

Renal anjiomiyolipomlara güncel yaklaşım

Dr. Esat Korğalı, Dr. Semih Ayan

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Sivas

ÖZET

Anjiomiyolipomlar temel olarak lokal komplikasyonlara yol açabilecek, perivasküler epitelioid hücre tümörleri grubundan benign böbrek tümörleridir. Olguların % 80'i sporadik ve soliterdir. Geri kalan %20'si tuberoskleroz kompleksi ve pulmoner lenfanjiomiyomatozisin bir parçası olarak karşımıza çıkar. Anjiomiyolipomun klinik spektrumu çok geniştir. Rastlantısal olarak saptanan küçük boyutlu bir böbrek kitlesinden hayatı tehdit eden retroperitoneal kanamaya kadar uzanan bir klinik yelpaze oluşturur. Hastaların çoğu insidental olarak tespit edilen vakalardır. Anjiomiyolipomların çoğunluğu benign karakterli olmasına rağmen küçük bir kısmı çok agresif davranış paternine sahip olup lokal invazyon oluşturabilir. Klasik ultrasonografik görüntüsü hiperekojen bir kitle ve akustik gölge şeklindedir. Anjiomiyolipomun klasik tomografi görüntüsü, arasına değişik miktarlarda doku dansitesi serpiştirilmiş, ağırlıklı olarak nonhomojen yağ dokusundan oluşan kitle şeklindedir. Anjiomiyolipom için tanı koydurucu olan yağ varlığı manyetik rezonans görüntüleme ile de gösterilebilir. Temel yaklaşım izlem ya da konservatif tedavi edici girişimleri uygulamaktır. Küçük lezyonlar sadece izlemede tutulabilecek iken, büyük olanlar için, kanamaya veya ağrıya neden olanlar için ya da düşük yağ içeriği ile RCC ayırımı yapılamayan şüpheli kitleler için kesin tanıyı sağlamak amacı ile girişim gerekli olabilir. Anjiomiyolipomların cerrahi tedavisi için nefron koruyucu yaklaşım tercih edilmelidir.

ABSTRACT

Angiomyolipoma (AML) is a benign renal tumor that is member of the perivascular epithelioid cells tumor group. They have a propensity to grow over time and may cause local complications. Although AMLs are classically associated with the tuberous sclerosis complex, approximately 70% to 80% of renal AMLs occur sporadically. They have a very large clinic spectrum between an incidental asymptomatic small renal lesion and life threatening retroperitoneal bleeding. A small proportion of AMLs can present with an aggressive behavioral pattern. Classical ultrasound finding is a hyperechoic lesion with acoustic shadow. The demonstration of fat on computed tomography or magnetic resonance imaging within a solid renal lesion is usually confirmatory of the diagnosis. Whereas small lesions can only be kept under surveillance, large lesions, lesions that cause to pain or bleeding or lesions that can not be differentiated from RCC may require intervention. Given the benign nature of these lesions, renal-preserving treatments are favored.

Anjiomiyolipomlar temel olarak lokal komplikasyonlara yol açabilecek benign böbrek tümörleridir. Değişik miktarlarda kas, yağ ve vasküler dokudan oluşurlar. Patolojik sınıflamada hamartom olarak da tanımlanırlar. Hamartom bir organın yapısında bulunan dokuların anormal miktarlarda birikmesiyle oluşan kitle olarak tanımlanırken aslında böbrek yağ ve kas dokusu içermez. İnsidansı erkeklerde %0,1, kadınlarda %0,2'dir (1). Kadınlarda daha sık görülmesinin hormonal nedenler ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Anjiomiyolipom dokusunda sıklıkla östrojen ve progesteron reseptörleri de bulunur (2,3). Anjiomiyolipomlar böbreğin yanı sıra başta karaciğer olmak üzere başka yerlerde de bulunabilirler. Olguların % 80'i sporadik ve soliterdir. Geri kalan %20'si tuberoskleroz kompleksi (TS) ve pulmoner lenfanjiomiyomatozisin (LAM) bir parçası olarak karşımıza çıkar. Bu hasta gruplarındaki renal lezyonlar bilateral ve multipl olma eğilimindedir (4). Bir otopsi çalışmasında tuberoskleroz kompleksli hastaların %67'sinde anjiomiyolipom saptanmıştır (5).

Anjiomiyolipomun klinik spektrumu çok geniştir. Rastlantısal olarak saptanan küçük boyutlu bir böbrek kitlesinden hayatı tehdit eden retroperitoneal kanamaya (Wunderlich sendromu) kadar uzanan bir klinik yelpaze oluşturur. Hastaların çoğu insidental olarak tespit edilen vakalardır. Dört cm'den büyük kitlelerin %68- 80'inde semptom gelişir, yaklaşık %50-60'ında hemoraji görülür ve hemoraji ile gelen hastaların 3'te 1'i hipovolemik şok gelişir (6,7). Nadiren, palpe edilebilen kitle şeklinde de semptom verebilir. Renal hücreli karsinom (RCC) ile ayırıcı tanısının zorluğu önemli bir problemdir. RCC tanısı ile opere edilen hastaların %5,7'sinin patolojik tanısı anjiomiyolipom olarak saptanmıştır (8). Anjiomiyolipomların çoğunluğu benign karakterli olmasına rağmen küçük bir kısmı çok agresif davranış paternine sahip olup lokal invazyon oluşturabilir. Lokal invazyon yapanların büyük çoğunluğu renal ven ve vena kava inferiora uzanabilir. Lokal lenf nodu tulumu bildiren yayınlar mevcuttur (9). Bu agresif davranışlı tümörlerin %80 kadınlarda olur ve büyük boyutludurlar. Noninvazif anjiomiyolipomlar genellikle asemptomatik iken



Şekil 1. Anjiomyolipomun klasik akustik gölgeli hiperekojen ultrasonografik görüntüsü.



Şekil 2. Farklı atenuasyon alanları ile birlikte yağ içeren renal anjiomyolipomun kontrastsız bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

agresif angiomyolipomların yaklaşık %70'i semptomatiktir (10). Epiteloid anjiomyolipomlar agresif angiomyolipomların alt grubunu oluşturur. Lokal agresif davranışlarının yanı sıra metastatik vakalarda bildirilmiştir (11,12). Büyük tümörlerin 3'te 1'i tanı anında lokal invazyon veya metastaz oluşturmuştur. Bu tümörler atipik epiteloid hücrelerden oluşur, çok az veya hiç yağ içermez. Bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları RCC ile benzer olduğu için tanısız zorluk yaşanır ve bu vakaların çoğu sıklıkla RCC gibi tedavi edilir (13).

Angiomyolipom tanısında radyolojik görüntüleme yöntemlerinin önemi büyüktür. Klasik ultrasonografik görüntüsü hiperekojen bir kitle ve akustik gölge şeklindedir. Angiomyolipom renal lezyonlar arasında en hiperekojen görüntü verendir(3). Akustik gölgelenmenin nedeni angiomyolipomun içerdiği farklı dokuların ultrasonik

ses dalgalarını farklı yansıtma paternleridir (14). Minimal yağ içeren angiomyolipomların tanısı tüm radyolojik yöntemlerde olduğu gibi ultrasonografide de sıkıntılıdır. Bu tip anjiomyolipomlar yağ dokusu içermedikleri için kas dokusu-yağ dokusu interferansı sağlanamaz ve renal parankimle izoekojen görüntü verirler. Ultrasonografik olarak angiomyolipomların görüntüsü sıklıkla RCC ile karışabilir, RCC'lerin %12'si sonografik olarak angiomyolipom tanısı alabilir(14). Bu oran 3 cm'in altındaki kitlelerde %30'u bulabilir (15). Siegel ve ark. retrospektif çalışmalarında anjiomyolipom ile RCC'in ultrasonografik karakteristiklerini karşılaştırmışlar, kitlede hipoekojen sınır ve/veya tümör içinde kist görünümünü daha çok RCC ile uyumlu bulmuşlardır (14). Aynı çalışmada akustik gölgelenme anjiomyolipomların %33'ünde gözlenirken, RCC'lerin hiçbirinde akustik gölgelenme saptanmamıştır. Akustik gölgelenme gösteren hiperekojen kitle sıklıkla anjiomyolipom düşündürmesine karşın, duyarlılığı yüksek olan bir bulgu değildir (16).

Gri skala ultrasonografinin küçük renal kitlelerin tanısındaki düşük duyarlılığı nedeni ile doppler ultrasonografi ile kombine edilerek yapılan çalışmalarda, yalnız gri skala ultrasonografinin anjiomyolipom tanısındaki doğruluğu %21 iken doppler ultrasonografi ile kombine edildiğinde tanısız kesinlik oranının %82,4'e çıktığı görülmüştür. Özellikle psödoanevrizmalar içeren anjiomyolipomların tanısında renkli doppler ultrasonografi avantaj sağlamaktadır (17,18).

Günümüzde küçük renal kitlelerin radyolojik değerlendirmesinde en önemli yer tutan bilgisayarlı tomografide (BT) anjiomyolipom düşündürülen ana bulgu lezyondaki makroskopik yağ görüntüsü olmakla birlikte, RCC, lipom, liposarkom, onkositom, Willms Tümörü ve teratom gibi yağ içeren tümörler ayırıcı tanıda düşünülmelidir (19-21). Anjiomyolipomun klasik tomografi

görüntüsü, arasına değişik miktarlarda doku dansitesi serpiştirilmiş, ağırlıklı olarak non-homojen yağ dokusundan oluşan kitle şeklindedir (22). Anjiomyolipomun içerdiği yağ, cilt altı yağ dokusu ve retroperitoneal yağ dokusu ile benzer görünümündedir. Tipik olarak yağ dokusu -10 HU değerlerindedir ancak -15,-30 HU limitleri yağ dokusu tespitinin özgüllüğünü arttırır (3,23). Bosniak ve ark. kesit kalınlığını inceltmenin yağ dokusu tespitini daha kolaylaştırdığını bildirmişlerdir (24). Bir kaç merkez BT görüntüleri ile anjiomyolipom ve RCC ayrımı üzerine çalışmıştır. Nadiren de olsa RCC kitlelerinde görülen yağ birikiminin lokal doku nekrozuna bağlı, ortasında yağlı doku olan osseoz metaplazi veya sinüs yağı tarafından yutulmuş görünümde olmasıyla karakterize olduğu (21), ve kitlede kalsifikasyon görülmesinin RCC düşündürmesi gerektiği belirtilmiş ise de, yine nadir de olsa kalsifikasyon içeren anjiomyolipom ve kalsifikasyonsuz yağ içeren RCC olguları olduğu bilinmektedir (25,26). Perirenal yağlı dokuya, sinüs yağına, komşu venlere ivazyon ve yağ içermeyen lenf nodu görünümü malignite lehine değerlendirilir (27). Minimal yağ içeren anjiomyolipomların RCC'den ayrımında bifazik helikal BT kullanılabilir. BT histogram analizi de RCC ve minimal yağ içeren angiomyolipom ayrımında kullanılan ayrı bir metoddur (16).

Anjiomyolipom için tanı koydurucu olan yağ varlığı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile de gösterilebilir. Angiomyolipom tanısında kullanılan bir kaç MRG sekansı tanımlanmıştır. Klasik olarak kullanılan yağ baskılı ve yağ baskılı olmayan sekanslar arasındaki fark lezyonun içerdiği yağı ortaya koyar. T1 ağırlıklı görüntülerde yağ dokusu yüksek sinyal yoğunluğu sağlar. Ancak bu durum angiomyolipom için karakteristik değildir. RCC ve hemorajik kistler benzer görüntüyü oluşturabilirler. Bazı MRG artefaktları da anjiomyolipom tanısında kullanılabilir.

“Gri skala ultrasonografinin küçük renal kitlelerin tanısındaki düşük duyarlılığı nedeni ile doppler ultrasonografi ile kombine edilerek yapılan çalışmalarda, yalnız gri skala ultrasonografinin anjiomyolipom tanısındaki doğruluğu %21 iken doppler ultrasonografi ile kombine edildiğinde tanısız kesinlik oranının %82,4'e çıktığı görülmüştür.”

“Ana tedavi endikasyonları; hemoraji ve ağrı gibi semptomları iyileştirmek, büyük tümörlerde kitle etkisini azaltmak, düşük yağ içerikli RCC ayırımı yapılamayan şüpheli kitlelerde kesin tanı ve tedaviyi sağlamak olarak sıralanabilir.”

Bunlardan ikisi kimyasal kayma ve hint mürekkebi artefaktıdır. Bu iki artefakt özelliğinin birlikte kullanıldığı bazı yayınlarda vakaların tamamında angiomyolipom tanısı doğru olarak konulmuştur (28-30). Ayrıca, kontrast allerjisi veya bozulmuş renal fonksiyon sebebiyle BT uygulanamayan hastalarda renal lezyon varlığında primer görüntüleme yöntemi MRG'dir.

Son dönemde kullanım sıklığı artan FDG PET BT'nin angiomyolipom tanısında ki rolü konusunda sınırlı sayıda yayın mevcuttur ve sonuçları çelişkilidir (31). Bir grup, çalışmalarında angiomyolipomun FDG PET incelemesinde metabolik olarak aktif olduğunu ve RCC tanısı alabileceğini belirtmiştir (32). Başka bir grup karaciğer angiomyolipomunu değerlendirdikleri çalışmalarında FDG tutulumunun artmadığını fakat 11C asetat tutulumunun arttığını göstermişler; bunu da kitlenin düz kas içeriğine bağlamışlardır (33).

Yukarıda bahsedilen görüntüleme yöntemlerine göre daha invazif olmasına karşın, özellikle eş zamanlı selektif arteriyel

embolizasyon uygulanmasının planlandığı olgularda anjiografinin de tanısal rolü vardır. Anjiografide uzun kıvrımlı damarlardan oluşan anjiomyolipom normal renal damarlardan kolaylıkla ayrılır. Kitlenin içerdiği psödo-anevrizmaların varlığı da anjiomyolipom lehine bulgudur ve kanamaya yol açabilecekleri endişesi ile verilecek tedavi kararında etkilidirler (34).

Anjiomyolipomlar çoğunlukla insidental olarak ya da retroperitoneal hemoraji gibi şüpheli hastalıklar tetkik edilirken tespit edilir. Ana tedavi endikasyonları; hemoraji ve ağrı gibi semptomları iyileştirmek, büyük tümörlerde kitle etkisini azaltmak, düşük yağ içerikli RCC ayırımı yapılamayan şüpheli kitlelerde kesin tanı ve tedaviyi sağlamak olarak sıralanabilir. Tedavi gerekliliğini ve şeklini belirleyen faktörler, semptom varlığı, lezyonun boyutu, anevrizma varlığı, bir hastalık kompleksinin (TS ve LAM) parçası olup olmama durumu, böbrek rezervi, gebelik planı, hastanın uyumu, mesleği, aktivite durumudur (4). Lezyon boyutu 4 cm'den büyük olan hastaların %82-94'ü semptomatik ve %50-60'ı herhangi bir dönemde kanayabilir. Kanama olasılığının diğer belirteçleri tümörün multifokal olması ve ileri derecede vasküler anomali içermesidir (35). Angiomyolipomların cerrahi tedavisi için nefron koruyucu yaklaşım tercih edilmelidir. Özellikle multipl renal angiomyolipomlu hastalarda uzun dönem sonuçları renal fonksiyonun korunmasına bağlıdır. Angiomyolipomların doğal seyri ile ilgili olarak lezyonun boyutu ve semptom arasındaki ilişkiyi konu eden ilk çalışmalardan birini yayımlayan Oesterling ve ark.'nın oluşturduğu tedavi şemasına göre asemptomatik 4 cm'den küçük angiomyolipomlar yıllık ultrasonografi ile takip

edilebilirler. Dört cm'den küçük semptomatik lezyonlar, semptomları spontan olarak iyileşebileceği için gözlenmelidir. Eğer bu hastalarda semptomlar devam eder ve kötüleşirse anjiografi sonrası embolizasyon veya konservatif cerrahi tedavi uygulanabilir. Dört cm'den büyük asemptomatik hastalar 6 ayda bir BT veya USG ile izlenebilirken, 4 cm'den büyük ve semptomatik olan hastalara anjiografi ve beraberinde selektif arteriyel embolizasyon, enükleasyon veya parsiyel nefrektomi tedavi seçenekleri uygulanabilir (6). Son yıllarda yayımlanmış en geniş angiomyolipom olgu sayısına sahip Mayo Klinik verilerine göre ortanca kitle çapı 3.9 cm olan, böbrek koruyucu cerrahi uygulanmış 58 sporadik angiomyolipom olgusunun yaklaşık 8 yıllık izleminde 2 olguda semptomatik olmayan ancak radyolojik olarak izlenebilen ipsilateral rekürrens olduğu bildirilmiştir (36). Yine aynı seride 7 olguda angiomyolipomla birlikte RCC bulunduğu ve bunların 5'inin cerrahi tedavisinin böbrek koruyucu olarak tamamlanabildiği belirtilmiştir.

Renal angiomyolipom hastalarında total nefrektomi endikasyonları, kitle basısı nedeniyle fonksiyonunu yitirmiş ve hipertansiyona sebep olan böbrek, lokal doku invazyonu olması, renal vende tümör bulunması ve yüksek malignite şüphesi ile sınırlıdır (37,38).

Bu tedavi seçeneklerinin yanısıra özellikle genetik kökenli TS veya LAM gibi hastalık komplekslerine eşlik eden multipl, bilateral angiomyolipomların tedavisinde patogeneze rol aldığı düşünülen mTOR yolunun inhibitörlerinin kullanıldığı, deneysel aşamada olan ilaç tedavileri üzerine çalışılmaktadır (39).

Kaynaklar

1. Fujii Y, Ajima J, Oka K: Benign renal tumors detected among healthy adults by abdominal ultrasonography. Eur Urol 1995;27:124-7.
2. Henske EP, Ao X, Short MP: Frequent progesterone receptor immunoreactivity in tuberous sclerosis-associated renal angiomyolipomas. Mod Pathol 11:665-668, 1998
3. Nelson CP, Sanda MG: Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J Urol 2002;168:1315-25.
4. Bissler and Kingswood: Renal angiomyolipomata Kidney International, Vol. 66 (2004), pp. 924-934
5. Bernstein J, Robbins TO: Renal involvement in tuberous sclerosis. Ann New York Acad Sci 615:36-49, 1991
6. Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM: The management of renal angiomyolipoma. J Urol 1986;135:1121-4.
7. Dickinson M, Ruckle H, Beagler M: Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. Clin Nephrol 1998;49:281-6.
8. Fujii Y, Komai Y, Saito K: Incidence of benign pathologic lesions at partial nephrectomy for presumed RCC renal masses: Japanese dual-center experience with 176 consecutive patients. Urology 2008;72:598-602.
9. Reiff DB, Dow J. Invasive renal angiomyolipomadasonographic and CT features. Clin Radiol 1993;48:283-5.
10. Islam AH, Ehara T, Kato H: Angiomyolipoma of kidney involving the inferior vena cava. Int J Urol 2004;11:897-902.
11. VanderBrink BA, Munver R, Tash JA: Renal angiomyolipoma with contrast-enhancing elements mimicking renal malignancy: radiographic and pathologic evaluation. Urology 2004;63:584-6.
12. Cibas ES, Goss GA, Kulke MH: Malignant epithelioid angiomyolipoma ("sarcoma ex angiomyolipoma") of the kidney: a case report and review of the literature. Am J Surg Pathol 2001;25:121-6.
13. Tsai CC, Wu WJ, Li CC: Epithelioid angiomyolipoma of the kidney mimicking renal cell carcinoma: a clinicopathologic analysis of cases and literature review. Kaohsiung J Med Sci. 2009;25:133-40.

14. Siegel CL, Middleton WD, Teefey SA: Angiomyolipoma and renal cell carcinoma: US differentiation. *Radiology* 1996;198: 789-93.
15. Forman HP, Middleton WD, Melson GL: Hyperechoic renal cell carcinomas: increase in detection at US. *Radiology* 1993; 188: 431-4
16. Halpenny D, Snow A, McNeill G, Torreggiani W.C.:The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. *Clinical Radiology* 65 (2010) 99-108
17. Jinzaki M, Tanimoto A, Narimatsu Y :Angiomyolipoma: imaging findings in lesions with minimal fat. *Radiology* 1997;205: 497-502.
18. Tamai H, Takiguchi Y, Oka M: Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of solid renal tumors. *J Ultrasound Med* 2005;24: 1635-40.
19. Curry NS, Schabel SI, Garvin AJ: Intratumoral fat in a renal oncocytoma mimicking angiomyolipoma. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154:307-8.
20. Williams MA, Schropp KP, Noe HN: Fat containing renal mass in childhood: a case report of teratoid Wilms tumor. *J Urol* 1994;151:1662-3.
21. Davidson AJ, Davis Jr CJ: Fat in renal adenocarcinoma: never say never. *Radiology* 1993;188:316.
22. Sherman JL, Hartman DS, Friedman AC: Angiomyolipoma:computed tomographic-pathologic correlation of 17 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1981;137:1221-6.
23. Lemaitre L, Claudon M, Dubrulle F : Imaging of angiomyolipomas. *Semin Ultrasound CT MR* 1997;18:100-14.
24. Bosniak MA, Megibow AJ, Hulnick DH: CT diagnosis of renal angiomyolipoma: the importance of detecting small amounts of fat. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:497-501.
25. Merran S, Vieillefond A, Peyromaure M: Renal angiomyolipoma with calcification: CT-pathology correlation. *Br J Radiol* 2004;77:782-3.
26. Schuster TG, Ferguson MR, Baker DE: Papillary renal cell carcinoma containing fat without calcification mimicking angiomyolipoma on CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1402-4.
27. He'le'non O, Merran S, Paraf F: Unusual fat-containing tumours of the kidney: a diagnostic dilemma. *RadioGraphics* 1997;17:129-44.
28. Mitchell DG, Crovello M, Matteucci T: Benign adrenocortical masses: diagnosis with chemical shift MR imaging. *Radiology* 1992; 185: 345-51.
29. Hood MN, Ho VB, Smirniotopoulos JG: Chemical shift: the artifact and clinical tool revisited. *RadioGraphics* 1999;19:357-71.
30. Israel GM, Hindman N, Hecht E:The use of opposed-phase chemical shift MRI in the diagnosis of renal angiomyolipomas. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1868-72.
31. Kochhar R, Brown RK, WongCO, Dunnick NR, Frey KA and Manoharan P: Role of FDG PET/CT in imaging of renal lesions *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 54 (2010) 347-357
32. Bachor R, Kotzerke J, Gottfried HW, Brandle E, Reske SN, Hautmann R: Positron emission tomography in diagnosis of renal cell carcinoma. *Urologe A* 1996; 5: 146-50
33. Lhommel R, Annet L, Bol A: PET scan with 11C-acetate for the imaging of liver masses: report of a false positive case. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 629
34. Rimon U, Duvdevani M, Garniek A:Ethanol and polyvinyl alcohol mixture for transcatheter embolization of renal angiomyolipoma. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:762-8.
35. Nelson CP, Sanda MG: Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 168:1315-1325, 2002
36. Boorjian SA, Frank I, Inman B, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, Blute ML. The role of partial nephrectomy for the management of sporadic renal angiomyolipoma. *Urology*. 2007 Dec;70(6):1064-8.
37. Kragel PJ, Toker C: Infiltrating recurrent renal angiomyolipoma with fatal outcome. *J Urol* 133:90-91, 1985
38. Arenson AM,Graham RT, Shaw Angiomyolipoma of the kidney extending into the inferior vena cava: Sonographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 151:1159-1161, 1988
39. Glasgow CG, Steagall WK, Taveira-Dasilva A, Pacheco-Rodriguez G, Cai X, El-Chemaly S, Moses M, Darling T, Moss J. Lymphangioliomyomatosis (LAM): molecular insights lead to targeted therapies. *Respir Med*. 2010;104 Suppl 1:S45-58.