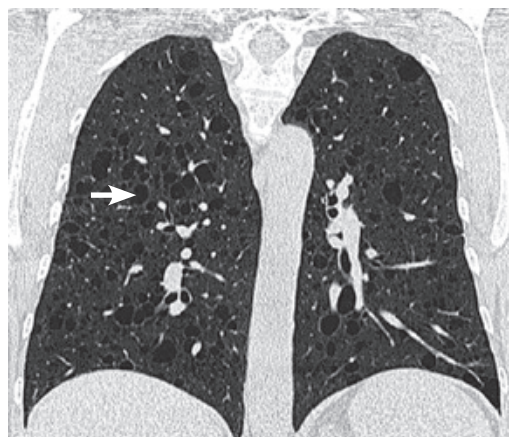
Klachten

De symptomen waarmee patiënten zich presenteren zijn afhankelijk van de lokalisatie van de ziekte. Meestal betreft het toenemende kortademigheid en klachten van

moeheid. Ongeveer een derde van de patiënten presenteert zich met een klaplong en een deel met een bloeding van een angiomyolipoom. De gemiddelde leeftijd waarop mensen symptomen van LAM krijgen, is rond de 35 jaar, maar nu zorgverleners de ziekte beter herkennen, wordt de diagnose soms eerder gesteld.^{10,11}

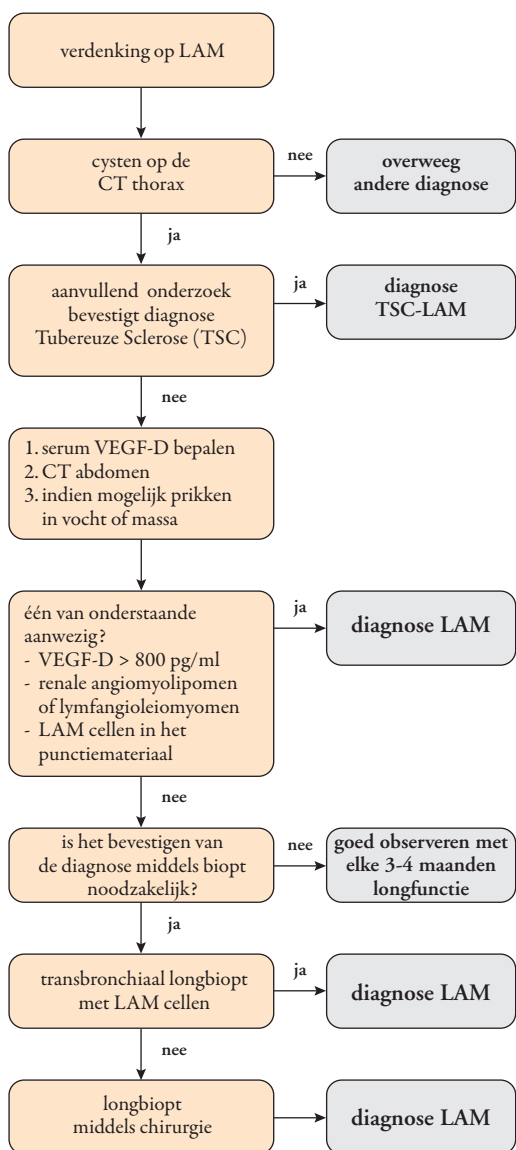
Het stellen van de diagnose

De anamnese is vaak niet specifiek, maar klachten van een klaplong of nierproblemen kunnen de arts op het juiste spoor zetten. Circa 30-60% van de patiënten met LAM heeft een normale longfunctie, 25-66% een obstructie waarvan 30% reversibiliteit vertoont en 60-90% een verminderde zuurstofopnamecapaciteit. De longfoto kan volledig normaal zijn, maar de HRCT scan toont typische dunwandige longcysten (figuur 1) en eventueel ook aanwijzingen voor angiomyolipomen en of chyleus vocht op een CT.



Figuur 1. HRCT links normale HRCT van gezond persoon, rechts van LAM patiënte met multiple dunwandige cysten (pijl).

Daarnaast kan het VEGF-D bepaald worden in het bloed en als deze waarde > 800 pg/ml is, dan kan de diagnose LAM worden gesteld, zie ook figuur 2.^{4,12}



Figuur 2. Stroomschema diagnostiek lymfangioleiomyomatose (LAM).⁴

Behandeling

Allereerst is het belangrijk om te proberen om grip op de ziekte te krijgen; hoe is het beloop dan de klachten, het beloop van de longfunctie? De leeftijd van de patiënte speelt hierbij ook een belangrijke rol aangezien de longfunctie postmenopauzaal minder sterk daalt dan daarvoor. Daarnaast is het goed om kritisch te kijken naar factoren die een negatieve invloed kunnen hebben op het beloop van de ziekte, zoals bijvoorbeeld oestrogeensubstitutie en roken. Sommige mensen zullen gebaat zijn bij inhalatiemedicatie, bij longrevalidatie en bij het gebruik van zuurstof. Indien er sprake is van een recidiverende klaplong kan er al dan niet gekozen worden voor een pleurodese (het “aan elkaar plakken van de longvliezen”). Angiomyolipomen kunnen zo nodig lokaal behandeld worden of door systemische therapie.

Afhankelijk van de ernst van de ziekte kan er gestart worden met medicatie die ingrijp op het mTOR pad zodat de celgroei geremd kan worden. Voorbeelden zijn sirolimus en everolimus. Indien bovenstaande geen verbetering of stabilisatie oplevert dan zou iemand afhankelijk van het beloop en de situatie eventueel in aanmerking kunnen komen voor een longtransplantatie.^{2-4,8}

Informatie website



www.lam-nederland.nl

Informatie video

zie: www.ildcare.nl

Voor de praktijk

Lymfangoieiomatose (LAM) is een zeldzame (long)aandoening die vooral vrouwen in de vruchtbare leeftijd treft. Oestrogenen spelen een rol, hoewel het niet de directe oorzaak van LAM lijkt te zijn, kunnen hogere oestrogeenspiegels de ziekte verergeren. Bij mannen is het extreem zeldzaam. Naar schatting zullen drie tot vijf per 1 miljoen vrouwen LAM ontwikkelen. LAM wordt gekenmerkt door cysten in de longen (met lucht gevulde holten die het longweefsel beschadigen), veranderingen in de lymfevaten en tumoren in de nieren. Het is een progressieve aandoening, wat betekent dat de symptomen over het algemeen gaandeweg toe zullen nemen. LAM ontwikkelt zich bij iedereen verschillend. Sommige vrouwen hebben een milde vorm, zodat zij tientallen jaren stabiel blijven, zich goed voelen en geen enkele behandeling nodig hebben. Echter, bij andere vrouwen zal de longfunctie sneller achteruitgaan in de loop van de tijd, zij kunnen behandeling nodig hebben met zuurstof, medicijnen en/of een longtransplantatie.

Referenties

1. Kalassian KG, et al. Lymphangoieiomatosis: new insights. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1183-86.
2. Meraj R, et al. Lymphangoieiomatosis: new concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 486-97.
3. McCormack MX, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society. Clinical Practice Guidelines: Lymphangoieiomatosis Diagnosis and Management *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 15; 194(6):748-61.
4. Gupta N, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society. Lymphangoieiomatosis diagnosis and management; high resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy and pleural disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(10): 1337-48.
5. Harari S, et al. The changing face of a rare disease: lymphangoieiomatosis. *Eur Respir J* 2015; 46: 1471-85.
6. Carsillo T, et al. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangoieiomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 6085-90.
7. Astrinidis A, et al. Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene TSC2 in patients with pulmonary lymphangoieiomatosis. *J Med Genet* 2000; 37: 55-57.
8. Johnson SR, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangoieiomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14-26.
9. Adriaensen ME, et al. Radiological evidence of lymphangoieiomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Radiol* 2011; 66: 625-28.
10. Hancock E, Osborne J. Lymphangoieiomatosis: a review of the literature. *Respir Med* 2002; 96: 1-6.
11. Lama A, et al. Characteristics of patients with lymphangoieiomatosis and pleural effusion: A systematic review. *Respiration* 2016; 91: 256-64.
12. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangoieiomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052-57.

