

# Linfangiomiomatosis: Actualización en fisiopatología, diagnóstico y tratamiento

Macarena Lagos Castillo<sup>1,2,\*</sup>, Felipe Reyes Cartes<sup>1,3</sup>.

Lymphangiomyomatosis: Update on Pathophysiology,  
Diagnosis, and Treatment

## RESUMEN

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) incluyen a un grupo de patologías raras y complejas, entre las que destaca la linfangioleiomiomatosis (LAM). Esta patología es considerada una enfermedad neoplásica caracterizada por una proliferación anormal de células musculares lisas en el pulmón, formando quistes y provocando alteraciones respiratorias graves. LAM afecta principalmente a mujeres en edad fértil y puede presentarse de dos formas: esporádica (S-LAM) y asociada a esclerosis tuberosa (TSC-LAM). Aunque su etiopatogenia no está completamente clara, se han estudiado los mecanismos fisiopatológicos genéticos y hormonales implicados. Las alteraciones genéticas en los genes TSC1 y TSC2 conducen a la activación descontrolada de la vía mTOR conduciendo a la transformación de células musculares lisas en células aberrantes denominadas células LAM. La activación de receptores hormonales presentes en las células LAM aumentan la proliferación y migración de celular. La proliferación perialveolar de estas células puede explicar la rotura alveolar y la formación de quistes pulmonares. Existe además remodelación de la matriz extracelular y producción de factores de crecimiento linfangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular-D (VEGF-D) que contribuye a la formación de vasos linfáticos en las lesiones de LAM y a la remodelación quística del pulmón. Los síntomas más frecuentes son la disnea de esfuerzo y neumotórax recurrentes, con otras manifestaciones extrapulmonares como angiomiolipomas renales. El diagnóstico se basa en hallazgos tomográficos característicos y niveles plasmáticos elevados de VEGF-D.

<sup>1</sup>Instituto Nacional del Tórax. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

\*Correspondencia: Macarena Lagos C. / mlagosmed@gmail.com

Financiamiento: Este trabajo no contó con apoyo financiero de ningún tipo. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Conflictos o Interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 11 de noviembre de 2024.  
Aceptado: 23 de diciembre de 2024.

*El tratamiento se centra en mejorar la calidad de vida y detener la progresión de la enfermedad. El sirolimus, un inhibidor de mTOR, es la terapia de primera línea y ha demostrado estabilizar la función pulmonar y reducir síntomas. En casos avanzados, el trasplante pulmonar es una opción viable. La terapia hormonal y algunos procedimientos quirúrgicos no se recomiendan actualmente debido a resultados inconsistentes.*

**Palabras clave:** Enfermedad Pulmonar Quística; Linfangioleiomiomatosis; Quistes Pulmonares.

### ABSTRACT

*Interstitial lung diseases (ILDs) include a group of rare and complex pathologies, among which lymphangioleiomyomatosis (LAM) stands out. LAM is considered a neoplastic disease characterized by abnormal proliferation of smooth muscle cells in the lung, forming cysts and causing severe respiratory alterations. LAM primarily affects women of childbearing age and can present in two forms: sporadic (S-LAM) and associated with tuberous sclerosis complex (TSC-LAM). Although its etiopathogenesis is not fully understood, genetic and hormonal pathophysiological mechanisms have been studied. Genetic alterations in the TSC1 and TSC2 genes lead to uncontrolled activation of the mTOR pathway, resulting in the transformation of smooth muscle cells into abnormal cells known as LAM cells. The activation of hormonal receptors present in LAM cells increases cell proliferation and migration. The perialveolar proliferation of these cells may explain alveolar rupture and cyst formation. There is also matrix remodeling and production of lymphangiogenic growth factors, such as vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D), which contributes to the formation of lymphatic vessels in LAM lesions and cystic remodeling of the lung. The most common symptoms are exertional dyspnea and recurrent pneumothorax, along with other extrapulmonary manifestations such as renal angiomyolipomas. Diagnosis is based on characteristic tomographic findings and elevated plasma levels of VEGF-D. Treatment focuses on improving quality of life and halting disease progression. Sirolimus, an mTOR inhibitor, is the first-line therapy and has shown to stabilize lung function and reduce symptoms. In advanced cases, lung transplantation is a viable option. Hormone therapy and some surgical procedures are currently not recommended due to inconsistent results.*

**Keywords:** Cystic Disease Of Lung; Lymphangioleiomyomatosis; Pulmonary Cysts.

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) son un grupo heterogéneo de patologías que comprometen el intersticio pulmonar<sup>1</sup>. Dentro de este grupo, las enfermedades quísticas, también

clasificadas como enfermedades huérfanas, destacan por su rareza y complejidad en el diagnóstico y tratamiento. Entre las más representativas se encuentran la Neumonía Intersticial Linfocítica

(NIL), la Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) y la Linfangioleiomiomatosis (LAM).

La linfangioleiomiomatosis pulmonar (LAM) es una rara enfermedad neoplásica quística progresiva, causada por el crecimiento anormal de células musculares lisas en la vasculatura pulmonar, los vasos linfáticos y alvéolos, lo que lleva a la formación de múltiples quistes pulmonares. Puede presentar compromiso extrapulmonar, causando angiomiolipomas renales benignos, o tumores de células epitelioides perivasculares y linfáticos con afectación de órganos viscerales<sup>2,3,4</sup>.

Se presenta de forma casi exclusiva en mujeres en edad fértil y su prevalencia se ha estimado en 5 por cada 1.000.000 de mujeres<sup>5</sup>.

### **Etiología**

La LAM tiene 2 formas de presentación: LAM esporádico (S-LAM) o asociado al complejo de esclerosis tuberosa (TSC-LAM), siendo esta última, la forma más frecuente de presentación.

La etiología de LAM no está del todo clara, sin embargo, se han estudiado los mecanismos fisiopatológicos genéticos y hormonales implicados. El complejo esclerosis tuberosa (TSC, por sus siglas en inglés) es una enfermedad genética poco común de herencia autosómica dominante, causada por mutaciones en los genes TSC1 y TSC2 (mutaciones germinales) que actúan como supresores de tumores. TSC1 codifica para hamartina y TSC2 codifica para tuberina y es la implicada en la mayoría de los casos de TSC. Estos genes están vinculados al complejo TBC1D7, que regula la quinasa diáxima de la rapamicina (conocida como mTOR, mammalian target of rapamycin complex 1). La activación descontrolada de la vía mTOR, debida a mutaciones en TSC1 o TSC2, conduce a un crecimiento celular anormal, dando lugar a la proliferación patológica de células musculares lisas y la formación de tumores benignos, como los angiomiolipomas en múltiples órganos<sup>2</sup>. La TSC-LAM, suele presentar otros síntomas de TSC, como tumores benignos (hamartomas) y lesiones cutáneas características<sup>6</sup>.

La LAM afecta aproximadamente al 40% de las pacientes con TSC<sup>7</sup>. En contraste, la forma

S-LAM se caracteriza por mutaciones somáticas en los genes TSC1 y TSC2 y no germinal como TSC-LAM, lo cual fundamenta su expresión fenotípica distintiva: predominio de compromiso pulmonar, ausencia de manifestaciones sistémicas características del TSC y escasa influencia en patrones de herencia familiar<sup>3,8</sup>.

Las células LAM son células musculares lisas anormales que pueden adoptar una morfología fusiforme o epitelioides. Estas células expresan marcadores de músculo liso, como actina de músculo liso (SMA) y desmina, así como antígenos de la línea melanocítica, como HMB-45 y Melan-A<sup>9,10</sup>. Su origen no es claro postulándose como principal fuente el sistema linfático o, en el caso específico de TSC-LAM, una posible derivación de angiomiolipomas renales. Estas células exhiben un comportamiento pseudotumoral caracterizado por proliferación desregulada y capacidad infiltrativa, propiedades que son potenciadas por la estimulación hormonal.

Las células LAM expresan receptores de estrógeno y progesterona, la activación de estos receptores puede aumentar su proliferación y migración. En particular, el estradiol (E2) ha demostrado aumentar la actividad de las metaloproteinasas de matriz (MMP), como la MMP-2, lo que facilita la invasión y destrucción del parénquima pulmonar<sup>11</sup>.

Además, los estrógenos pueden promover la producción de neutrófilos, que a su vez pueden intensificar el crecimiento tumoral y la producción de factores estimulantes de neutrófilos, creando un ciclo de retroalimentación positiva que favorece la progresión de la enfermedad<sup>12</sup>. También se ha observado que los niveles elevados de estrógenos, como los que ocurren durante el embarazo o el uso de medicamentos que contienen estrógenos, pueden exacerbar los síntomas de LAM<sup>13,14</sup>.

Las células LAM se infiltran en todas las estructuras pulmonares, formando nódulos que contienen células fusiformes y epitelioides, estas células producen proteasas que degradan la matriz extracelular, facilitando la formación de quistes pulmonares<sup>15</sup>. Además, hay remodelación de la matriz y producción de factores de crecimiento

linfangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular-D (VEGF-D).

VEGF-D actúa sobre su receptor VEGFR-3, promoviendo la proliferación y migración de las células endoteliales linfáticas, lo que contribuye a la formación de vasos linfáticos en las lesiones de LAM y a la remodelación quística del pulmón<sup>9,16</sup>.

Finalmente, la formación de quistes pulmonares en LAM puede estar relacionada también con la compresión de las vías respiratorias por la proliferación de células LAM, lo que provoca la distensión de los espacios aéreos y la formación de quistes (Figura 1).

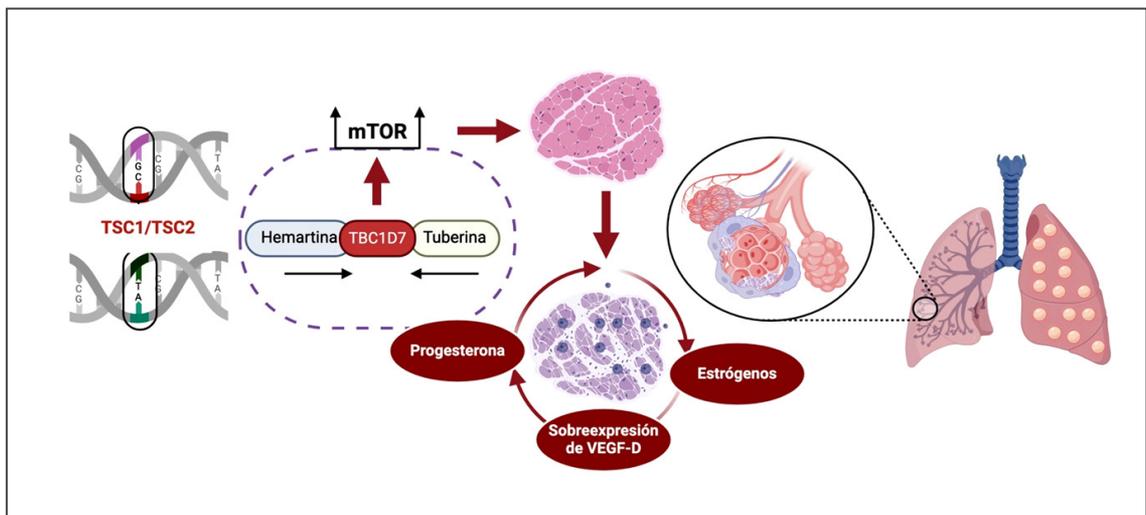
## Diagnóstico

La disnea de esfuerzo es el síntoma más frecuente, afectando aproximadamente al 70% de los pacientes. Alrededor del 50% de los pacientes han experimentado neumotórax espontáneos,

que habitualmente se presentan a repetición. Otras manifestaciones incluyen tos, quilotórax, ascitis quilosa y hemoptisis. En las pruebas de función pulmonar (PFP), es común observar un patrón obstructivo y una disminución de la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO)<sup>2,4</sup>.

Los pacientes con TSC presentan lesiones cutáneas características, como máculas hipopigmentadas, placas en la frente y fibroadenomas faciales, o alteraciones ungueales. Pueden presentar además manifestaciones neurológicas como deterioro cognitivo y convulsiones<sup>3</sup>.

Las manifestaciones extrapulmonares incluyen angiomiolipomas renales y linfangioleiomiomas, que se localizan principalmente en el abdomen, retroperitoneo y pelvis. En S-LAM alrededor de un tercio de los pacientes tiene angiomiolipomas renales, mientras que en el TSC-LAM en un 90%<sup>3,4</sup>. Los linfangioleiomiomas pueden



**Figura 1:** Fisiopatología, transformación, proliferación de las células de LAM. Imagen realizada en Biorender® adaptada de Taveira-DaSilva AM, Moss J. *Epidemiology, Pathogenesis, and Diagnosis of Lymphangioleiomyomatosis. Expert Opin Orphan Drugs.* 2016; 4(4): 369-378. Mutaciones en TSC1/TSC2: TSC1 codifica la proteína hamartina y TSC2 codifica la tuberina, ambas involucradas en la regulación del complejo TBC1D7, que controla la quinasa mTOR. La activación descontrolada resulta en la transformación de células musculares lisas en células aberrantes denominadas células de LAM. La sobreexpresión de factor de crecimiento vascular tipo D (VEGF-D) y el estímulo hormonal (estrógeno y progesterona) favorecen la proliferación, reducción de la apoptosis y migración de las células de LAM. La proliferación perialveolar de estas células puede explicar la rotura alveolar y la formación de quistes pulmonares.

ser asintomáticos o manifestarse con náuseas, distensión abdominal, dolor o edema periférico<sup>17</sup>.

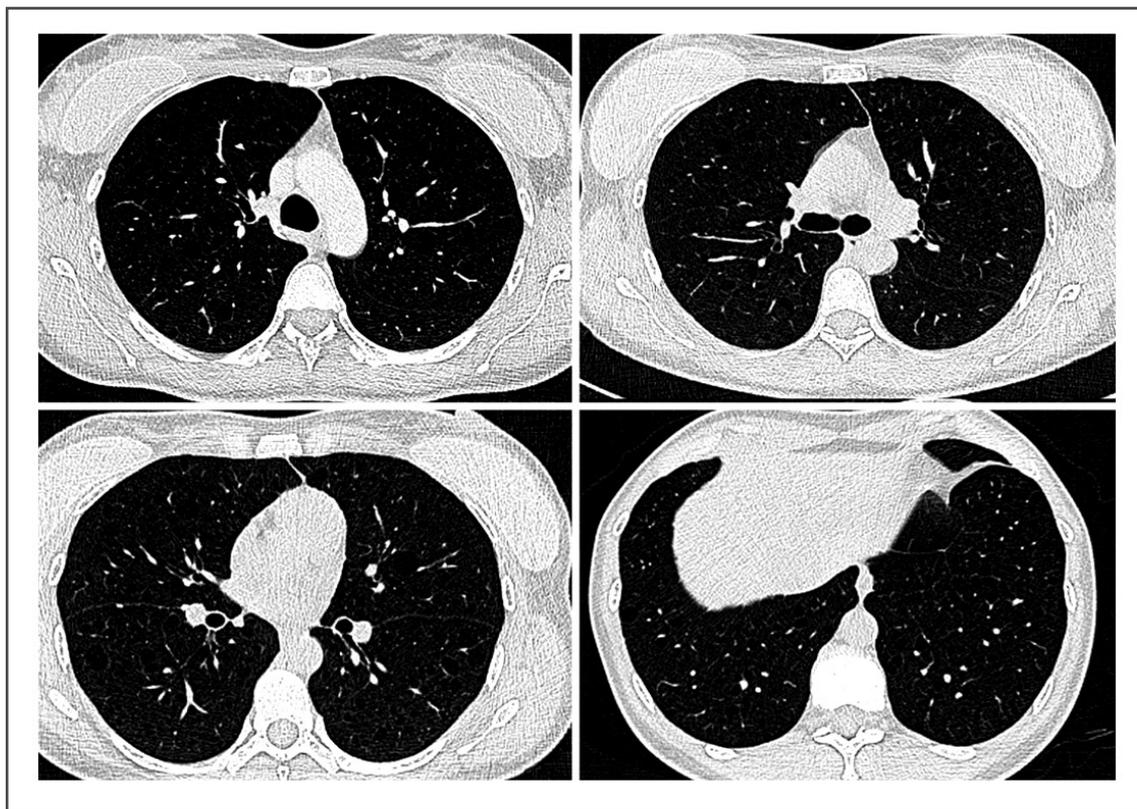
Dentro de las manifestaciones extrapulmonares, el compromiso retroperitoneal representa un 16% de los casos y cuando se presentan como masas abdominales o pélvicas palpables, pueden confundirse con condiciones como cáncer ovárico, masas anexiales, quistes renales y tumores suprarrenales<sup>18</sup>.

En la tomografía computada (TC), el hallazgo característico es la presencia de quistes difusos de paredes delgadas en los pulmones. Los quistes reemplazan progresivamente el parénquima pulmonar y predisponen a los pacientes al desarrollo de neumotórax. Otras características incluyen

alteraciones reticulonodulares bilaterales, enfisema, derrames pleurales, linfadenopatías o signos de hipertensión pulmonar en etapas avanzadas<sup>19</sup> (Figura 2).

Si bien el laboratorio general no muestra características específicas, las células LAM son capaces de producir factor de crecimiento endotelial vascular C y D (VEGF). Estas moléculas desempeñan un papel fundamental en la proliferación celular de LAM y en la linfangiogénesis. Una concentración de VEGF-D sérico elevado 800 pg/mL puede ayudar a confirmar el diagnóstico de LAM<sup>2,4</sup>.

El diagnóstico clínico de LAM se basa en la combinación de características típicas en la TC asociado a uno o más de los siguientes elementos:



**Figura 2:** Tomografía computada de alta resolución de tórax. TCAR de tórax. Se observa múltiples quistes regulares de paredes finas, con una distribución homogénea en ambos pulmones. Los quistes se encuentran dispersos en todo el parénquima pulmonar, afectando tanto las zonas periféricas como las centrales. El parénquima pulmonar entre los quistes se encuentra preservado, sin evidencia de fibrosis, reticulación ni panalización.

presencia de TSC, angiomiolipomas, derrames quilosos, linfangioleiomiomas o niveles elevados de VEGF-D en suero 800 pg/ml<sup>20</sup>.

Un enfoque que integre datos clínicos, radiológicos y de laboratorio reduciría la necesidad de biopsia en un 60 a 80%<sup>21</sup>. Los hallazgos imagenológicos por sí solos, no se recomiendan para tomar decisiones terapéuticas. Las guías actuales apoyan el uso de VEGF-D sérico como prueba diagnóstica cuando se sospecha LAM en mujeres con una TC compatible, incluso si no están presentes otras características clínicas<sup>20,22</sup>. Una concentración plasmática de VEGF-D 800 pg/ml asociado a quistes característicos en la TC tiene una sensibilidad de aproximadamente 60-70% y una especificidad de casi 100% para distinguir LAM de otras enfermedades pulmonares quísticas, por lo que en estos casos se puede prescindir de la biopsia para el diagnóstico. Concentraciones >600 pg/mL tienen una sensibilidad de 84% y una especificidad de 98%. Concentraciones entre 600-800 pg/mL son altamente sospechosa de LAM, y <600 pg/mL son inespecíficas<sup>4</sup>. La medición de VEGF-D en Chile es limitada, pero se encuentra disponible (Tabla 1).

El lavado broncoalveolar con citología no es útil en la confirmación diagnóstica de LAM, pero puede ser útil para otras enfermedades pulmo-

nares quísticas, como la histiocitosis de células de Langerhans<sup>23</sup> o cuando existe sospecha de un cuadro infeccioso que pueda limitar o retrasar el inicio de tratamiento.

Cuando se requiere un diagnóstico definitivo en pacientes que presentan hallazgos imagenológicos concordantes, pero sin características confirmatorias clínicas, radiológicas o serológicas, se sugiere la realización de biopsia pulmonar, idealmente transbronquial, antes de considerar una biopsia pulmonar quirúrgica. La tinción inmunohistoquímica human melanoma black-45 (HMB-45) es altamente específica para la LAM<sup>3,4</sup>, pudiendo considerar también la inmunotinción con desmina y receptores hormonales (Figura 3).

### Tratamiento y pronóstico

El manejo tiene como objetivo controlar los síntomas, mejorar la calidad de vida y detener o enlentecer la progresión de la enfermedad.

La terapia broncodilatadora con agonistas beta y anticolinérgicos pueden mejorar los síntomas obstructivos. En pacientes fumadores, el cese tabáquico es imperativo<sup>4</sup>.

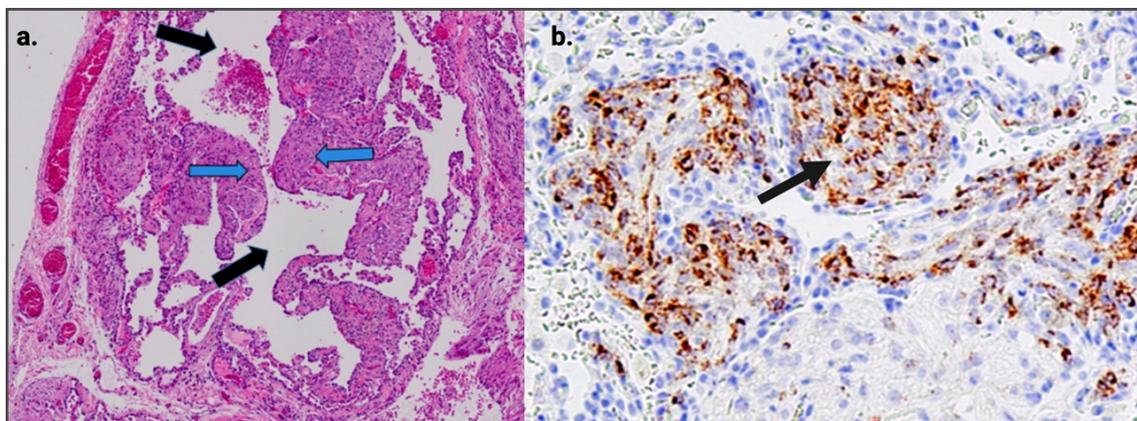
Estudios respaldan la eficacia de la rehabilitación respiratoria en pacientes con LAM, mejorando su capacidad funcional y síntomas respiratorios<sup>24</sup>.

Sirolimus es un inmunomodulador inhibidor

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos para LAM.

|  |
|--|
| El diagnóstico definitivo de LAM puede establecerse cuando hay antecedentes clínicos compatibles y una TC de tórax característica, que presente una o más de las siguientes características: |
| 1. Presencia de TSC  |
| 2. Angiomiolipoma(s) renal(es)   |
| 3. Niveles elevados de VEGF-D en suero > 800 pg/ml   |
| 4. Derrame quiloso (pleural o ascítico) confirmado por punción y análisis bioquímico del líquido   |
| 5. Linfangioleiomiomas (linfangiomomas)  |
| 6. Demostración de células LAM o cúmulos de células LAM en el examen citológico de derrames o ganglios linfáticos  |
| 7. Confirmación histopatológica de LAM mediante biopsia pulmonar o biopsia de masas retroperitoneales o pélvicas   |

Adaptación de la guía oficial ATS/JRS de diagnóstico y manejo de LAM 201720.



**Figura 3:** Biopsia pulmonar. En la imagen (a) se observa una biopsia pulmonar con tinción HE, donde se evidencian espacios alveolares dilatados, microquísticos e irregulares (flecha negra), con paredes comprometidas por una proliferación multinodular de células estromales de aspecto mioide (modificadas a tipo muscular) (flecha azul). En la imagen (b), la inmunotinción HMB-45 es positiva en el citoplasma de las células de LAM (flecha negra), confirmando la presencia de estas células características de linfangioleiomiomatosis.

de mTOR, controla la proliferación anormal de células musculares lisas en el pulmón y ha demostrado ser efectivo y seguro. Previene el deterioro de la función pulmonar y los síntomas respiratorios, mejora la calidad de vida, reduce los niveles de VEGF-D y reduce la acumulación quílosa<sup>4,25</sup>. La dosis inicial recomendada es de 1 mg al día, ajustando a 2 mg para mantener niveles plásmaticos entre 5 a 15 ng/mL<sup>22,25</sup>. Los efectos secundarios, generalmente relacionados con la dosis, incluyen diarrea, estomatitis, náuseas, erupciones cutáneas, hiperlipemia, entre otros<sup>4</sup>.

Sirolimus se considera como el tratamiento de primera línea para pacientes sintomáticos con LAM que cumplen uno de los siguientes criterios: VEF1 <70% del predicho, complicaciones quílosas y enfermedad de progresión rápida, como disminución de VEF1 90 mL por año.

Everolimus ha sido reportado como estabilizador de la función pulmonar en un pequeño ensayo abierto y no controlado, por lo que podría ser una opción alternativa para pacientes intolerantes al sirolimus o con alergias<sup>22</sup>.

En cuanto a las terapias hormonales, aunque se ha explorado el uso de moduladores de los receptores de estrógeno y otros agentes hormonales, los resultados han sido inconsistentes y, en general, no se recomienda su uso como

tratamiento estándar para LAM. Por ejemplo, el uso de antagonistas del receptor de estrógeno como Faslodex ha mostrado potencial en estudios preliminares, pero no se ha establecido como una opción terapéutica definitiva<sup>26,27</sup>. Los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno podrían ser útiles en el tratamiento de la enfermedad, aunque no existen ensayos clínicos que avalen su eficacia. El uso de tratamientos antiestrógenos, progestágenos, procedimientos quirúrgicos como ooforectomía y la doxicilina no se recomiendan en la actualidad<sup>4,22</sup>.

Otras consideraciones en el manejo son el uso de oxigenoterapia en hipoxemia y la vacunación antineumocócica e influenza estacional. En mayores de 50 años y en paciente en tratamiento con inhibidores mTOR se recomienda la vacunación contra el herpes zóster con la vacuna recombinante<sup>4</sup>. Además, debe realizarse consejería a las mujeres sobre el riesgo de exacerbación en el embarazo y otros riesgos asociados, como importante declive en la función pulmonar, mayor riesgo de neumotórax, parto prematuro y abortos espontáneos<sup>28</sup>.

El trasplante pulmonar sigue siendo la mejor opción para los pacientes sintomáticos progresivos y con deterioro de la función pulmonar a pesar

del tratamiento con un inhibidor de mTOR. La sobrevida media post trasplante pulmonar es de aproximadamente 12 años. Las intervenciones pleurales previas no se consideran una contraindicación para el trasplante pulmonar en pacientes con LAM<sup>4,22</sup>. La mediana de sobrevida sin trasplante se estima en 29 años desde el inicio de los síntomas y 23 años desde el diagnóstico<sup>29</sup>. Dada la posibilidad de recurrencia después del trasplante pulmonar, muchos expertos consideran que la enfermedad es una neoplasia de bajo grado<sup>3</sup>.

## Conclusiones

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad pulmonar rara que afecta principalmente a mujeres en edad fértil. Se caracteriza por el crecimiento anormal de células musculares lisas en los pulmones, lo que causa quistes que deterioran el tejido pulmonar y provocan síntomas como disnea y neumotórax espontáneos, los que frecuentemente se presentan a repetición. La LAM puede presentarse de forma esporádica o asociada al complejo de esclerosis tuberosa (TSC), una enfermedad genética.

La activación anormal de la vía mTOR, debido a mutaciones en los genes TSC1 o TSC2, impulsa el crecimiento de las células LAM. El tratamiento principal es sirolimus, un inhibidor de mTOR que ralentiza la progresión de la enfermedad. En casos avanzados, el trasplante pulmonar es una opción. El diagnóstico se basa en imágenes de tomografía y niveles elevados de VEGF-D en sangre.

## Referencias

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Antoniou KM, Bissell BD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 205(9): E18-E47.
2. Xu KF, Xu W, Liu S, Yu J, Tian X, Yang Y, et al. Lymphangioleiomyomatosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020; 41(02): 256-268.
3. Francis McCormack, Nishant Gupta, Yoshikazu Inoue. Linfangioleiomiomatosis. In: Broadus Courtney, Joel Ernst, editors. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022; 1343-1362.
4. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, Yu JJ, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: Pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(11): 1313-1327.
5. Harknett EC, Chang WYC, Byrnes S, Johnson J, Lazor R, Cohen MM, et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2011; 104(11): 971-979.
6. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS, Rattan MS, Krueger DA, Bissler JJ, et al. Lymphangioleiomyomatosis Screening in Women with Tuberous Sclerosis. *Chest.* 2013; 144(2): 578-585.
7. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS, Rattan MS, Krueger DA, Bissler JJ, et al. Lymphangioleiomyomatosis Screening in Women with Tuberous Sclerosis. *Chest.* 2013; 144(2): 578-585.
8. Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, Mylet JC, Menon AG, Henske EP. Evidence That Lymphangioleiomyomatosis Is Caused by TSC2 Mutations: Chromosome 16p13 Loss of Heterozygosity in Angiomyolipomas and Lymph Nodes from Women with Lymphangioleiomyomatosis. *The American Journal of Human Genetics.* 1998; 62(4): 810-815.
9. Krymskaya VP, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: A Monogenic Model of Malignancy. *Annu Rev Med.* 2017; 68: 69-83.
10. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR, 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(10): 1337-1348.
11. Glassberg MK, Elliot SJ, Fritz J, Catanuto P, Potier M, Donahue R, et al. Activation of the estrogen receptor contributes to the progression of pulmonary lymphangioleiomyomatosis via matrix metalloproteinase-induced cell invasiveness. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2008; 93(5): 1625-1633.
12. Minor BMN, LeMoine D, Seger C, Gibbons E, Koudouovoh J, Taya M, et al. Estradiol Augments Tumor-Induced Neutrophil Production to Promote Tumor Cell Actions in Lymphangioleiomyomatosis Models. *Endocrinology (United States).* 2023; 164(6): 1-17.
13. Tai J, Liu S, Yan X, Huang L, Pan Y, Huang H, et al. Novel developments in the study of estrogen in the pathogenesis and therapeutic intervention of lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2024; 19(1): 236.
14. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med.* 2009; 103(5): 766-772.
15. Glasgow CG, Taveira-DaSilva AM, Darling TN, Moss J. Lymphatic involvement in lymphangioleiomyomatosis. In: *Annals of the New York Academy of Sciences.* Blackwell Publishing Inc. 2008; 206-214.
16. Issaka RB, Oommen S, Gupta SK, Liu G, Myers JL, Ryu JH, et al. Vascular endothelial growth factors C and D induces proliferation of lymphangioleiomyomatosis

- cells through autocrine crosstalk with endothelium. *American Journal of Pathology*. 2009; 175(4): 1410-1420.
17. Freitas CSG, Baldi BG, Araújo MS, Heiden GI, Kairalla RA, Carvalho CRR. Use of sirolimus in the treatment of lymphangioleiomyomatosis: Favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2015; 41(3): 275-280.
  18. Zhu Y, Wang C, Ding J, Yang M, Bo Y, Ma M, et al. A case report of lymphangioleiomyomatosis with retroperitoneal masses in pregnancy. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10: 1-7.
  19. Gupta N, Meraj R, Tanase D, James LE, Seyama K, Lynch DA, et al. Accuracy of chest high-resolution computed tomography in diagnosing diffuse cystic lung diseases. *European Respiratory Journal*. 2015; 46(4): 1196-1199.
  20. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR, 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(10): 1337-1348.
  21. Chang WY, Cane JL, Blakey JD, Kumaran M, Pointon KS, Johnson SR. Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioleiomyomatosis. *Respir Res*. 2012; 13(1): 34.
  22. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194(6): 748-761.
  23. Harari S, Torre O, Cassandro R, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med*. 2012; 106(9): 1286-1292.
  24. Araujo MS, Baldi BG, Freitas CSG, Albuquerque ALP, Marques da Silva CCB, Kairalla RA, et al. Pulmonary rehabilitation in lymphangioleiomyomatosis: a controlled clinical trial. *European Respiratory Journal*. 2016; 47(5): 1452-1460.
  25. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(17): 1595-1606.
  26. Tai J, Liu S, Yan X, Huang L, Pan Y, Huang H, et al. Novel developments in the study of estrogen in the pathogenesis and therapeutic intervention of lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2024; 19(1): 236.
  27. Feemster LC, Lyons PG, Chatterjee RS, Kidambi P, McCormack FX, Moss J, et al. Summary for clinicians: Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management clinical practice guideline. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(7): 1073-1075.
  28. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med*. 2009; 103(5): 766-772.
  29. Oprescu N, McCormack FX, Byrnes S, Kinder BW. Clinical Predictors of Mortality and Cause of Death in Lymphangioleiomyomatosis: A Population-based Registry. *Lung*. 2013; 191(1): 35-42.