

Lymfangioleiomyomatos

- Diagnos: Lymfangioleiomyomatos
- Synonymer: LAM

Innehåll

- [ICD-10](#)
- [Sjukdom/tillstånd](#)
- [Förekomst](#)
- [Orsak](#)
- [Ärftlighet](#)
- [Symtom](#)
- [Diagnostik](#)
- [Behandling/stöd](#)
- [Forskning](#)
- [Resurser på riks- och regionnivå](#)
- [Intresseorganisationer](#)
- [Kurser, erfarenhetsutbyte](#)
- [Ytterligare information](#)
- [Litteratur](#)
- [Författare/granskare/redaktion](#)

Publiceringsdatum: 2016-05-23

Version: 2.1

ICD-10

J98.4

Sjukdom/tillstånd

Lymfangioleiomyomatos (LAM) är en fortskridande lungsjukdom som uppkommer hos kvinnor, i första hand kvinnor i fertil ålder. Sjukdomen karaktäriseras av blåsbildningar i lungorna och förändrade lymfkärl samt angiomyolipom, en sorts godartade tumörer, i buken. Bakgrunden är att det bildas onormala celler som liknar cellerna i glatt muskulatur och kallas LAM-celler. LAM-cellerna ansamlas i lymfkärlen och det uppstår förändringar som benämns lymfangioleiomyom. Angiomyolipomen utgörs av en blandning av LAM-celler, fettceller och ofullständigt utvecklade blodkärl och drabbar framför allt njurarna.

Kunskapen om sjukdomen har ökat snabbt under de senaste åren och lett till nya lovande sätt att behandla symtomen. Den enda botande behandlingen är dock än så länge lungtransplantation, men det finns en risk att sjukdomen återkommer i de transplanterade lungorna.

Den första beskrivningen av lymfangioleiomyomatos gjordes av den franske hjärtläkaren René Lutembacher 1918 hos en kvinna med tuberös skleros. Tuberös skleros är en ärftlig sjukdom som karaktäriseras av tumörliknande förändringar i hjärnan och i flera andra organ (mer information om [tuberös skleros](#) finns i ett separat informationsmaterial i Socialstyrelsens databas om ovanliga diagnoser). Den tyske läkaren E von Stössel beskrev 1937 för första gången en patient med lymfangioleiomyomatos utan koppling till annan sjukdom.

Förekomst

Lymfangioleiomyomatos förekommer hos kvinnor utan påvisad ärftlighet (sporadisk LAM), men minst 40 procent av kvinnorna med sjukdomen har samtidigt tuberös skleros. Sporadisk lymfangioleiomyomatos beräknas finnas hos 3-8 per miljon kvinnor, men den exakta förekomsten i Sverige är inte känd. Troligen finns det fler som har sjukdomen än man känner till, eftersom den ofta är underdiagnostiserad eller symtomen misstolkas som astma eller emfysem.

Orsak

Lymfangioleiomyomatos orsakas av förändringar (mutationer) i någon av generna *TSC1* eller *TSC2*. *TSC1* är lokaliserad till kromosom 9 (9q34) och *TSC2* till kromosom 16 (16p13.3). Dessa gener utgör mallar för tillverkningen av (kodar för) proteinerna hamartin respektive tuberin. Hamartin och tuberin har en hämmande inverkan på det så kallade mTOR-komplexet (mammalian Target Of Rapamycin), som i sin tur bromsar okontrollerad celltillväxt. Om det finns mutationer i båda genkopiorerna av *TSC1* eller *TSC2* förloras effekten av

<http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser>

Lymfangioleiomyomatos

proteinet, vilket leder till att LAM-cellerna växer ohämmat. Vid sporadisk lymfangioleiomyomatos uppkommer den första mutationen sannolikt tidigt under den embryonala utvecklingen (somatisk mutation) och finns då i en del av kroppens celler (mosaicism). När en andra mutation uppkommer i samma cell i den andra genkopian uppstår lymfangioleiomyomatos.

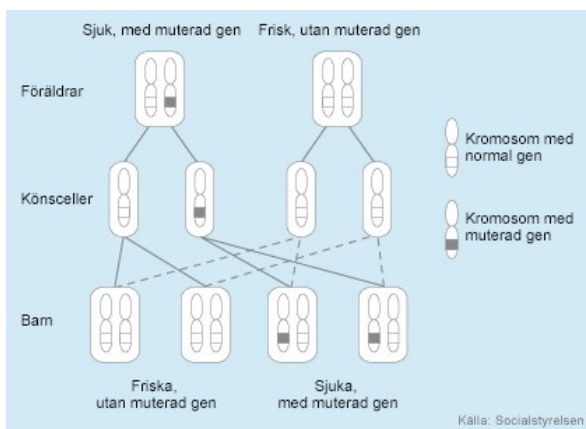
Vid den ärftliga sjukdomen tuberös skleros finns en medfödd mutation i *TSC1* eller *TSC2* i alla kroppens celler. Många kvinnor med tuberös skleros utvecklar lymfangioleiomyomatos men då oftast i kombination med andra symtom.

Ett flertal studier visar att det finns östrogen- och progesteronreceptorer på ytan av LAM-cellerna. Misstankar om att kvinnliga könshormoner har betydelse för sjukdomens utveckling styrks av att det i första hand är fertila kvinnor som får sjukdomen, att symtomen kan öka under graviditet eller vid behandling med läkemedel som innehåller östrogen samt att sjukdomen kan stabiliseras eller utvecklas långsammare efter klimakteriet.

Det har också noterats högre nivåer av matrixmetalloproteinaser MMP-2 och -9 hos kvinnor med lymfangioleiomyomatos. Matrixmetalloproteinaser är proteiner som bryter ned olika proteiner i vävnaderna, men det är oklart vilken betydelse de har för nedbrytningen av lungvävnad.

Ärftlighet

Det finns ingen känd ärftlighet vid sporadisk lymfangioleiomyomatos. Barn till en person med sporadisk lymfangioleiomyomatos har därför en låg sannolikhet att utveckla sjukdomen. Det är dock viktigt att utesluta tuberös skleros, som nedärvs autosomt dominant. Autosomal dominant nedärvning innebär att om en av föräldrarna har sjukdomen, det vill säga har en normal gen och en muterad gen, är sannolikheten för såväl söner som döttrar att få sjukdomen 50 procent. De barn som inte har fått den muterade genen får inte sjukdomen och för den inte heller vidare.



Figur. Autosomal dominant nedärvning

Ungefär 70 procent av dem som har tuberös skleros har en nymutation. Mutationen har då oftast skett i en av föräldrarnas könsceller (ägg eller spermier). Den nyuppkomna mutationen hos barnet blir dock ärftlig och kan föras vidare till nästa generation. Ibland kan det vara svårt att skilja på en nymutation hos barnet och en lindrig form av sjukdomen hos föräldern.

Symtom

Lymfangioleiomyomatos förekommer främst hos kvinnor, i första hand kvinnor i fertil ålder. Diagnosen ställs oftast i 35-årsåldern. Hos cirka 40 procent är sjukdomen associerad med tuberös skleros. De första tecknen är oftast andfäddhet, episoder med luft i lungsäcken (pneumotorax), vätska i lungsäcken (pleuravätska) eller buksmärter till följd av blödningar. Andfäddhet vid lättare ansträngning och hosta, som kan vara blodblandad, är de vanligaste lungsymtomen.

Andfäddhet förekommer hos mer än 70 procent av kvinnor med lymfangioleiomyomatos. Detta beror bland annat på förträngning av små luftvägar som en följd av tillväxten av LAM-celler. Vanligen är det inga problem i vila, men man blir andfädd i samband med ansträngning. Vid långt gången sjukdom med nedsatt lungfunktion utvecklas ibland andningssvikt.

Fler än hälften får lungkollaps (pneumotorax), orsakad av att cystor nära lungan eller på dess yta brister och att luft ansamlas i lungsäcken.

Lymfangioleiomyomatos

Växt av LAM-celler i lymfkärlen kan leda till att det uppstår stopp, vilket i sin tur resulterar i att lymfa läcker ut i lungsäcken (kylotorax) eller i bukhålan (kyloascites). Om LAM-cellerna växer till i blodkärlen kan kärlen bli utspända och brista, vilket kan medföra blodiga upphostningar (hemoptys).

Angiomyolipomen är godartade tumörer som består av blodkärl, muskelceller och fettvävnad och oftast är lokaliserade till njurarna. De förekommer hos cirka 80 procent av alla som samtidigt har tuberös skleros och hos ungefär 40 procent av kvinnor med sporadisk lymfangioleiomyomatos. Tumörerna kan ha mycket skiftande storlek och även variera i storlek under dygnet men är oftast som störst kvällstid. Om de brister kan det leda till akuta njur-/buksmärtor och blod i urinen.

Ibland upptäcks sjukdomen under graviditeten. Nedsättningen av lungfunktionen kan då gå snabbare.

Lymfangioleiomyomatos är en kronisk lungsjukdom som man kan ha i många decennier, men hur sjukdomen utvecklas är mycket individuellt. Med bättre diagnosmöjligheter upptäcks nu fler lindriga fall och över 90 procent lever tio år efter diagnosen. Från att de första symtomen visar sig tills man får diagnos tar det som regel tre-fem år, eftersom sjukdomen ofta förväxlas med vanligare sjukdomar som medför andfåddhet, till exempel astma, emfysem eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Diagnostik

Diagnosen bör misstänkas hos fertila kvinnor med återkommande pneumotorax eller vätska i lungsäcken, i synnerhet om vätskan innehåller lymfa. Om det samtidigt finns vätska i buken ökar misstanken ytterligare.

För att ställa diagnosen lymfangioleiomyomatos är det för det mesta tillräckligt med

- typiska lungförändringar på datortomografi (CT) tillsammans med en sjukdomshistoria med pneumotorax och/eller lymfvätska i lungsäcken (kylotorax) eller i buken (kyloascites)
- nedsatt lungfunktion
- angiomyolipom eller diagnos av tuberös skleros.

En vanlig kroppsundersökning av personer med lymfangioleiomyomatos är oftast normal, men pneumotorax eller pleuravätska kan medföra nedsatt andningsljud. Stora angiomyolipom kan kännas (palperas) vid undersökning av buken. Hos personer med tuberös skleros och lymfangioleiomyomatos kan hudförändringar typiska för tuberös skleros finnas, till exempel pigmentfattiga vita fläckar i asklövförm, små röda knottor i ansiktet (angiofibrom) och/eller bindvävsknutor (fibrom) runt tå- och fingernaglar.

Lungröntgen i tidigt skede av sjukdomen är oftast normal, medan datortomografiundersökning av lungorna visar karaktäristiska tunnväggiga cystor av varierande antal och storlek spridda i lungorna.

Vid test av lungfunktionen brukar tecken till nedsatt förmåga att andas ut (obstruktivitet) registreras. Undersökning av gasutbytet visar minskad diffusionskapacitet för kolmonoxid. Luft eller vätska i lungsäcken leder till nedsatta lungvolymmer.

Angiomyolipom, onormala lymfkärl eller vätska i buken kan påvisas med datortomografi, ultraljud eller magnetkameraundersökning (MR). Kombinationen av angiomyolipom och karaktäristiska cystiska förändringar av lungorna talar för diagnosen. Diagnosen kan också bekräftas med vävnadsprov (biopsi) av lungvävnad eller lymfkärl.

Förhöjda nivåer av VEGF-D (vascular endothelial growth factor D) i blodet tillsammans med typiska förändringar på röntgen ger misstanke om diagnosen, även om ett normalt värde inte utesluter den.

Personer som får diagnosen lymfangioleiomyomatos bör utredas med DNA-analys med tanke på tuberös skleros.

Behandling/stöd

Än så länge är den enda botande behandlingen lungtransplantation, trots att LAM-cellerna ofta kommer tillbaka i den transplanterade lungan. De övriga behandlingarna inriktas därför mot symtomen och de komplikationer sjukdomen medför.

Oftast inträffar pneumotorax första gången innan man har hunnit få en diagnos. Luften i lungsäcken suges ut via nål eller inlagd dränageslang. Vid återkommande pneumotorax, som är vanligt vid lymfangioleiomyomatos, används i stället kemisk eller kirurgisk "klistring" av lungsäckens båda blad till varandra.

Lymfvätska i lungsäcken (kylotorax) eller i buken (kyloascites) som inte ger symtom ska följas upp men behöver inte behandlas. Vid symtom eller återkommande kylotorax bör kostbehandling med lågt fettinnehåll prövas innan det görs försök att få lungbladen att häfta vid varandra. Dietbehandlingen kan bidra till att minska mängden

Lymfangioleiomyomatos

lymfvätska i buken och bröstkorget.

Luftrörsvidgande mediciner kan prövas vid obstruktivitet. Hos en del kan de lindra andfåddheten.

Vid långt gången sjukdom med nedsatt lungfunktion är det många som utvecklar andningssvikt och behöver behandling med syrgas. Det kan också bli aktuellt med lungtransplantation. Överlevnaden efter en lungtransplantation är jämförbar med den vid transplantation på grund av andra sjukdomar.

Senare forskning har visat en positiv effekt av läkemedlet sirolimus (även kallat rapamycin), som hämmar mTOR. Sirolimus har i studier hos personer med lymfangioleiomyomatos visat sig kunna förbättra eller stabilisera lungfunktionen om den varit måttligt nedsatt samt minska symtomen och förbättra livskvaliteten. Den positiva effekten har dock varit övergående, och lungfunktionen har minskat igen vid uppehåll i behandlingen.

Storleken på angiomyolipom i njurarna har minskat vid behandling med sirolimus och everolimus, en annan mTOR-hämmare. Även här har effekten varit övergående, och storleken på angiomyolipomen har åter ökat när medicinen inte längre tas.

Behandling med matrixmetalloproteashämmare, till exempel doxycyklin, har i studier visat varierande resultat av effekten på lungfunktionen.

Kvinnor med sjukdomen rekommenderas att vaccinera sig mot influensa varje år och mot pneumokocker med några års mellanrum.

Östrogenbehandling används vanligen inte. Val av lämpligt preventivmedel görs bäst efter samråd med gynekolog, och det är viktigt att vara medveten om att risken för komplikationer kan öka under en graviditet.

Angiomyolipom som blöder eller är större än fyra centimeter kan behandlas med läkemedel (sirolimus och everolimus) eller genom embolisering (coiling). Det innebär att blodkärlen som går till angiomyolipomet i till exempel njurarna täpps till via en tunn slang. Angiomyolipomtumörerna kan också opereras bort.

Övrigt

Andfåddheten minskar och muskelstyrkan förbättras genom att man tränar kondition och muskler. En fysioterapeut kan ge råd om lämplig träning.

Det är viktigt med medicinskt, socialt och psykologiskt stöd. Behovet av psykologiskt stöd kan vara större i vissa åldrar eller livssituationer, till exempel i perioder av försämrad hälsa.

Kommunen kan erbjuda stöd i olika former för att underlätta vardagslivet för personer med funktionsnedsättningar och deras närstående.

Vid funktionsnedsättning som medför begränsad arbetsförmåga kan man vända sig till Arbetsförmedlingen för vägledning. Försäkringskassan samordnar de insatser som behövs för att man ska kunna söka eller återgå i arbete när en funktionsnedsättning påverkar arbetsförmågan.

Forskning

Den europeiska databasen Orphanet samlar information om forskning som rör ovanliga diagnoser, www.orpha.net, sökord *lymphangioleiomyomatosis*.

Den amerikanska databasen ClinicalTrials.gov samlar information om kliniska studier, <https://clinicaltrials.gov>, sökord *lymphangioleiomyomatosis*.

Resurser på riks- och regionnivå

Kunskap om sjukdomen och resurser för diagnostik finns på regionsjukhusen.

Centrum för sällsynta diagnoser (CSD) finns vid alla universitetssjukhus. Vid centrumen finns expertteam för olika diagnoser och diagnosgrupper. Kontakta i första hand CSD i din region för att få vägledning, hänvisning och information. Länkar till respektive CSD finns under [Kompetenscentrum ovanliga diagnoser](#).

Resurspersoner

Överläkare, med dr Maryam Fathi, lung-/allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, 171 76 Stockholm, tel 08-517 700 00, e-post maryam.fathi@karolinska.se.

Intresseorganisationer

Många intresseorganisationer kan hjälpa till att förmedla kontakt med andra som har samma diagnos och deras

Lymfangioleiomyomatos

närstående. Ibland kan de även ge annan information, som praktiska tips för vardagen, samt förmedla personliga erfarenheter om hur det kan vara att leva med en ovanlig sjukdom. Intresseorganisationerna arbetar också ofta med frågor som kan förbättra villkoren för sina medlemmar, bland annat genom att påverka beslutsfattare inom olika samhällsområden.

Nätverket LAM Academy Norden är ett ideellt samarbetsprojekt mellan personer med lymfangioleiomyomatos och deras anhöriga och lung- och allergikliniken vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, LAM Academy, Box 5967, 102 42 Stockholm, tel 08-665 33 45, e-post info@lamacademy.org, www.lamacademy.org.

LAM Academy ingår även i ett europeiskt nätverk, www.europelamfederation.org, samt i det globala nätverket LAM foundation, www.thelamfoundation.org/patients/lamposium.

TSC Sverige – Tuberös skleros complex, www.tsc-sverige.se.

Riksförbundet Sällsynta diagnoser, Sturegatan 4 A (besöksadress), Box 1386, 172 27 Sundbyberg, tel 08-764 49 99, e-post info@sallsyntadiagnoser.se, www.sallsyntadiagnoser.se, verkar för människor som lever med sällsynta diagnoser och olika funktionsnedsättningar.

RareConnect, ett internationellt forum för personer med olika sällsynta diagnoser, de erbjuder kontakt med andra med lymfangioleiomyomatos, se www.rareconnect.org. RareConnect ägs och drivs av två internationella paraplyorganisationer för sällsynta sjukdomar, European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS) och nordamerikanska National Organization for Rare Disorders (NORD).

För många ovanliga diagnoser finns det grupper i sociala medier där man kan kommunicera med andra som har samma diagnos och med föräldrar/närstående.

Databasen Orphanet samlar information om intresseorganisationer, framför allt i Europa, www.orpha.net, sökord *lymphangioleiomyomatosis*.

Kurser, erfarenhetsutbyte

Nationella funktionen sällsynta diagnoser (NFSO) har ett kalendarium på sin webbplats med aktuella kurser, seminarier och konferenser inom området ovanliga/sällsynta diagnoser, www.nfsd.se.

Ytterligare information

Till varje diagnostext i Socialstyrelsens databas om ovanliga diagnoser finns en kort sammanfattning i folderform. Folderarna kan laddas ner och skrivas ut (se under "Mer hos oss" i högerspalten).

På LAM Academys årliga möten ges information och nyheter om lymfangioleiomyomatos, vilka komplikationer sjukdomen medför, hur den behandlas samt hur det är att leva med den, www.lamacademy.org.

Information finns på the LAM Foundations webbsida, www.thelamfoundation.org, och på National Institutes of health, www.nih.gov, sökord: *lymphangioleiomyomatosis*.

Personliga berättelser om hur det är att leva med en ovanlig sjukdom och mycket annan information finns ofta på intresseorganisationernas webbsidor (se under rubriken Intresseorganisationer). Även Nationella funktionen sällsynta diagnoser (www.nfsd.se) och Ågrenska (www.agrenska.se) har personliga berättelser och filmer på sina webbplatser, tillsammans med annan värdefull information.

Databaser

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)
www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
Sökord: *lymphangioleiomyomatosis*

Orphanet, europeisk databas
www.orpha.net
Sökord: *lymphangioleiomyomatosis*

Litteratur

Fujita A, Ando K, Kobayashi E, Mitani K, Okudera K, Nakashima M et al. Detection of low-prevalence somatic TSC2 mutations in sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis tissues by deep sequencing. *Hum Genet* 2016; 135: 61-68.

Hammes SR, Krymskaya VP. Targeted Approaches toward understanding and treating pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Horm Cancer* 2013; 4: 70-77.

Lymfangioleiomyomatos

Henske EP, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis - a wolf in sheep's clothing. J Clin Invest 2012; 122: 3807-3816.

Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S et al. European Respiratory Society's guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J 2010; 35:14-26.

Lutembacher R. Dysembryomes métatypique des reins. Carcinose submiliaire aigue du poumon avec emphysème généralisé et double pneumothorax. Ann Med 1918; 5: 435-450.

Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Valencia J, Travis WD, Moss J et al. Downregulation of estrogen and progesterone receptors in the abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis following therapy. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1002-1009.

Laurer JR, Ryu J, Beck G, Moss J, Lee JC, Finlay G et al. Lung transplantation in the management of patients with lymphangioleiomyomatosis: baseline data from the NHLBI LAM registry. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 1293-1299.

Mavroudi M, Zarogoulidis P, Katsikogiannis N, Tsakiridis K, Huang H, Sakkas A et al. Lymphangioleiomyomatosis: current and future. J Thorac Dis 2013; 5: 74-79.

McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K et al. Efficacy and safety of Sildenafil in lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 2011; 364: 1595-1606.

McCormack FX, Travis WD, Colby TV, Henske EP, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: calling it what it is: a low-grade, destructive, metastasizing neoplasm. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 1210-1212.

Moss J, Nilo AA, Barnes PM, Litzberger RA, Bechtel J, Brooks PG et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 669-671.

Pimenta SP, Baldi BG, Kairalla RA, Carvalho CR. Doxycycline use in patients with lymphangioleiomyomatosis: biomarkers and pulmonary function response. J Bras Pneumol 2013; 39: 5-15.

Radzikowska E. Lymphangioleiomyomatosis: New treatment perspectives. Lung 2015; 193: 467-475.

Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 105-111.

Taveira-DaSilva AM, Pacheco-Rodriguez G, Moss J. The natural history of lymphangioleiomyomatosis: markers of severity, rate of progression and prognosis. Lymphat Res Biol 2010; 8: 9-19.

Taveira-DaSilva AM, Moss J. Management of lymphangioleiomyomatosis. F1000 Prime Rep 2014; 6: 116.

von Stössel E. Über muskuläre cirrhose der lunge (Muscular cirrhosis of the lung). Beitr Klin Tuberk 1937; 90: 432-442.

Young LR, VanDyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. Chest 2010; 138: 674-681.

Författare/granskare/redaktion

Medicinsk expert som skrivit underlaget är överläkare, med dr Maryam Fathi, Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm.

En särskild expertgrupp för ovanliga diagnoser, knuten till Göteborgs universitet, har granskat och godkänt materialet före publicering.

Berörda intresseorganisationer har getts tillfälle att lämna synpunkter på innehållet i texten.

Informationscentrum för ovanliga diagnoser vid Göteborgs universitet har ansvarat för redigering, produktion och publicering av materialet.

Publiceringsdatum: 2016-05-23

Version: 2.1

För frågor kontakta Informationscentrum för ovanliga diagnoser, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet, Box 422, 405 30 Göteborg, tel 031-786 55 90, e-post ovanligadiagnoser@gu.se.

