1. Lenfanjiyoleiomiyomatozis Tanısı ve Yönetimine Güncel Bakış

Prof. Dr. Özlem ŞENGÖREN DİKİŞ

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla

ÖZET

Lenfanjiyoleiomiyomatozis (LAM); akciğerde yaygın kistik yıkım, şilöz efüzyonlar, renal anjiyomiyolipom (AML) ve abdominal lenfanjiyoleiomiyomlarla seyreden, TSC1/TSC2 gen bozukluğuna bağlı mTOR yolağı aktivasyonuyla karakterize, düşük dereceli metastaz yapabilen nadir bir neoplastik hastalıktır. Hastalık yalnızca üreme çağındaki kadınları etkiler ve sporadik ya da tüberoskleroz kompleksi (TSC) ile birlikte ortaya çıkabilir. Son üç yıldaki araştırmalar ve kongre bildirileri; Avrupa'da güncellenmiş prevalans verilerini, tedavi görmemiş hastalarda bireyselleştirilmiş hastalık seyri tahmin modellerini, sirolimusun gerçek yaşam etkinlik-güvenlik verilerini (MIDAS kayıt sistemi), düşük doz sirolimus deneyimlerini, resveratrol-sirolimus kombinasyonunun etkinlik-güvenlik sonuçlarını ve akciğer nakli döneminde sirolimus kullanımına ilişkin güncel serileri içermektedir. Bu bölümde; LAM'ın güncel tanı algoritması, tedavi yaklaşımları, izlem stratejileri, tartışmalı konular ve gelecek projeksiyonları, uluslararası (ATS/JRS, Brezilya Toraks Derneği) önerileri temel alınarak, Türkiye'den mevcut veriler de değerlendirilerek gözden geçirilmiştir.

1. GİRİŞ VE TANIM

Lenfanjiyoleiomiyomatozis, akciğer parankiminde atipik düz kas benzeri hücrelerin (LAM hücreleri) diffüz proliferasyonu sonucu gelişen, yaygın ince duvarlı kistik değişikliklerle karakterize, nadir görülen, düşük dereceli metastaz yapabilen bir neoplastik hastalıktır. Hastalık; TSC1 (9q34) veya TSC2 (16p13.3) tümör süpresör genlerindeki inaktive edici mutasyonlar sonucu mTOR (mechanistic target of rapamycin) sinyal yolağının kontrolsüz aktivasyonu ile ortaya çıkar. LAM hücreleri; düz kas aktini, vimentin, desmin gibi kas belirteçleri yanında HMB-45 gibi melanositik belirteçler de eksprese etmesi nedeniyle "PEComa" (perivasküler epiteloid hücreli tümör) ailesi içinde sınıflandırılmaktadır (1,2).

Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Japon Solunum Derneği'nin (JRS) ortak resmi klinik uygulama kılavuzu, LAM'ı "düşük dereceli, yıkıcı, metastaz yapabilen bir neoplazm" olarak tanımlamakta ve GRADE metodolojisiyle hazırlanan kanıta dayalı önerileri içermektedir (3). Hastalık sporadik formda ya da TSC'nin bir parçası olarak (TSC-LAM) görülebilir; her iki formda da klinik-radyolojik-patolojik özellikler büyük ölçüde örtüşür, ancak TSC-LAM'da hastalık genellikle daha erken yaşta ve daha hafif seyirlidir.

2. EPİDEMİYOLOJİ

LAM hemen yalnızca kadınları, özellikle üreme çağındaki kadınları etkiler; erkeklerde bildirilen olgular son derece nadirdir ve genellikle TSC ile ilişkilidir. Kuzey Avrupa LAM Prevalans Konsorsiyumu'nun

2024 yılında yayımlanan, dört ülkedeki uzman merkezlerin verilerine dayanan çalışmasında erişkin kadın popülasyonunda LAM prevalansı, milyonda 23,5 (%95 güven aralığı: 20,95–26,04) olarak hesaplanmıştır. Bu değer sporadik ve TSC ile ilişkili LAM olgularını birlikte kapsamaktadır; milyonda 3,4-7,8 ise çalışmanın girişinde aktarılan önceki prevalans tahminidir. Yeni bulgular, LAM yükünün geçmişte olduğundan düşük tahmin edilmiş olabileceğini düşündürmektedir (4).

Brezilya Toraks Derneği'nin 2025 tarihli önerileri, LAM'ın tanı ve yönetiminde klinik değerlendirme, HRCT ve uygun doğrulayıcı testlerin birlikte kullanılmasını ele almaktadır (5). Türkiye'den yayımlanan küçük olgu serileri yerel klinik deneyimi yansıtmakta, ancak toplum temelli ulusal prevalans tahmini sağlamamaktadır; mevcut ulusal veriler IX. bölümde ayrıca değerlendirilmiştir (6). TSC'de patojenik varyantlar kalıtsal veya de novo ortaya çıkabilir. De novo varyant, hastada yeni ortaya çıkan varyantı ifade eder; somatik mozaisizm ile eş anlamlı değildir. TSC1 ve TSC2 varyantlarının klinik etkileri farklılık gösterebilir (7).

3. PATOGENEZ

LAM hücrelerinde TSC1/TSC2 kompleksinin işlev kaybı, Rheb-GTPaz üzerinden mTORC1'in sürekli aktivasyonuna yol açar; bu durum hücresel büyüme ve proliferasyonun artmasına, otofajinin ise baskılanmasına yol açar. mTORC1 aktivasyonu aynı zamanda lenfanjiyogenik faktörlerin, özellikle vasküler endotelyal büyüme faktörü D (VEGF-D)'nin artmış üretimine yol açar; bu biyobelirteç hem patogenezin hem de güncel tanı algoritmasının merkezinde yer alır (bkz. V. Bölüm). Hastalığın hemen yalnızca kadınlarda görülmesi ve gebelik, ekzojen östrojen kullanımı gibi durumlarda kötüleşme göstermesi, östrojen ve progesteron reseptörlerinin LAM hücrelerinde eksprese edilmesiyle ilişkilendirilen hormonal bir bileşenin varlığını düşündürmektedir; bu mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır ve güncel literatürde tartışmalı bir alan olmaya devam etmektedir (bkz. VIII. ve X. Bölüm). Sporadik LAM'ın moleküler temelinde özellikle TSC2 genindeki somatik inaktivasyon gösterilmiştir; TSC olgularındaki gen dağılımı sporadik LAM'a doğrudan uyarlanamaz (1). Tek hücreli transkriptomik analizlerde tanımlanan LAMCORE hücrelerinin uterin hücrelerle benzerliği, olası uterin kökeni destekleyen bir araştırma bulgusudur; bütün LAM olguları için kesinleşmiş bir köken modeli olarak değerlendirilmemelidir (2).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Pulmoner Tutulum

Hastalar ilerleyici efor dispnesi, spontan pnömotoraks ve/veya karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)'da azalma ile başvurabilir. NHLBI kayıt çalışması, klinik ve fonksiyonel tutulumun hastalar arasında belirgin değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur (8). LAM'da reverzibl hava yolu obstrüksiyonu izlenebilir; pozitif bronkodilatör yanıtı, hızlanmış solunum fonksiyon kaybı ile ilişkilendirilmiştir (9). Hastalığın karakteristik radyolojik görünümü, her iki akciğerde yaygın, ince duvarlı, yuvarlak ve düzgün sınırlı çok sayıda kisttir (bkz. V.1). Tekrarlayan pnömotoraks ve hemoptizi klinik tabloya eşlik edebilir. Oksijen tedavisi gereksiniminin ortaya çıkış zamanı, hastalığın klinik seyri ve progresyon hızına göre değişkenlik gösterir; tüm hastalar için geçerli bir süre tanımlanmamıştır (8).

Ekstrapulmoner Tutulum

Renal anjiyomiyolipom (AML), LAM hastalarının önemli bir kısmında, özellikle TSC-LAM'da sık görülür ve büyük boyutlu AML'ler spontan retroperitoneal kanama riski taşır. Abdominal ve pelvik lenfanjiyoleiomiyomlar, şilöz asit ve şilöz plevral efüzyon diğer ekstrapulmoner bulgulardır (8). Aksiller, pelvik veya retroperitoneal lenf nodlarında nadiren insidental LAM saptanabilir. On dokuz olguluk histopatolojik bir seride küçük nodal odaklar pulmoner LAM gelişimiyle ilişkilendirilmemiştir; ancak bu sınırlı veri pulmoner tutulum riskini dışlamaz (10).

5. AYIRICI TANI

Amfizem, LAM ile karışabilecek en sık ayırıcı tanıdır; ileri evre LAM amfizemi taklit edebilirse de LAM'da tipik kistler en az etkilenen bölgelerde dahi normal parankimle ayrılmış olarak izlenir. Sjögren hastalığı ve lenfoplazmasitik proliferatif bozukluklarda, alt zonlarda baskın, peribronkovasküler yerleşimli, daha az sayıda kist, nodüller ve buzlu cam dansitesi eşlik edebilir. Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz (PLCH)'de üst zon baskın, bronş merkezli, kavitasyonlu nodüller ve dallanan/düzensiz kistler izlenir; kostofrenik ve kostomediastinal açılar tipik olarak korunur ve hastalık büyük oranda genç, sigara içen yetişkinlerde görülür. Birt-Hogg-Dubé sendromunda ise otozomal dominant kalıtım, karakteristik deri lezyonları, folikulin (FLCN) gen mutasyonu ve daha az sayıda, karakteristik subplevral yerleşimli kistler ayırt edici özelliklerdir (5).

6. TANI

Radyolojik Tanı: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

2017 ATS/JRS kılavuzuna göre, karakteristik HRCT bulguları ek doğrulayıcı kriterler olmaksızın kesin LAM tanısı için yeterli değildir (11). Histopatolojik doğrulama gereken seçilmiş olgularda, merkez deneyimi, tanısal verim ve komplikasyon riski gözetilerek cerrahi biyopsi öncesinde transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBLB) düşünülebilir. Transbronşiyal kriyobiyopsi ise üstünlüğünü destekleyen karşılaştırmalı kanıtların yetersizliği nedeniyle standart ilk seçenek olarak önerilmemelidir (11). ATS/JRS 2016 ve 2017 kılavuzlarına göre, uyumlu klinik tablo ve tipik HRCT bulgularına şu kriterlerden en az birinin eşlik etmesi kesin LAM tanısını destekler: tüberoskleroz kompleksi (TSC), serum VEGF-D düzeyinin ≥800 pg/mL olması, renal anjiyomiyolipom (AML), kistik lenfanjiyoleiomiyom, şilotoraks veya şilöz asit (3,11). Radyolojik bulgular tek başına kesin tanı için yeterli değildir; yanlış tanı, gereksiz mTOR inhibitörü kullanımına bağlı toksisiteye ve altta yatan hastalığın tedavisinde gecikmeye yol açabilir (Resim 1).

Serum Biyobelirteci: VEGF-D

Serum VEGF-D düzeyinin ≥ 800 pg/mL olması, karakteristik kistik akciğer hastalığı bulgusu olan olgularda LAM tanısı için %100'e yakın bir özgüllüğe sahiptir ve biyopsi ihtiyacını önemli ölçüde azaltır (3,12). Bununla birlikte, VEGF-D düzeyinin 800 pg/mL'nin altında olması LAM'ı dışlamaz; test sonucu HRCT ve diğer doğrulayıcı bulgularla birlikte yorumlanmalıdır (3,12).

Histopatolojik Tanı

Doku tanısı gerektiğinde, LAM hücrelerinde düz kas aktini ve HMB-45 pozitifliğinin gösterilmesi tanı koydurucudur. Smithgall ve ark.'nın 2023 tarihli çalışmasında PRAME'in PEComa ailesi ve morfolojik taklitçilerindeki immünohistokimyasal değeri araştırılmıştır. PRAME farklı tümörlerde de pozitif olabildiğinden bulgular, pulmoner LAM için doğrulanmış bağımsız bir tanı testi veya malignite ayrım ölçütü olarak genellenemez (13).

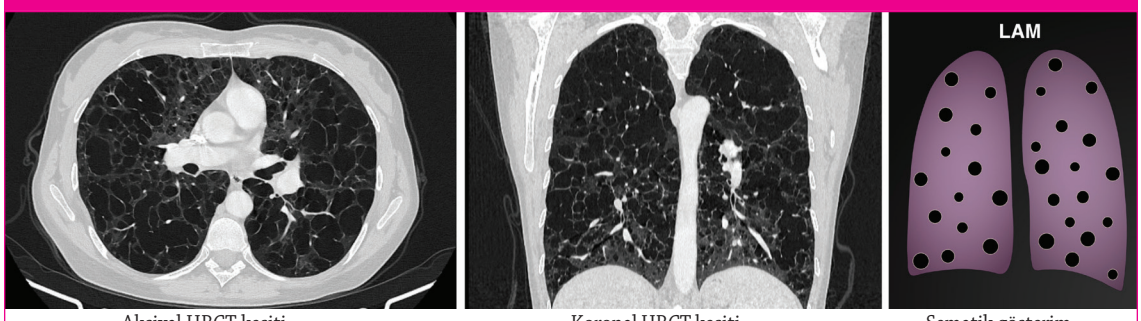
7. GÜNCEL TANI ALGORİTMASI

Şekil 1'deki basamaklı yaklaşım, ATS/JRS'nin 2016 ve 2017 tarihli resmi önerileri (3,11) ile VEGF-D'nin prospektif tanısal çalışması (12) temel alınarak bu bölüm için yeniden düzenlenmiştir. Tipik HRCT'ye eşlik eden doğrulayıcı bulgulardan en az biri yeterlidir; VEGF-D yüksekliği, AML ve uyumlu sitolojinin birlikte bulunması zorunlu değildir. Asemptomatik veya hafif olgularda biyopsi kararı, seri solunum fonksiyon testleriyle izlem eşliğinde bireyselleştirilebilir; mTOR inhibitörü planlanan olgularda kesin tanının doğrulanması önceliklidir.

8. GENETİK DEĞERLENDİRME VE TSC TARAMASI

Klinik olarak TSC düşündüren bulgular (subungual/periungual fibrom, fasiyal anjiofibrom, nöbet veya kognitif bozukluk öyküsü) saptanan olgularda hastanın TSC konusunda deneyimli bir merkeze yönlendirilmesi ve germline TSC1/TSC2 genetik testi önerilmektedir; bu hem aile taraması hem de ekstrapulmoner tutulumun (özellikle renal AML) sistematik değerlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. 16. kromozomdaki TSC2 geni tuberin

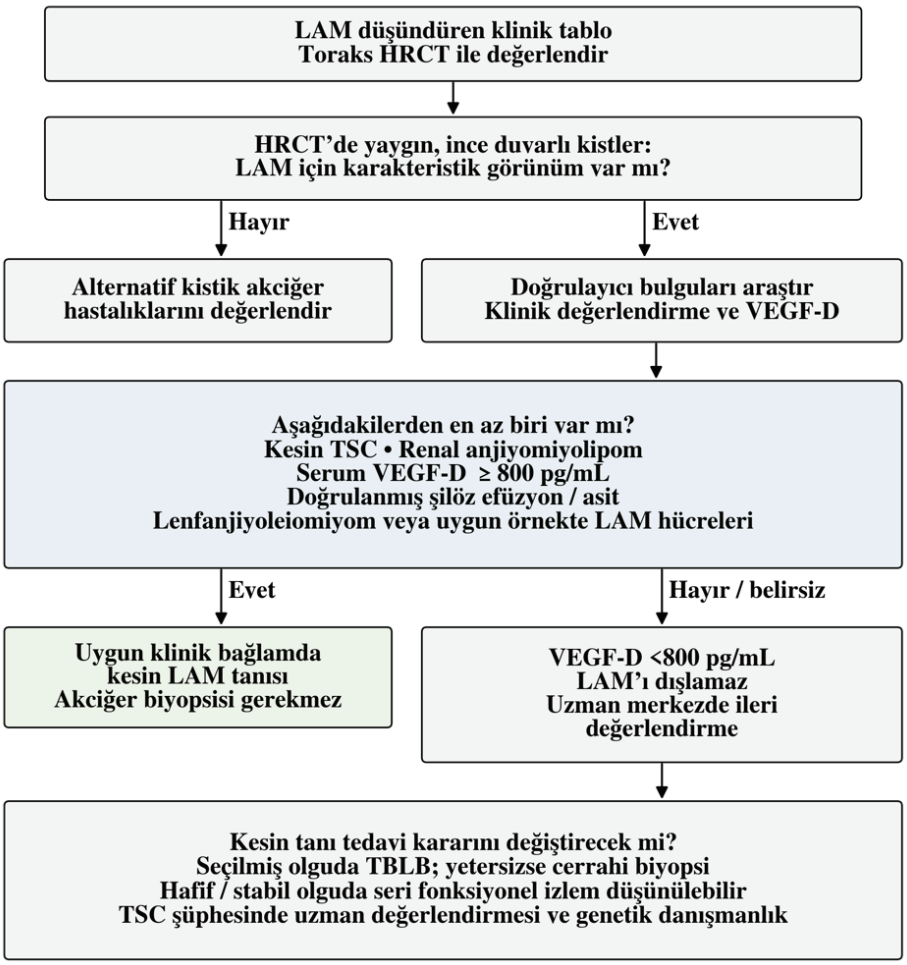
Resim 1. LAM'da karakteristik HRCT bulguları: Olgu görüntüleri ve şematik gösterim. A,B: Her iki akciğerde, boyutları değişken, çok sayıda, yaygın, ince duvarlı kistler izlenmektedir; bu kistlerin bir kısmı birleşerek daha büyük kistik yapılar oluşturmuştur ve akciğer parankiminin büyük bölümünün yerini almıştır. Kaynak: Mostafa Elfeky, Radiopaedia.org, rID: 65119. C: S Hapu tarafından hazırlanan ve Radiopaedia.org'da yayımlanan şematik akciğer illüstrasyonundan (LAM paneli) alınmıştır.



Aksiyal HRCT kesiti. Koronal HRCT kesiti Şematik gösterim.

Kaynak: S Hapu, Radiopaedia.org, https://radiopaedia.org (CC BY-NC-SA). Gerçek bir hasta görüntüsü değildir.

Şekil 1. LAM tanı algoritması.



Birden fazla doğrulayıcı bulgunun birlikte bulunması zorunlu değildir.

Bu bölüm için özgün olarak düzenlenmiştir. Kaynaklar: ATS/JRS önerileri (3,11) ve VEGF-D prospektif tanısal çalışması (12). TBLB: Transbronşiyal akciğer biyopsisi; TSC: Tüberoskleroz kompleksi.

proteinini, 9. kromozomdaki TSC1 geni ise hamartin proteinini kodlar; TSC2 mutasyonları TSC1'e kıyasla daha sık görülür ve genellikle daha şiddetli bir klinik seyirle ilişkilidir (7).

9. TEDAVİ

mTOR İnhibitörleri: Sirolimus

Sirolimus, LAM tedavisinde kanıt düzeyi en yüksek ajan olup MILES çalışmasında (Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus), plasebo koluna kıyasla FEV_1 düşüş hızını anlamlı şekilde yavaşlattığı gösterilmiştir (14). ATS/JRS kılavuzu; anormal veya azalan akciğer fonksiyonu bulunan LAM hastalarında izlem yerine sirolimus önermektedir; anormal fonksiyon FEV_1'in beklenenin %70'inin altında olması olarak tanımlanır. Sorun oluşturan şilöz efüzyonlarda ise invaziv girişimden önce sirolimus değerlendirilmesi koşullu bir öneridir (3). NIH MIDAS (Multicenter Safety and Durability of Sirolimus for LAM) kayıt sisteminin 2026 yılında kongre özeti olarak yayımlanan sonuçlarında, sirolimus kullanımı daha yavaş yıllık FEV_1 kaybıyla ilişkili bulunmuştur: tedavi grubunda -10,95 mL/yıl, tedavisiz grupta -85,31 mL/yıl. Ortalama izlem 2,8 yıl, ortanca sirolimus kullanım süresi 4,9 yıldır. Tedavi alan 196 hastanın 38'inde (%19,4) en az üç aylık te-

davi kesintisi bildirilmiş; daha yüksek FEV_1, DLCO ve VEGF-D değerleri kesintiyle ilişkili bulunmuştur (15). Bu gözlemsel sonuçlar nedensellik kanıtı olarak yorumlanmamalıdır.

Japonya'dan 2025 yılında kongre özeti olarak bildirilen prospektif çalışmada 48 hastaya önce 24 hafta 1 mg/gün, ardından 24 hafta 2 mg/gün sirolimus uygulanmıştır. İki dönem arasında FEV_1 veya DLCO bakımından anlamlı ek artış gösterilemezken, düşük doz döneminde daha az yan etki bildirilmiştir (16). Sıralı tasarım ve kongre özeti düzeyindeki raporlama nedeniyle bu bulgular düşük dozun eşdeğer etkinliğini kesinleştirmez; doz seçimi klinik yanıt, kan düzeyi ve tolerabiliteye göre bireyselleştirilmelidir.

Ekstrapulmoner Hastalığın Tedavisi: Everolimus ve Renal AML Yönetimi

Renal AML'de tedavi kararı yalnızca çapa değil; büyüme, semptom, anevrizma ve kanama riskine göre verilmelidir. Özellikle TSC ile ilişkili, büyüyen ve 3 cm'yi aşan asemptomatik AML'lerde mTOR inhibitörü değerlendirilir (5). EXIST-2 çalışması, TSC veya sporadik LAM ile ilişkili AML'de everolimusun plaseboya kıyasla anlamlı tümör küçülmesi sağladığını göstermiş ve everolimus, cerrahi veya embolizasyona alternatif bir seçenek olarak AML tedavisinde yerini almıştır (17). Akut kanama ile prezente olan büyük AML'lerde selektif anjiyografik embolizasyon halen ilk basamak acil tedavi seçeneğidir.

Yeni ve Deneysel Tedavi Yaklaşımları

Sirolimus ve everolimus sitostatik etkili olup, kalıcı tedavisiz remisyon sağladıkları gösterilmemiştir; bu nedenle son yıllarda kombinasyon ve tamamlayıcı tedavi stratejilerine yönelik araştırmalar yoğunlaşmıştır. Resveratrolün sirolimusa eklenmesinin değerlendirildiği faz 2 doz-artırımlı çalışmada, birincil sonlanım noktası olan VEGF-D düzeyinde ≥ %42 azalma hedefine ulaşılamamış olmakla birlikte, kombinasyon tedavisiyle VEGF-D düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde iyileşme saptanmış, ciddi ek yan etki gözlenmemiştir (18). Sirolimusa hidroksiklorokin eklenmesini inceleyen SAIL faz 1 çalışması, otofaji inhibisyonuna ilişkin erken insan verisi sağlamıştır; küçük örneklemli güvenlilik çalışması, kombinasyonun sirolimus tekli tedavisine üstün olduğunu kanıtlamaz (19). Bu yaklaşımlar rutin tedavi önerisi olarak değil, araştırma aşamasındaki seçenekler olarak değerlendirilmelidir.

Pnömotoraks ve Plevral Hastalık Yönetimi

ATS/JRS'nin plevral hastalık yönetimine ilişkin 2017 tarihli kılavuzu, LAM ile ilişkili ilk pnömotoraks atağında dahi, nüks oranının yüksek olması nedeniyle nüksü beklemeksizin ipsilateral plörodezin hastaya sunulmasını koşullu olarak önermektedir. Önceden plörodez uygulanmış olması tek başına akciğer transplantasyonu için kontrendikasyon oluşturmaz (11).

Akciğer Transplantasyonu

İlerleyici solunum yetmezliği gelişen, medikal tedaviye yanıtsız olgularda akciğer nakli uygun bir seçenektir. Bilimsel Nakil Alıcıları Kayıt Sistemi (SRTR) verilerine dayanan ve 2025 yılı sayısında yayımlanan çalışmada, LAM nedeniyle nakil yapılan hastaların düzeltilmiş mortalite riski diğer tanılarla nakledilen hastalardan daha düşük bulunmuştur. Nakil öncesi sirolimus kullanımı, yalnız nakil sonrası kullanımına kıyasla daha yüksek mortaliteyle ilişkili bulunmuş; gözlemsel tasarım nedeniyle bu ilişkinin nedensellik göstermediği vurgulanmıştır (20). Sirolimus tedavisinin akciğer nakli öncesi ve sonrasındaki yönetimi, hastanın klinik durumu dikkate alınarak transplantasyon ekibi tarafından planlanmalıdır. Önceden plörodez uygulanmış hastalarda artmış plevral kanama riski cerrahi ekip tarafından değerlendirilmelidir (11).

Destekleyici Tedavi, Aşılama ve Genetik Danışmanlık

Destekleyici yaklaşım; sigaradan kaçınma, hipokseminin değerlendirilmesi, uygun hastalarda oksijen tedavisi ve pulmoner rehabilitasyon ile kemik sağlığının izlenmesini kapsar. Aşılar hastanın yaşı, riskleri ve immünosüpresif tedavisi dikkate alınarak güncel programa göre düzenlenmelidir. TSC ile ilişkili olgularda hastaya ve ailesine genetik danışmanlık verilmesi önerilir (5).

10. İZLEM VE PROGNOZ

LAM'ın klinik seyri oldukça heterojendir; bazı hastalar yıllarca stabil kalırken bazılarında hızlı fonksiyonel kayıp gelişir. Tedavi hastalarda bireyselleştirilmiş hastalık seyrinin öngörülmesine yönelik 2023 tarihli bir çalışma, tanı yaşı, menopoz durumu, başlangıç FEV_1 ve DLCO değerleri gibi klinik değişkenlerin birleştirilmesiyle oluşturulan modellerin, popülasyon ortalamalarına dayanan yaklaşımlara kıyasla bireysel FEV_1 seyri tahmininin yapılabildiğini göstermiştir; bu modelin klinik kararları destekleme potansiyeli bulunmakla birlikte farklı hasta gruplarında doğrulanması önemlidir (21). Rutin izlemde üç-altı ayda bir solunum fonksiyon testleri (özellikle FEV_1 ve DLCO),

klinik gereksinime göre bireyselleştirilmiş HRCT ve TSC-LAM olgularında düzenli aralıklarla renal görüntüleme değerlendirilir; her hastaya rutin yıllık HRCT önerisi yapılmamalıdır (5). Prognoz, tek bir ortalama yaşam süresi üzerinden değil, seri fonksiyonel değerlendirme ve komplikasyon yükü üzerinden ele alınmalıdır.

11. GEBELİK, HORMONAL FAKTÖRLER VE ÖZEL DURUMLAR

Gebelik, LAM'da pnömotoraks ve şilöz komplikasyon riskini artırabilen bir dönem olarak kabul edilir; ekzojen östrojen kullanımı ve hormon replasman tedavisi de benzer şekilde klinik kötüleşmeyle ilişkilendirilmiştir. Çin'deki kayıt çalışmasında, LAM tanısından sonra gerçekleşen 34 gebeliğin 10'u canlı doğum, 6'sı spontan düşük ve 18'i indüklenmiş abortusla sonuçlanmış; 10 gebelikte LAM ile ilişkili komplikasyon bildirilmiştir. Bu sonuçlar "gebeliklerin çoğu olumlu sonuçlanır" şeklinde genellenmemeli; seçilim, gebelik sonlandırma kararları ve küçük örneklem dikkate alınmalıdır (22). Sirolimusun gebelikte teratojenik potansiyeli nedeniyle gebelik planlayan veya gebe kalan hastalarda tedavi yönetimi bireyselleştirilmeli ve mutlaka multidisipliner (göğüs hastalıkları-perinatoloji) yaklaşım benimsenmelidir.

12. TÜRKİYE'DEN VERİLER VE ULUSAL DURUM

Türkiye'de LAM'a ilişkin klinik deneyim, küçük olgu serileriyle de belgelenmektedir. Sedef ve Mutlu'nun Çanakkale'den 2026 yılında yayımladıkları seride, iki yıllık dönemde tanı konulan 40-54 yaş aralığındaki beş kadın hasta sunulmuştur. Efor dispnesi ve öksürük ön plandadır; tüm olgularda HRCT'de bilateral ince duvarlı kistler izlenmiş, üç hastada kama rezeksiyonuyla histopatolojik tanı konulmuş ve tüm hastalarda sirolimus başlanmıştır (6). Bununla birlikte, tek merkezli beş olguluk bu seri ulusal prevalansı, VEGF-D ölçümüne ülke çapında erişimi veya ulusal tedavi uygulamalarını temsil etmez. Ülkemizde çok merkezli, standart tanı ölçütlerini kullanan bir LAM kayıt sisteminin geliştirilmesi; tanı gecikmesi, biyopsi gereksinimi ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi açısından öncelikli bir araştırma hedefidir.

13. TARTIŞMALI KONULAR VE BİLGİ BOŞLUKLARI

VEGF-D Eşik Değerinin Genellenebilirliği

VEGF-D için 800 pg/mL eşiği yüksek özgüllük hedefiyle kullanılmaktadır; düşük sonuç hastalığı dışlamaz. Preanalitik koşullar, ölçüm yöntemi ve klinik fenotip sonuçları etkileyebileceğinden farklı merkezlerde standardizasyon önemlidir (3,12). Yang ve ark.'nın 2025 tarihli çalışmasında nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı gibi erişilebilir göstergelerin LAM'daki klinik özelliklerle ilişkisi araştırılmıştır (23). Bu araştırma göstergeleri, doğrulanmış tanı ölçütlerinin yerine geçirilmemelidir.

Düşük Doz Sirolimus Stratejisinin Yeri

Standart 5-15 ng/mL kan düzeyi hedefine kıyasla düşük doz/düşük kan düzeyi stratejisinin etkinlik-güvenlik dengesi, sınırlı sayıda hasta içeren tek merkezli veriler ve kongre bildirileriyle desteklenmektedir; büyük ölçekli, karşılaştırmalı çalışmaların eksikliği önemli bir bilgi boşluğudur (16).

Remisyon İndükleyici Tedavi Eksikliği

Mevcut mTOR inhibitörleri hastalığı baskılayabilir ve bazı bulgularda gerileme sağlayabilir; buna karşın tedavi kesildikten sonra kalıcı hastalıksızlık sağlayan bir yaklaşım gösterilmemiştir. MILES çalışmasında tedavinin kesilmesinden sonra fonksiyonel düşüşün yeniden başlaması, sitostatik etkinin klinik önemini göstermektedir (14). Deneysel kombinasyonların kalıcı remisyon sağlayıp sağlamadığı henüz belirlenmemiştir (18,19).

14. TEDAVİ SÜRESİ VE KESME KARARI

Sirolimus tedavisinin optimal süresi ve stabil hastalarda tedavinin kesilip kesilemeyeceği konusunda kanıt düzeyi sınırlıdır. Kongre özeti olarak yayımlanan MIDAS verileri tedavi kesintisiyle ilişkili faktörleri tanımlamıştır; ancak bu bildiri planlı tedavi sonlandırmasını değerlendiren prospektif bir protokol sunmamaktadır (15).

15. ULUSAL KAYIT SİSTEMİ EKSİKLİĞİ

Türkiye özelinde, toplum temelli epidemiyoloji ve çok merkezli uzun dönem tedavi sonuçları konusunda veri gereksinimi sürmektedir. Küçük yerel serilerden ulusal hasta sayısı veya ülke çapında tanısal erişim sonucu çıkarılamaz (6).

16. GELECEK PROJEKSİYONLARI

Önümüzdeki dönemde; mTOR inhibisyonunu tamamlayıcı hedefe yönelik kombinasyon tedavilerinin (örneğin otofaji inhibisyonu) uygun kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir (18,19). Bireyselleştirilmiş prognoz modellerinin (21) klinik karar destek araçlarına entegrasyonu, tedaviye erken başlama kararının optimize edilmesine katkı sağlayabilir. Gerçek yaşam kayıt sistemlerinin (MIDAS ve benzerleri) uzun dönem verilerinin birikmesiyle, tedavi süresi ve kesme kararına ilişkin daha

güçlü kanıt üretilmesi hedeflenmelidir (15). Ülkemiz açısından, ulusal bir LAM hasta kayıt sisteminin kurulması ve VEGF-D ölçümüne erişimin standartlaştırılması, hem klinik uygulamanın güncel kılavuzlarla uyumlu hale gelmesi hem de uluslararası veri setlerine katkı sağlanması açısından öncelikli hedefler olarak değerlendirilmelidir.

17. SONUÇ

LAM, nadir görülmesine karşın son yıllarda tanı ve tedavi yaklaşımlarında belirgin ilerleme kaydedilen bir hastalıktır. VEGF-D temelli, çoğunlukla biyopsisiz tanı algoritması ve sirolimus temelli tedavi stratejisi, güncel uluslararası kılavuzlarla (ATS/JRS, Brezilya Toraks Derneği) büyük ölçüde standartlaşmıştır. Buna karşın remisyon indükleyici bir tedavinin bulunmaması, tedavi süresine ilişkin belirsizlikler ve ülkemizde kapsamlı ulusal kayıt verilerine duyulan gereksinim hem klinik uygulamada hem de araştırma gündeminde öncelik taşımaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. *Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97: 6085-90.*
2. *Guo M, Yu JJ, Perl AK, et al. Single-cell transcriptomic analysis identifies a unique pulmonary lymphangioleiomyomatosis cell. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202: 1373-87.*
3. *McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med 2016; 194: 748-61.*
4. *Lynn E, Forde SH, Franciosi AN, et al. Updated prevalence of lymphangioleiomyomatosis in Europe. Am J Respir Crit Care Med 2024; 209: 456-9.*
5. *Baldi BG, Feitosa PHR, Rubin AS, et al. Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of lymphangioleiomyomatosis. J Bras Pneumol 2025; 51: e20240378.*
6. *Sedef S, Mutlu P. A case series of Lymphangioleiomyomatosis, a rare cystic lung disease. Respirol Case Rep 2026; 14: e70535.*
7. *Au KS, Williams AT, Roach ES, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. Genet Med 2007; 9: 88-100.*
8. *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: 105-11.*
9. *Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Rabel A, et al. Reversible airflow obstruction in lymphangioleiomyomatosis. Chest 2009; 136: 1596-603.*
10. *Schoolmeester JK, Park KJ. Incidental nodal lymphangioleiomyomatosis is not a harbinger of pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a study of 19 cases with evaluation of diagnostic immunohistochemistry. Am J Surg Pathol 2015; 39: 1404-10.*
11. *Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196: 1337-48.*
12. *Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. Chest 2010; 138: 674-81.*
13. *Smithgall MC, Liu-Jarin X, Chen X, et al. Diagnostic utility of PRAME immunohistochemistry in PEComa family of tumors and morphologic mimics with emphasis on the gynecologic tract. Hum Pathol 2023; 138: 12-7.*
14. *McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 2011; 364: 1595-606.*
15. *Darkwah OA, Gupta N, McMahan S, et al. The National Institutes of Health (NIH) multicenter safety and durability of sirolimus for lymphangioleiomyomatosis (LAM) (MIDAS) registry: real-world safety and efficacy of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(Suppl 1): aamag162.2824. [Kongre özeti].*
16. *Inoue Y, Hirose M, Sekiguchi M, et al. Efficacy and safety of low-dose sirolimus treatment for patients with lymphangioleiomyomatosis. Am J Respir Crit Care Med 2025; 211(Suppl 1): A1125. [Kongre özeti].*
17. *Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013; 381: 817-24.*
18. *Gupta N, Zhang B, Zhou Y, et al. Safety and efficacy of combined resveratrol and sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. Chest 2023; 163: 1144-55.*
19. *El-Chemaly S, Taveira-Dasilva A, Goldberg HJ, et al. Sirolimus and autophagy inhibition in lymphangioleiomyomatosis: results of a phase I clinical trial. Chest 2017; 151: 1302-10.*
20. *Larson EL, Jenkins RT, Ruck JM, et al. Lung transplantation outcomes and peritransplant sirolimus use in lymphangioleiomyomatosis. Ann Thorac Surg Short Rep 2025; 3: 133-7.*
21. *Palipana AK, Gecili E, Song S, et al. Predicting individualized lung disease progression in treatment-naive patients with lymphangioleiomyomatosis. Chest 2023; 163: 1458-70.*
22. *Shen L, Xu W, Gao J, et al. Pregnancy after the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis (LAM). Orphanet J Rare Dis 2021; 16: 133.*
23. *Yang L, Huang L, Luo Y, Ren S. Neutrophil and neutrophil-lymphocyte ratios as predictors of clinical characteristics in patients with lymphangioleiomyomatosis. Front Med (Lausanne) 2025; 12: 1523885.*