



Revisión

Linfangioleiomiomatosis

Emilio Ansótegui Barrera^a, Nuria Mancheño Franch^b, Francisco Vera-Sempere^b y José Padilla Alarcón^{c,*}

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^c Servicio de Cirugía Torácica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de junio de 2010

Aceptado el 7 de agosto de 2010

On-line el 20 de enero de 2011

Palabras clave:

Linfangioleiomiomatosis

Esclerosis tuberosa

Neumopatías difusas

Keywords:

Lymphangioleiomyomatosis

Tuberous sclerosis

Diffuse lung diseases

RESUMEN

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad rara que afecta predominantemente a la mujer, sobre todo en edad fértil. Se presenta de forma esporádica o bien asociada al complejo de esclerosis tuberosa. Se caracteriza por una proliferación anormal de células musculares lisas inmaduras (células LAM), que crecen de manera aberrante en la vía aérea, parénquima, linfáticos y vasos sanguíneos pulmonares, lo que determina una evolución progresiva hacia la insuficiencia respiratoria. Tiene carácter multisistémico, afectando a ganglios linfáticos y produciendo tumores abdominales. Dadas su escasa prevalencia, la dificultad de establecer un diagnóstico precoz, la ausencia de un tratamiento curativo y la dificultad de obtener información, encuadran a la LAM dentro del capítulo de las denominadas Enfermedades Raras. Existe un creciente interés en el estudio de esta enfermedad, lo que ha determinado el establecimiento de registros de pacientes y un crecimiento exponencial en la investigación de la LAM, tanto a nivel clínico como celular.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Lymphangioleiomyomatosis

ABSTRACT

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare disease that mainly affects women, particularly at fertile age. It is sporadic or associated with tuberous sclerosis complex. It is characterised by an abnormal proliferation of immature smooth muscle cells (SMC), which grow aberrantly in the airway, parenchyma, lymphatics and pulmonary blood vessels and which can gradually lead to respiratory failure. It affects several systems, affecting the lymphatic ganglia and causing abdominal tumours. Given its very low prevalence, a difficult to establish early diagnosis, absence of curative treatment and the difficulty in obtaining information, places LAM under the heading of the so-called Rare Diseases. There is a growing interest in the study of this disease which has led to the setting up of patient registers and an exponential growth in LAM research, both at a clinical level and cellular level.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad rara que afecta predominantemente a la mujer, sobre todo en edad fértil. Se caracteriza por una proliferación anormal de células musculares lisas inmaduras (células LAM), que crecen de una manera aberrante en la vía aérea, parénquima, linfáticos y vasos sanguíneos pulmonares y que determinan la aparición de lesiones quísticas pulmonares. La enfermedad no tiene tratamiento, con una evolución progresiva

e inexorable hacia la insuficiencia respiratoria que condiciona la muerte de las pacientes. El mecanismo por el cual se produce esta distorsión de la arquitectura pulmonar es desconocido. Tiene carácter multifocal, afectando a ganglios linfáticos axiales de tórax, abdomen y retroperitoneo, no siendo infrecuente la aparición de linfangiomas y angiomiolipomas, sobre todo, a nivel renal^{1,2}.

Dadas su baja prevalencia, la dificultad de establecer un diagnóstico precoz y la ausencia de un tratamiento curativo, la LAM se encuadra dentro del capítulo de las denominadas Enfermedades Raras. En este contexto el interés por la LAM ha determinado la creación de registros de pacientes³⁻⁵, junto a un crecimiento exponencial en la investigación tanto a nivel clínico⁴, como a nivel de su patología celular básica⁶⁻⁸.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jpadilla@comv.es (J. Padilla Alarcón).

Existen dos formas de presentación, una forma esporádica (S-LAM) y otra ligada al complejo de la esclerosis tuberosa (TSC-LAM) que se da hasta en el 40% de las mujeres con TSC^{9,10}. El TSC, un síndrome neurocutáneo autosómico dominante, se asocia con la formación de hamartomas a nivel del sistema nervioso central, piel, ojos, órganos abdominales, especialmente el riñón, y el pulmón. Los pacientes con S-LAM pueden presentar manifestaciones extrapulmonares observadas en el TSC, como angiomiolipomas, adenopatías axiales y linfangiomas abdominales, pero no manifestaciones cutáneas, oculares o del sistema nervioso central, manifestaciones que son requeridas para establecer el diagnóstico de TSC basado en los criterios de Gómez^{11,12}. Ambos trastornos tienen su origen en mutaciones de los genes de la esclerosis tuberosa^{13,14}, genes implicados en la regulación de señales celulares críticas para el control de la energía y en los procesos de nutrición celular¹⁵.

Patogenia

La célula LAM

La célula LAM, eje central de esta enfermedad, es un tipo único de célula mesenquimal que expresa marcadores específicos de músculo liso, prolifera continuamente e invade el parénquima pulmonar, formando crecimientos nodulares, así como pequeños acúmulos dispersos intraparenquimatosos⁸. Posee un fenotipo de tipo muscular liso inmaduro y acorde con este supuesto expresa α -actina de músculo liso, así como otros marcadores de diferenciación muscular¹⁶, compartiendo en ocasiones, dado su carácter de inmadurez, marcadores propios de diferenciación muscular estriada (miogenina, MyoD1). Es, sin embargo, la positividad frente a HMB-45 (antígeno monoclonal frente a la glucoproteína gp100 de los premelanocitos) lo que la diferencia de otros tipos celulares¹⁷⁻¹⁹. De este modo, se trata de un elemento celular anómalo con una expresividad fenotípica dual, con rasgos simultáneos de expresión antigénica en sentido muscular liso y melanocítico, datos que sugieren un origen en la cresta neural²⁰.

Existen dos subtipos de células LAM²¹, uno fusiforme, con apariencia morfológica miofibroblástica, y otro de células más grandes y poligonales con apariencia epitelioide. La expresión del marcador premelanocítico HMB-45 es variable y aparece en correlación inversa con la expresión del antígeno de proliferación celular nuclear (PCNA)²² o con el índice de proliferación establecido mediante el análisis del antígeno Ki67 (MIB-1). Además, la expresión de gp100 y los marcadores de proliferación (PCNA, Ki67) delimitan los dos subtipos de células LAM. Mientras el subtipo fusocelular muestra una baja expresión de gp100 y un porcentaje alto de células inmunorreactivas a PCNA/Ki67, el subtipo de células epitelioides exhibe un patrón inverso. Aunque en la actualidad se desconocen las diferencias funcionales de ambos subtipos, Finlay⁶ ha sugerido que el subtipo fusocelular podría representar el componente proliferativo de las lesiones LAM. Otra hipótesis es que estos dos tipos celulares corresponderían a distintas fases en la diferenciación o maduración de la célula LAM o que, en realidad, fueran las integrantes de dos fenotipos distintos⁷.

Recientemente, se ha demostrado que las células LAM también muestran positividad, entre otros, frente a CD63 y PNL2, ambos marcadores de diferenciación melanocítica. Así, Zhe et al²⁰ han establecido tres subtipos celulares en función de la expresión de estos marcadores: aquellas células que muestran únicamente inmunoreactividad frente a CD63, aquellas que reaccionan también frente a PNL2, y un tercer grupo con aquellas que reaccionan frente a HMB-45.

Estas subpoblaciones de células LAM difieren por su capacidad proliferativa, siendo las de menor actividad mitótica las que muestran positividad frente a PNL2²⁰. El subgrupo positivo frente

a HMB-45 muestra una actividad proliferativa del 6%¹⁰, similar al hallado por Zhe et al²⁰ en las células inmunorreactivas a PNL2.

La incidencia de esta enfermedad en mujeres, fundamentalmente en edad fértil, con manifestaciones clínicas que empeoran con el embarazo y con la administración de estrógenos, orientó a considerar la existencia, en la célula LAM, de receptores frente a estrógenos (RE) y/o progesterona (RPg), dato no presente en células musculares lisas de normal configuración²³. Se ha comprobado que la presencia de RE/RPg se establece por lo general en las células LAM de mayor tamaño, de hábito epitelioide, negativas frente a HMB-45, y con menor expresividad de receptores hormonales las células LAM menos diferenciadas y con mayor actividad proliferativa¹⁹.

El origen de la célula LAM es controvertido. Si bien inicialmente se pensaba que derivaban de las células musculares lisas de la vía aérea o de los vasos pulmonares, actualmente se sabe que dichas células se encuentran en todo el territorio pulmonar sin ninguna localización predominante⁸. Aunque su origen es incierto, existen datos clínicos y genéticos, y, sobre todo, un comportamiento en los cultivos celulares, que sugieren que la célula LAM tiene potencial neoplásico, mostrando un aumento en la motilidad celular y en la capacidad para invadir la matriz colágena, incluso en ausencia de estímulo ambiental alguno²⁴. Por otro lado, células LAM han sido detectadas en sangre, orina y líquido quíloso²⁵, lo que podría explicar que lesiones primarias podrían diseminarse por estas vías y propagar o "metastatar" a distancia o la posibilidad de recidiva de la LAM en pacientes sometidos a trasplante pulmonar (TP)⁸.

Genética de la LAM

Como ya se ha comentado, se ha reconocido una estrecha similitud entre las lesiones observadas en la LAM y en el TSC con afectación pulmonar, por lo que se ha mantenido la hipótesis de que ambos procesos tienen un mecanismo patogénico común. Es importante señalar que aproximadamente un tercio de los casos de TSC son de novo, es decir, su origen está en una mutación de las células de la línea germinal de los padres, lo que afecta a los descendientes, pero no está presente en el resto de las células de los progenitores²⁶.

En 1993 se identificó el gen TSC2 (Tuberous Sclerosis Complex 2) localizado en el cromosoma 16p13²⁷, y en 1997 el gen TSC1 (Tuberous Sclerosis Complex 1), ubicado en el cromosoma 9q34²⁸. Las proteínas codificadas por los citados genes tomaron nombre de las características fenotípicas de los pacientes con TSC, hamartina para la proteína producida por el TSC1 y tuberina para la producida por el TSC2.

La naturaleza variable y focal de los hamartomas del TSC sugiere que su desarrollo sigue el modelo "two-hit" propuesto por Knudson²⁹, por el cual, dos mutaciones independientes son necesarias para que se inicie el desarrollo tumoral. Primero existe una mutación en una de las copias del gen y posteriormente otra mutación afectaría al otro alelo. También sería posible si una de las copias del gen se hereda mutada (primer paso) y posteriormente otra mutación o delección afectara a la copia restante indemne del gen.

El análisis genético lesional de los pacientes con TSC ha puesto de manifiesto una pérdida de heterocigosidad (LOH) tanto en TSC1³⁰ como en TSC2³¹, lo que pone de manifiesto el papel supresor tumoral de ambos genes. Estos hallazgos revelan que estos tumores se desarrollan siguiendo el modelo de Knudson antes señalado. La primera mutación se expresa en las células germinales, mientras que una segunda ocurre en los tejidos afectos, dando lugar a la aparición de tumores. Se han descrito, aproximadamente, unas 300 mutaciones en ambos genes, siendo cuatro veces más frecuentes en el caso

del gen TSC2³²⁻³⁴. Estas observaciones han sugerido la posibilidad de que ambos genes podrían estar implicados en la patogénesis de la S-LAM. Así, Smolarek et al¹³ han podido comprobar LOH en el TSC2 en pacientes con S-LAM, no objetivando mutación alguna en el gen TSC1. Este mismo grupo de autores no ha evidenciado mutaciones de línea germinal en la S-LAM³³.

Hamartina y tuberina

Las proteínas codificadas por el gen TSC1 y TSC2 son denominadas hamartina y tuberina, respectivamente. Estas dos proteínas forman un complejo implicado en la transducción de señales desde receptores de la membrana celular. El papel principal del complejo hamartina-tuberina es inhibir el mTOR (mammalian target of rapamycin), un elemento regulador central del crecimiento celular a través de la síntesis proteica³⁵. El mecanismo por el cual el complejo hamartina-tuberina mantiene inactivo el mTOR implica a la Rheb (Ras Homologued Enriched in Brain), una GTPasa de la familia de las RAS o pequeñas GTPasas^{36,37}. Para que el mTOR pueda realizar su acción requiere Rheb-GTP, sin embargo el complejo hamartina-tuberina mantiene a la Rheb unida al GDP, una forma de menor energía³⁸. Cuando el mTOR está activado actúa como una quinasa que fosforila y activa S6K (S6 Kinase), enzima que estimula la síntesis proteica ribosomal, a partir de la fosforilación de la proteína ribosomal S6. Aunque la fosforilación de la S6K está influenciada por otras múltiples señales, como insulina, aminoácidos, etc., se ha comprobado que el complejo hamartina-tuberina bloquea la acción de la S6K mediante la inhibición de su fosforilación³² al mantener el mTOR en un estado desactivado³⁹. Además, el mTOR activa la proteína 4E-BP1 (4E-Binding Protein 1), la cual se une al factor de traslación e iniciación F4E, liberándolo del estado de inhibición y permitiendo en los ribosomas la síntesis proteica necesaria para el crecimiento y la proliferación celular⁴⁰.

La rapamicina, agente inmunosupresor capaz de inhibir la fosforilación de S6K, es un fármaco usado para prevenir el rechazo en pacientes trasplantados, dado su potente efecto inhibitorio de la activación linfocitaria. Su efecto se produce mediante la unión de una proteína, la FKBP12, estableciéndose un complejo rapamicina-FKBP12 que inhibe directamente mTOR⁴¹.

Otras quinasas implicadas en la trasducción, en la transcripción, en el ciclo celular o en la apoptosis, parecen jugar asimismo un papel decisivo en la regulación del complejo hamartina-tuberina. La Akt/PKB, quinasa citosólica ligada a receptores de membrana como el de la insulina, promueve la disociación del complejo hamartina-tuberina mediante la fosforilación de la tuberina. Una sobreexpresión de Akt/PKB conduce a una degradación del citado complejo, por lo que factores extracelulares de crecimiento como la insulina pueden condicionar la influencia del mTOR, creando condiciones permisivas de crecimiento celular³⁹. En este sentido, es importante señalar la sobreexpresión de receptores de factores extracelulares en la célula LAM, como el factor de crecimiento epidérmico⁴², el factor de crecimiento derivado de las plaquetas²⁴ o, más recientemente, el factor A de crecimiento endotelial vascular⁴³.

Otro hallazgo reciente profundiza en el conocimiento de estas vías. Parece ser necesario un complejo hamartina-tuberina intacto y funcional para el correcto funcionamiento de Akt/PKB. Según se ha descrito, el exceso de S6K fosforilada, como el que sucede ante una hamartina o tuberina defectuosas, actuaría como un feed-back negativo sobre Akt/PKB reduciendo su expresión^{44,45}. Este mecanismo explicaría en parte la naturaleza benigna de los tumores observados en el TSC y en las células LAM. La pérdida de hamartina o tuberina produce activación de S6K favoreciendo la proliferación celular, pero a su vez se produce una inhibición de Akt/PKB obteniendo el efecto contrario y por consiguiente frenando el crecimiento celular.

Se han descrito otras quinasas que también regulan el complejo hamartina-tuberina, como las MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases), la ERK2 (Extracellular Signal-regulated Kinase)⁴⁶, o la AMP quinasa⁴⁷. También se ha constatado que las células LAM muestran un deterioro en la vía interferón gamma-JAK-STAT⁴⁸. Este hallazgo supuso que se ensayaran tratamientos con interferón gamma, tanto solo como asociado a rapamicina, con resultados prometedores a nivel experimental⁴⁹.

Papel de los estrógenos

En condiciones normales, los estrógenos se unen a un receptor intracelular, el ER α (Estrogen Receptor α). Esta unión activa una vía que incluye al PDGF β (Platelet Derived Growth Factor β) y al ERK $\frac{1}{2}$ (Extracellular signal-Regulated Kinase $\frac{1}{2}$) que conduce al crecimiento celular. La tuberina interacciona con el ER α produciendo su inhibición. Este proceso está influido por la calmodulina, proteína intracelular mayoritaria de unión a calcio que puede regular a un gran número de proteínas modificando las distintas funciones celulares. Su unión a la tuberina ha sido demostrada⁵⁰⁻⁵², lo que produce una alteración en su acción sobre el ER α que no sería inhibido finalmente. Otro efecto del ER α es su interacción sobre la vía Akt/PKB. El resultado sería permisivo, lo que, como se mencionó anteriormente, produce una inactivación del complejo hamartina-tuberina⁵³. Por otro lado los estrógenos también actúan a través de vías no genómicas que promocionan distintas fosfatasa que ejercen su acción sobre la tuberina, defosforilándola, lo que conduce a su degradación⁵⁴.

El microentorno de la célula LAM

El complejo hamartina-tuberina tiene un papel clave en la regulación del citoesqueleto de actina y en la migración celular. Estas acciones son llevadas a cabo mediante la interacción con miembros de la familia de GTPasas Rho⁵⁵. La alteración del complejo hamartina-tuberina produce finalmente un remodelado del citoesqueleto y una motilidad celular anómala. Estas acciones también son influenciadas por mTOR, a través de su unión a distintas proteínas (ricor o raptor), si bien no se conoce con precisión su mecanismo de acción¹⁵.

Papel de las metaloproteinasas

La matriz extracelular procura una estabilidad estructural al tejido pulmonar y participa en la regulación de múltiples funciones celulares críticas. Las metaloproteinasas (MMP) actúan como un componente funcional de la matriz extracelular y juegan, entre otros, un papel fundamental en la linfangiogénesis⁵⁶. Es un hecho bien conocido que la degradación de la matriz extracelular contribuye a la invasión y metástasis en los tumores malignos⁵⁷. En este proceso están implicadas las MMP que actúan como enzimas proteolíticas catalizando reacciones en las que participa el zinc.

Las células LAM, y sobre todo el fenotipo fusocelular, sobreexpresan distintas MMP (MMP-1, MMP-2, MMP-9 y MMP-14, entre otras)^{19,58-60}, lo que determinaría la degradación proteica de la matriz extracelular, favoreciendo la migración celular. Además, un descenso en la expresión del inhibidor tisular de las metaloproteinasas (TIMP)-3 ha sido observado en la LAM, lo que podría contribuir a un desequilibrio en la relación MMP/TIMP con incremento de la proteólisis MMP-dependiente^{61,62}. Por otro lado, las MMP pueden estimular el crecimiento celular ya que degradan proteínas que se unen al factor de crecimiento insulínico inactivándolo⁶. La expresión de las MMP es igual en células LAM de pulmón que en las de los angiomiolipomas, lo que apoya la teoría de un origen común, según la cual, una de las lesiones procedería de la otra, constituyendo una "metástasis benigna"^{14,60,63}.

La doxiciclina, un inhibidor de las MMP, afecta el crecimiento y la migración de las células neoplásicas, la angiogénesis, y la linfangiogénesis, así como en el crecimiento de las células musculares⁶⁴, por lo que su utilización podría ser eficaz en el tratamiento de la LAM⁶⁵.

Patogénesis de la enfermedad quística pulmonar en la LAM

Las células LAM proliferan en los vasos linfáticos del pulmón y en los ganglios linfáticos del mediastino, retroperitoneales y pélvicos. En su crecimiento se van creando nuevos canales linfáticos en lo que es una auténtica linfangiogénesis. Las células que tapizan estos canales expresan varios marcadores del endotelio linfático como el VEGF-C (Vascular Endothelial Growth Factor)⁶⁶ o el VEGF-D⁶⁷. Niveles elevados del último se ha detectado en suero de pacientes con la enfermedad. Estos nuevos vasos linfáticos atraviesan los acúmulos de células LAM, dividiéndolos y pudiendo desprenderse algunos⁶⁶. Esta acción explicaría un mecanismo de posible metástasis a distancia.

Los grupos de células LAM están en la proximidad de la vía aérea y de los vasos sanguíneos, lo que puede obstruirlos. La dificultad de paso de sangre puede producir hemorragias y hemoptisis. La afectación de la vía aérea produce atrapamiento aéreo, lo que finalmente se traduce en cambios quísticos del parénquima pulmonar. La formación de los quistes a nivel pulmonar también se vería favorecida por la alteración de la matriz extracelular producida por las MMP. La obstrucción de los vasos linfáticos explica otro de los signos típicos de la LAM, el quilotórax⁶⁸.

Anatomía patológica

Arquitecturalmente, y de forma constatable en la macroscopia lesional, la LAM se manifiesta como una enfermedad con rasgos característicos, que comprende la existencia de estructuras pulmonares quísticas bilaterales, en general de entre 0,5 y 2 cm de diámetro mayor, aunque pueden alcanzar hasta los 10 cm, asociados a pulmones aumentados de tamaño y con enfisema alveolar⁶⁹.

En su morfolopatología, la LAM se caracteriza por una proliferación anormal de células ovaladas o elongadas, de hábito muscular, las conocidas como células LAM, cuyo crecimiento anormal se asocia a la destrucción quística del intersticio pulmonar⁸. Las células LAM pueden afectar a cualquier estructura del pulmón, incluyendo la pleura, paredes bronquiolares, arterias pulmonares, vénulas, pequeña vía aérea, así como a ganglios linfáticos, mediastínicos, hiliares, mesentéricos y retroperitoneales^{70,71}. De este modo, la célula LAM prolifera formando nódulos alrededor de los bronquios, vasos sanguíneos, así como tapizando las paredes de los quistes. Los nódulos de células LAM están compuestos centralmente por células fusiformes, que expresan marcadores musculares lisos, como α -actina músculo liso específica (α -AMS), desmina (DM) y vimentina (VT), y quedan rodeadas por un subtipo de células de hábito epitelioides con inmunorreactividad para HMB-45⁸. Ambas lesiones, quistes y nódulos de proliferación de células LAM, se encuentran juntas en proporciones variables y su presencia puede ser muy escasa, y difícil de reconocer, en las etapas iniciales de la enfermedad².

Atendiendo a características arquitecturales, Matsui et al⁷² han propuesto un score, denominado LAM Histologic Score (LHS), con tres grados de severidad pronóstica (grados 1, 2 y 3) basados en el porcentaje de tejido pulmonar afectado por el componente quístico y proliferativo; la proporción de parénquima afecto se correlaciona con la supervivencia, observando estos autores, asimismo, correlación entre esta gradación y la cantidad de pigmento hemosiderínico intraalveolar (Azul Berlín o tinción de Perls positiva), debido a la obstrucción (destrucción) de vasos capilares septales, siendo la

cantidad de hemosiderina y de pigmento férrico mayor en los grados de Matsui más elevados.

A parte de las lesiones descritas, en pulmón también pueden observarse otros hallazgos lesionales asociados, tales como hiperplasia neumocitaria micronodular multifocal, tumor de células claras pulmonar (sugar tumor) y granulomas no necrotizantes^{71,73,74}. Igualmente, y de forma asociada extrapulmonar, las pacientes con LAM pueden presentar también angiomiolipomas y linfangiomas abdominales.

Prevalencia

La prevalencia e incidencia de la LAM es desconocida y, probablemente, subestimada debido a su latencia clínica y a la ausencia de tests específicos de laboratorio⁷⁵. Se estima en un caso por millón de habitantes para la S-LAM^{9,10} y sería más frecuente en la TSC-LAM, en la que hasta el 40% de las mujeres con TSC podrían tener lesiones de LAM^{9,76}.

Derivado de las alteraciones genéticas descritas anteriormente, la TSC-LAM debería ser entre 5 y 10 veces más frecuente que la S-LAM. Este dato no se confirma en los distintos registros y podría deberse a que la forma asociada a TSC sea más leve o a que las otras comorbilidades asociadas pusieran en un segundo plano la afectación pulmonar^{1,14}. En nuestro país se estima que la prevalencia puede estar entre uno y dos pacientes por millón de habitantes⁷⁷.

La enfermedad suele manifestarse en mujeres en edad fértil con una media de aparición sobre los 35 años. Sin embargo, también se han descrito casos en mujeres posmenopáusicas, si bien algunas estaban recibiendo tratamiento hormonal sustitutivo⁷⁸. Otros casos han sido diagnosticados en adolescentes y en varones con TSC, pero son excepcionales⁷⁹⁻⁸¹.

Aunque se han comunicado casos de LAM en hombres afectados de TSC⁷⁹, la S-LAM se da exclusivamente en mujeres. Un hecho actualmente controvertido es la posibilidad de que exista la LAM en un varón sin TSC, como publicó Schiavina⁸². Sin embargo, ha sido motivo de controversia^{83,84}.

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones respiratorias

En la S-LAM, la sintomatología derivada de la afectación pulmonar es la predominante. Los tres hallazgos más frecuentes son la disnea de esfuerzo, el neumotórax y la tos^{1,4,85,86}.

La disnea de esfuerzo es referida por la mayoría de los pacientes y es el resultado de la obstrucción al flujo aéreo y de la sustitución del parénquima pulmonar por los quistes. Su establecimiento es lento y progresivo, y desde el inicio de la disnea hasta el establecimiento del diagnóstico suelen pasar 5 o 6 años⁸⁷.

La patología pleural es una complicación habitual en la LAM y contribuye sustancialmente a la morbilidad asociada a esta enfermedad⁸⁸. El primer neumotórax es el suceso centinela que orienta al diagnóstico en una gran proporción de pacientes. Su incidencia varía entre el 39 y 81%, según distintos autores^{3,89-93}, siendo muy característico de la LAM la recidiva del neumotórax, con una incidencia entre el 61 y 81%^{3,89,94}. En cuanto al tratamiento, una actitud conservadora como el reposo o el drenaje endotorácico condiciona una tasa de recidiva del 66%, por lo que se aconseja una actitud intervencionista, aunque la pleurodesis con talco o la pleurectomía conllevan una tasa de recidiva del 27 y 32%, respectivamente⁹⁵. Se desconoce la causa de estos pobres resultados en comparación con los obtenidos en el neumotórax secundario a otras patologías pulmonares. Es posible que la gran profusión de *blebs* en la superficie pulmonar limite la aposición de la pleura visceral con la parietal, con lo que la fusión pleural sea incompleta⁸⁸.

El quilotórax presenta una incidencia que varía entre el 7 y el 31%^{4,78,89-92}. Clínicamente se presenta como disnea progresiva acompañada de dolor torácico y tos no productiva. Se produce por varios mecanismos, el más importante es la obstrucción o rotura del conducto torácico. También por fuga desde los linfáticos pleurales o por flujo transdiafragmático de una ascitis quilosa⁸⁸. Su manejo es difícil porque suele recidivar si el tratamiento ha consistido sólo en el drenaje endotorácico^{4,86}. Además, produce un déficit nutricional y un cierto grado de inmunodepresión, por lo que es necesario monitorizar el peso de la paciente, hemograma, electrolitos, prealbúmina y albúmina sérica y proteínas totales⁹⁶. Las medidas encaminadas a disminuir la producción de quilo consisten en el uso de ácidos grasos de cadena ligera en la dieta⁹⁷ o el tratamiento con octreótido⁹⁸. Sin embargo, la recidiva es la norma, por lo que el tratamiento deberá consistir en una pleurodesis, o una pleurectomía, dejando para los casos más graves la ligadura del conducto torácico⁸⁶.

Otros síntomas respiratorios como la hemoptisis y la quiloptisis ocurren en un bajo número de pacientes. Son debidas a la obstrucción por parte de las células LAM de los capilares sanguíneos y linfáticos.

Manifestaciones extrapulmonares

Las manifestaciones extrapulmonares más frecuentes consisten en linfadenopatías, linfangioleiomiomas, colecciones abdominales quilosas y aparición de angiomiolipomas. Aunque es excepcional, la LAM puede iniciarse con dolor abdominal, e incluso con un cuadro de abdomen agudo^{99,100}.

El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos abdominales suele afectar al territorio retroperitoneal, retrocrurol o pélvico. Se diagnostica mediante TAC en casi un tercio de pacientes, pero por sí solo no causa sintomatología alguna¹⁰¹.

Los linfangioleiomiomas son grandes masas quísticas que resultan de la obstrucción de los vasos linfáticos. Suceden con más frecuencia en el abdomen, retroperitoneo y pelvis, aunque también se han descrito en mediastino y cuello. La sintomatología que producen consiste en náuseas, distensión abdominal, edemas en piernas y alteraciones urinarias. Normalmente, estas manifestaciones empeoran durante el día, lo que se ha relacionado con el aumento del tamaño de los linfangiomas como resultado del acúmulo de líquido linfático en zonas inferiores del cuerpo por la bipedestación¹⁰².

La ascitis quilosa está presente en un 10% de los pacientes y acontece en estadios avanzados de la enfermedad¹⁰¹. Está relacionada con la obstrucción de linfáticos abdominales y con la presencia de quilotórax⁷⁸.

La alteración abdominal más frecuente es el angiomiolipoma de localización predominantemente renal. Afectan al 40% de los pacientes con S-LAM y hasta el 80% en la TSC-LAM⁴. Son tumores benignos compuestos por vasos sanguíneos displásicos, músculo liso y tejido adiposo.

El diagnóstico se basa en la TAC debido a que la mayoría son asintomáticos^{101,103,104}. De todas formas pueden causar dolor en flancos, hidronefrosis, hematuria y pérdida de función renal. En pacientes con S-LAM los angiomiolipomas suelen ser unilaterales, pequeños, solitarios y restringidos al riñón, mientras que en aquellos con TSC-LAM son más grandes, bilaterales, múltiples, multiorgánicos (afectando bazo o hígado) y con mayor tendencia a la hemorragia¹⁰⁵. Esta última complicación parece relacionada con la profusión de aneurismas dentro de la masa tumoral y del tamaño, así que aquellos que superen los 4 cm parecen tener mayor predisposición al sangrado, por lo que se recomienda un tratamiento activo¹⁰⁶.

También se han descrito otras alteraciones mucho menos frecuentes como quiluria o quilopericardio. También la incidencia de

meningiomas parece ser mayor en pacientes con LAM, independientemente de su asociación con la TSC, con respecto a la población general¹⁰⁷.

El embarazo puede agravar la clínica de la LAM sobre todo porque parece favorecer la aparición de neumotórax y quilotórax, como se ha objetivado en varias series clínicas^{3,78}. Además, puede empeorar los angiomiolipomas produciendo un crecimiento mayor y aumentar las posibilidades de sangrado¹⁰⁸. Por el contrario, otras pacientes tienen gestaciones que no exacerban su clínica, lo que unido a la poca información útil sobre el verdadero efecto del embarazo sobre la LAM, aconseja que la decisión final sea adoptada de manera individual en cada caso^{1,86}.

Diagnóstico

La edad media de las pacientes en el momento del diagnóstico está en torno a los 35 años según múltiples series consultadas^{4,89-93}. El diagnóstico de LAM requiere una TAC pulmonar de alta resolución (TCHR) que demuestre la presencia de quistes de pared fina y, por otro lado, una biopsia positiva que incluya estudio inmunohistoquímico con HMB-45 o un contexto clínico compatible, como la presencia de TSC confirmada clínicamente, angioliomatosis o quilotórax^{1,85,86}.

La exploración física suele ser normal, pudiendo detectarse únicamente algunos ruidos torácicos anormales como sibilantes. A diferencia de otras enfermedades intersticiales pulmonares, no suelen aparecer acropaquias.

El estudio analítico sanguíneo y la Rx de tórax no suelen mostrar hallazgos patológicos en los estadios iniciales. Posteriormente, puede aparecer un patrón reticulonodular y bullas o quistes, así como signos de hiperinsuflación pulmonar. En fases más avanzadas puede existir un patrón en panel de abeja similar al de otras enfermedades intersticiales pulmonares¹⁰⁹.

La TCHR es una de las pruebas diagnósticas más importantes. Muestra múltiples quistes de pared fina diseminados de una manera homogénea por todos los campos pulmonares junto a zonas de parénquima conservado. El tamaño de los quistes es pequeño, habitualmente menor de 1 cm^{110,111}. Se ha correlacionado el tamaño de los quistes con la posibilidad de neumotórax, resultando que tamaños superiores a 5 mm asocian una mayor probabilidad¹¹². Otro hallazgo frecuente es la existencia de nódulos no calcificados pulmonares que oscilan entre los 2 y los 10 mm. Su distribución es aleatoria por todos los campos pulmonares. Además, el estudio por TCHR permite el diagnóstico de otros procesos como el quilotórax, los linfangioleiomiomas o los angiomiolipomas. Estos últimos tienen una apariencia característica al mostrar una densidad mixta con zonas de hipotenuación derivadas de su componente adiposo¹⁰¹.

Se han establecido una serie de diferencias entre la S-LAM y la TSC-LAM. En la primera es más frecuente la afectación linfática: dilatación del conducto torácico, derrame pleural quiloso, ascitis y presencia de linfangioleiomiomas. La presencia de nódulos pulmonares no calcificados y los angiomiolipomas, tanto renales como hepáticos, son más prevalentes en TSC-LAM¹⁰⁵.

La gasometría puede ser compatible con insuficiencia respiratoria en aproximadamente el 5% de los pacientes, si bien la mayoría muestra parámetros cercanos a la normalidad.

La espirometría suele mostrar un patrón obstructivo en más de la mitad de los pacientes, de los que el 25% tienen un test broncodilatador positivo, y un descenso de la capacidad de difusión^{4,113,114}. El resto puede tener un patrón mixto o mínimas alteraciones. La capacidad pulmonar total, el volumen residual y la relación entre ambos suelen estar aumentadas como expresión de la hiperinsuflación pulmonar y del atrapamiento aéreo, respectivamente. Pacientes con derrame pleural o que han sido sometidos a una pleurodesis

pueden presentar un patrón restrictivo¹¹⁴. El descenso de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) es otro de los datos más frecuentes. En un reciente estudio la media de los valores obtenidos fue del $67,6 \pm 1,61$ ml/min/mmHg⁴. Así mismo, el descenso promedio anual se ha estimado en 0,69 ml/min/mmHg por año⁸⁷.

La tolerancia al ejercicio medida en las pruebas de esfuerzo es menor. Se debe a un consumo de oxígeno menor, umbral anaeróbico más bajo, respuesta ventilatoria excesiva y anormal con alta frecuencia respiratoria, ventilación minuto excesiva y reducción de la reserva respiratoria. También contribuye el volumen del espacio muerto tanto en reposo como en esfuerzo, que es mayor de lo normal¹¹⁵.

La presión en la arteria pulmonar en reposo está dentro de los límites normales, pero aumenta con niveles pequeños de esfuerzo¹¹⁶. Ello supone la necesidad de realización de pruebas específicas que determinen la posible existencia de una hipertensión pulmonar en todos estos pacientes.

Otra piedra angular del diagnóstico es la biopsia y posterior estudio anatomopatológico. Puede obtenerse del parénquima pulmonar o de algún ganglio linfático. El hallazgo de células LAM confirmaría el diagnóstico. No es infrecuente que se biopsie una masa retroperitoneal sospechosa de linfoma o de cáncer de ovario en las que se demuestra la presencia de células LAM.

Es necesario establecer el diagnóstico diferencial con el enfisema pulmonar y la histiocitosis de células de Langerhans (HCL). Para ello la historia tabáquica y la forma de los quistes es de gran utilidad¹¹⁷. Otras enfermedades que pueden simular una LAM son: el síndrome de Sjögren¹¹⁸, la bronquiolitis folicular, la neumonitis intersticial linfocítica¹¹⁹, la neumonitis por hipersensibilidad¹²⁰, la amiloidosis, la enfermedad por depósito de cadenas ligeras¹²¹, la displasia broncopulmonar, el sarcoma de células endometriales metastásico¹²², el leiomiomasarcoma de bajo grado, el síndrome de Birt-Hogg-Dubé¹²³ y la linfangiomatosis¹²⁴.

Pronóstico

El curso de la enfermedad es ampliamente variable y no se conocen factores pronósticos relevantes^{1,4,85,86}.

Ejemplo de esta variabilidad es la mortalidad a los 10 años desde el establecimiento de los síntomas, que varía entre el 10 y el 90% según las series consultadas^{3,125}. También se han comunicado casos diagnosticados en octogenarias¹²⁶ o cursos de la enfermedad superiores a 30 años⁶⁵.

El deterioro del intercambio gaseoso es el factor más importante que agrava el pronóstico. El promedio de pérdida de FEV1 es de 120 ml por año, aunque varía según las series consultadas^{87,127,128}. Los pacientes con test broncodilatador positivo presentan un descenso más rápido en el FEV1, aunque se desconoce la causa¹¹³. El descenso de la DLCO también tiene una buena correlación con los grados histológicos de gravedad, uno de los predictores de tiempo al trasplante y del fallecimiento¹¹⁴. Este deterioro es mayor ante la concurrencia de neumotórax o quilotórax.

Parece que la presentación inicial con neumotórax sucede en mujeres más jóvenes y asocia un mejor pronóstico con supervivencias a los 10 años del 89%. Por el contrario, cuando el síntoma inicial es la disnea la supervivencia es menor, alrededor del 47%¹²⁹. Estas cifras no se han confirmado en otros estudios en los cuales la supervivencia es independiente del neumotórax¹²².

La TCHR cuantificada mide la cantidad de parénquima afectado por los quistes y se correlaciona significativamente con el deterioro funcional¹³⁰.

Factores histológicos como el predominio de lesiones quísticas⁹⁰ o el porcentaje de tejido pulmonar afectado por el componente quístico y proliferativo⁷² ya han sido comentados anteriormente.

Gran parte de esta variabilidad durante el curso de la enfermedad podría explicarse por el polimorfismo de los genes implicados y por la identificación de tales polimorfismos⁸⁶.

Tratamiento

No existe en la actualidad ningún tratamiento curativo de esta patología. El tratamiento con progesterona, vigente en la actualidad, y otras alternativas que incluyen el uso de agonistas liberadores de gonadotropinas¹³¹, o el tamoxifeno¹³² han sido cuestionados en los últimos años. Por un lado se critica que se basen en pequeñas series de casos, fundamentalmente retrospectivas e incluso en un solo caso clínico, y que no se hayan realizado ensayos clínicos aleatorios¹. Además no es infrecuente la presentación de efectos secundarios relacionados con la toma de estos medicamentos (retención hídrica, hinchazón, náuseas) que pueden incluso motivar su suspensión⁸⁶. Recientemente, se ha comunicado una posible relación del tratamiento con progesterona con una mayor incidencia de meningiomas en estas pacientes¹⁰⁷. Por otro lado, en un análisis retrospectivo, se comprobó que el tratamiento con progesterona no frenaba el descenso del FEV1 y de hecho parecía acelerar la caída de la DLCO cuando se comparaba con pacientes no tratadas¹²⁷. Otros trabajos no han confirmado esta tendencia⁸⁷. Tampoco hay evidencia de que la ooforectomía consiga frenar la progresión de la LAM, por lo que este abordaje terapéutico, más agresivo, está mucho menos indicado de lo que estuvo hace unos años⁸⁹.

Los resultados con el interferón alfa no han sido los esperados, dada la ausencia de beneficios destacables y los efectos secundarios asociados¹³³.

Recientemente, y derivado del conocimiento de la patogenia en la que el mTOR es una pieza fundamental, se están ensayando agentes inhibidores de este compuesto en el tratamiento de la LAM y del TSC¹³⁴⁻¹³⁶. Son varios los ensayos clínicos, tanto en fase I como II, que incluyen al sirolimus y everolimus. Los resultados preliminares son esperanzadores y se está a la espera de una mayor experiencia¹³⁷.

Otras drogas actualmente en estudio y con potencial terapéutico son los inhibidores de la Rheb, antagonistas selectivos de estrógenos, inhibidores de la tirosinkinasa, inhibidores de las MMP, inhibidores de la angiogénesis e inhibidores de la linfangiogénesis¹.

Aunque se aconseja utilizar tratamiento con broncodilatadores en pacientes con un test broncodilatador positivo, el efecto obtenido ha sido escaso¹, al igual que el uso de corticoides inhalados o por vía sistémica⁸⁵.

LAM y trasplante pulmonar

La utilidad del TP en la LAM ha sido motivo de controversia por la escasa incidencia de esta enfermedad, el carácter sistémico de la misma y el impacto que la propia enfermedad podría tener en la morbimortalidad perioperatoria. En la actualidad el TP puede ser una buena alternativa para estos pacientes, debiendo cumplir una serie de criterios internacionalmente aceptados para la realización de un TP¹³⁸.

Según el registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation, el 1% de todos los TP realizados anualmente lo son en pacientes diagnosticados de LAM¹³⁹. Este hecho ha condicionado que hubiera que esperar algún tiempo para reunir series más o menos amplias que demostraran la utilidad o no del TP.

Aunque se han comunicado recidivas de la enfermedad en pacientes trasplantados^{140,141}, y aunque la existencia de adherencias pleurales debidas a la propia enfermedad o por procedimientos pleurales previos pueden condicionar hemorragias intra o postoperatorias, sobre todo si es necesario utilizar circulación

extracorpórea durante la realización del TP⁹⁵, publicaciones recientes^{142,143}, algunas de las cuales recogen la experiencia de Estados Unidos¹⁴⁴ o de Europa¹⁴⁵, aportan una supervivencia en torno al 80, 75 y 65% al uno, tres y cinco años, respectivamente, y concluyen que, aunque las complicaciones perioperatorias referidas a la LAM son frecuentes, el TP podría ser considerado una terapia válida en estos pacientes, ya que los resultados son equiparables a los obtenidos en otras patologías pulmonares, no sólo en lo que a supervivencia se refiere¹³⁹, sino también en cuanto a calidad de vida¹⁴⁶.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update. *Chest*. 2008;133:507-16.
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European respiratory society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010;35:14-26.
- Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:321-37.
- 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;173:105-11.
- Antón E, Casanova A, Xaubet A, Román A, Villena V, Montero MC, et al. Lymphangioleiomyomatosis: a study of 72 patients from the Spanish registry. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009;26:85-91.
- Finlay G. The LAM cell: what is it, where does it come from, and why does it grow? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;286:L690-3.
- Juvel SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ, Downey GP. Molecular pathogenesis of lymphangioleiomyomatosis: lessons learned from orphans. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;36:398-408.
- Krymskaya VP. Smooth muscle-like cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:119-26.
- Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzenberger RA, Bechtle 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;164:669-71.
- Franz DN, Brody A, Meyer C, Leonard J, Chuck G, Dabora S, et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:661-8.
- Gómez M. Phenotypes of the tuberous sclerosis complex with a revision of diagnostic criteria. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;615:1-7.
- Roach ES, DiMario FJ, Kand RS, Northrup H. Tuberous sclerosis consensus conference: recommendations for diagnosis evaluation. *J Child Neurol*. 1999;14:402-7.
- 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. *Am J Hum Genet*. 1998;62:810-5.
- 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.
- Astrinidis A, Henske EP. Tuberous sclerosis complex: linking growth and energy signaling pathways with human disease. *Oncogene*. 2005;24:7475-81.
- Matthews TJ, Hornall D, Sheppard MN. Comparison of the use of antibodies to alpha smooth muscle actin and desmin in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Clin Pathol*. 1993;46:479-80.
- Bonetti F, Chiodera PL, Pea M, Martignoni G, Bosi F, Zamboni G, et al. Transbronchial biopsy in lymphangioleiomyomatosis of the lung. HMB45 for diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 1993;17:1092-102.
- Hoon V, Thung SN, Kaneko M, Unger PD. HMB-45 reactivity in renal angiomyolipoma and lymphangioleiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med*. 1994;118:732-4.
- 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. An immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1002-9.
- Zhe X, Schuger L. Combined smooth muscle and melanocytic differentiation in lymphangioleiomyomatosis. *J Histochem Cytochem*. 2004;52:1537-42.
- Bonetti F, Pea M, Martignoni G, Zamboni G, Iuzzolino P. Cellular heterogeneity in lymphangioleiomyomatosis. *Hum Pathol*. 1991;22:727-8.
- Matsumoto Y, Horiba K, Usuki J, Chu SC, Ferrans VJ, Moss J. Markers of cell proliferation and expression of melanosomal antigen in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;21:327-36.
- Brentani MM, Carvalho CR, Saldiva PH, Pacheco MM, Oshima CT. Steroid receptors in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 1984;85:96-9.
- Goncharova EA, Goncharov DA, Lim PN, Noonan D, Krymskaya VP. Modulation of cell migration and invasiveness by tumor suppressor TSC2 in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;34:473-80.
- Crooks DM, Pacheco-Rodriguez G, DeCastro RM, McCoy Jr JP, Wang JA, Kumaki F, et al. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangioleiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:17462-7.
- Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JB, Mann L, Connor J. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet*. 1989;26:28-31.
- The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell*. 1993;75:1305-1315.
- Van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science*. 1997;277:805-8.
- Knudson A. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971;68:820-3.
- Carbonara C, Longa L, Grosso E, Borroni C, Garra MG, Brisigotti M, et al. 9q34 loss of heterozygosity in a tuberous sclerosis astrocytoma suggests a growth suppressor-like activity also for the TSC1 gene. *Hum Mol Genet*. 1994;3:1829-32.
- Henske EP, Neumann HPH, Scheithauer BW, Herbst EW, Short MP, Kwiatkowski DJ. Loss of heterozygosity in the tuberous sclerosis (TSC2) region of chromosome band 16p13 occurs in sporadic as well as TSC-associated renal angiomyolipomas. *Genes Chromosomes and Cancer*. 1995;13:295-8.
- Kwiatkowski DJ. Tuberous sclerosis: from tuber to mTOR. *Ann Hum Genet*. 2003;67:87-96.
- Astrinidis A, Khare L, Carsillo T, Smolarek T, Au KS, Northrup H, et al. Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene TSC2 in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Med Genet*. 2000;37:55-7.
- Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elferich P, Wouters C, Maat-Kievit A, et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:731-41.
- Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. *Cell*. 2000;103:253-62.
- Garami A, Zwartkruis FJT, Nobukuni T, Joaquin M, Rocco M, Stocker H, et al. Insulin activation of Rheb, a mediator of mTOR/S6K/4E-BP signaling, is inhibited by TSC1 and 2. *Mol Cell*. 2003;11:1457-66.
- Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*. 2003;115:577-90.
- Tee AR, Manning BD, Roux PP, Cantley LC, Blenis J. Tuberous sclerosis complex gene products, Tuberin and Hamartin, control mTOR signaling by acting as a GTPase-activating protein complex toward Rheb. *Curr Biol*. 2003;13:1259-68.
- Inoki K, Li YW, Zhu T, Wu J, Guan KL. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol*. 2002;4:657-84.
- Barbet NC, Scheiner U, Helliwell SB, Stanfield I, Tuite MF, Hall MN. TOR controls translation initiation and early G1 progression in yeast. *Mol Biol Cell*. 1996;7:25-42.
- Sehgal SN. Rapamune (Sirolimus, rapamycin): an overview and mechanism of action. *Ther Drug Monit*. 1995;17:660-5.
- Lesma E, Grande V, Carelli S, Brancaccio D, Canevini MP, Alfano RM, et al. Isolation and growth of smooth muscle-like cells derived from tuberous sclerosis complex-2 human renal angiomyolipoma: epidermal growth factor is the required growth factor. *Am J Pathol*. 2005;167:1093-103.
- Watz H, Engels K, Loeschke S, Amthor M, Kirsten D, Magnussen H. Lymphangioleiomyomatosis-presence of receptor tyrosine kinases and the angiogenesis factor VEGF-A as potential therapeutic targets. *Thorax*. 2007;62:559.
- Shah OJ, Wang Z, Hunter T. Inappropriate activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K cassette induces IRS1/2 depletion, insulin resistance, and cell survival deficiencies. *Curr Biol*. 2004;14:1650-6.
- Harrington LS, Findlay GM, Gray A, Tolkacheva, Wigfield S, Rebholz H, et al. The TSC1-2 tumor suppressor controls insulin-PI3K signaling via regulation of IRS proteins. *J Cell Biol*. 2004;166:213-23.
- Ma L, Chen Z, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Pandolfi PP. Phosphorylation and functional inactivation of TSC2 by Erk: Implications for tuberous sclerosis and cancer pathogenesis. *Cell*. 2005;121:179-93.
- Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*. 2003;115:577-90.
- El-Hashemite N, Kwiatkowski DJ. Interferon-gamma-Jak-Stat signaling in pulmonary lymphangioleiomyomatosis and renal angiomyolipoma: a potential therapeutic target. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;33:227-30.
- Lee L, Sudentas P, Dabora SL. Combination of a rapamycin analog (CCI-779) and interferon-gamma is more effective than single agents in treating a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006;45:933-44.
- Noonan DJ, Lou D, Griffith N, Vanaman TC. A calmodulin binding site in the tuberous sclerosis 2 gene product is essential for regulation of transcription

- events and is altered by mutations linked to tuberous sclerosis and lymphangiomyomatosis. *Arch Biochem Biophys*. 2002;398:132-40.
51. Yu J, Astrinidis A, Howard S, Henske EP. Estradiol and tamoxifen stimulate LAM-associated angiomyolipoma cell growth and activate both genomic and nongenomic signaling pathways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;286:L694-700.
 52. York B, Lou D, Panettieri Jr RA, Krymskaya VP, Vanaman TC, Noonan DJ. Cross-talk between tuberin, calmodulin, and estrogen signaling pathways. *FASEB J*. 2005;19:1202-4.
 53. Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, Ley K, Chin WW, Liao JK. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature*. 2000;407:538-41.
 54. Flores-Delgado G, Anderson KD, Warburton D. Nongenomic estrogen action regulates tyrosine phosphatase activity and tuberin stability. *Mol Cell Endocrinol*. 2003;199:143-51.
 55. Astrinidis A, Cash TP, Hunter DS, Walker CL, Chernoff J, Henske EP. Tuberin, the tuberous sclerosis complex 2 tumor suppressor gene product, regulates Rho activation, cell adhesion and migration. *Oncogene*. 2002;21:8470-6.
 56. Ji RC. Lymphatic endothelial cells, lymphangiogenesis, and extracellular matrix. *Lymphat Res Biol*. 2006;4:83-100.
 57. Crawford HC, Matrisian LM. Tumor and stromal expression of matrix metalloproteinases and their role in tumor progression. *Invasion Metastasis*. 1994;14:234-45.
 58. Hayashi T, Fleming MV, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Moss J, Ferrans VJ, et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM). *Hum Pathol*. 1997;28:1071-8.
 59. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:267-75.
 60. Yu J, Astrinidis A, Henske EP. Chromosome 16 loss of heterozygosity in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1537-40.
 61. Krymskaya VP, Shipley JM. Lymphangiomyomatosis: a complex tale of serum response factor-mediated tissue inhibitor of metalloproteinase-3 regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;28:546-50.
 62. Zhe X, Yang Y, Jakkaraju S, Schuger L. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 downregulation in lymphangiomyomatosis: potential consequence of abnormal serum response factor expression. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;28:504-11.
 63. Sato T, Seyama K, Fujii H, Maruyama H, Setoguchi Y, Iwakami S, et al. Mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Hum Genet*. 2002;47:20-8.
 64. Franco C, Ho B, Mulholland D, Hou G, Islam M, Donaldson K, et al. Doxycycline alters vascular smooth muscle cell adhesion, migration, and reorganization of fibrillar collagen matrices. *Am J Pathol*. 2006;168:1697-709.
 65. Moses MA, Harper J, Folkman J. Doxycycline treatment for lymphangiomyomatosis with urinary monitoring for MMPs. *N Engl J Med*. 2006;354:2621-2.
 66. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Souma S, Kashiwagi S, Hebisawa A, et al. Lymphangiogenesis-mediated shedding of LAM cell clusters as a mechanism for dissemination in lymphangiomyomatosis. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1356-66.
 67. Seyama K, Kumasaka T, Souma S, Sato T, Kurihara M, Mitani K, et al. Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangiomyomatosis. *Lymphat Res Biol*. 2006;4:143-52.
 68. Travis W, Usuki J, Horiba K, Ferrans VJ. Histopathologic studies on lymphangiomyomatosis. En: Moss J, editor. *LAM and other diseases characterized by smooth muscle proliferation*. New York: Marcel Dekker, Inc; 1999. p. 171-217.
 69. Ferrans VJ, Yu ZX, Nelson WK, Valencia JC, Tatsuguchi A, Avila NA, et al. Lymphangiomyomatosis (LAM): a review of clinical and morphological features. *J Nippon Med Sch*. 2000;67:311-29.
 70. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am J Pathol*. 1975;79:348-82.
 71. Sullivan EJ. Lymphangiomyomatosis: a review. *Chest*. 1998;114:1689-703.
 72. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, Barnes PM, Bechtel J, Falk R, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:479-84.
 73. Guinee D, Singh R, Azumi N, Singh G, Przygodzki RM, Travis W, et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia: a distinctive pulmonary manifestation of tuberous sclerosis. *Mod Pathol*. 1995;8:902-6.
 74. Flieder DB, Travis WD. Clear cell "sugar" tumor of the lung: association with lymphangiomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in a patient with tuberous sclerosis. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:1242-7.
 75. Hohman DW, Noghrehkar D, Ratnayake S. Lymphangiomyomatosis: A review. *Eur J Intern Med*. 2008;19:319-24.
 76. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:591-4.
 77. Román A, Aristizábal D, Pallisa E, Majó J, Iscar M, Monforte V, et al. Linfangioleiomiomatosis: estudio de 15 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:98-102.
 78. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangiomyomatosis in the UK. *Thorax*. 2000;55:1052-7.
 79. Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, Henske EP, Logginidou H, Jalal SM, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:749-52.
 80. Kim NR, Chung MP, Park CK, Lee KS, Han J. Pulmonary lymphangiomyomatosis and multiple hepatic angiomyolipomas in a man. *Pathol Int*. 2003;53:231-5.
 81. Miyake M, Tateishi U, Maeda T, Kusumoto M, Satake M, Arai Y, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis in a male patient with tuberous sclerosis complex. *Radiat Med*. 2005;23:525-7.
 82. Schiavina M, Di Scioscio V, Contini P, Cavazza A, Fabiani A, Barberis M, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:96-8.
 83. McCormack FX, Moss J. S-LAM in a man? *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:3-5.
 84. Sandrini A, Krishnan A, Yates DH. S-LAM in a man: the first case report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:356.
 85. Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Moss J. Lymphangiomyomatosis. *Cancer Control*. 2006;13:276-85.
 86. Johnson SR. Lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2006;27:1056-65.
 87. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest*. 2004;126:1867-74.
 88. Almoosa KF, McCormack FX, Sahn SA. Pleural disease in lymphangiomyomatosis. *Clin Chest Med*. 2006;27:355-68.
 89. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med*. 1990;323:1254-60.
 90. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:527-33.
 91. Oh YM, Mo EK, Jang SH, Yoo CG, Kim YW, Seo JW, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis in Korea. *Thorax*. 1999;54:618-21.
 92. Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangiomyomatosis. *Chest*. 1999;115:1041-52.
 93. Wahedna I, Cooper S, Williams J, Paterson IC, Britton JR, Tattersfield AE. Relation of pulmonary lymphangiomyomatosis to use of the oral contraceptive pill and fertility in the UK: a national case control study. *Thorax*. 1994;49:910-4.
 94. Young LR, Almoosa KF, Pollock-Barziv S, Coutinho M, McCormack FX, Sahn SA. Patient perspectives on management of pneumothorax in lymphangiomyomatosis. *Chest*. 2006;129:1267-73.
 95. Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, Huggins JT, Young LR, Sullivan EJ, et al. Management of pneumothorax in lymphangiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest*. 2006;129:1274-81.
 96. Valentine VG, Raffin TA. The management of chylothorax. *Chest*. 1992;102:586-91.
 97. Ramos W, Frainchut J. Nutritional management of thoracic duct fistulas: a comparative study of parenteral versus enteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr*. 1986;10:519-21.
 98. Kalomenidis I. Octreotide chylothorax. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12:264-7.
 99. Lu HC, Wang J, Tsang YM, Lin MC, Li YW. Lymphangiomyomatosis initially presenting with abdominal pain: a case report. *Clin Imaging*. 2003;27:166-70.
 100. Wong YY, Yeung TK, Chu WC. Atypical presentation of lymphangiomyomatosis as acute abdomen: CT diagnosis. *Am J Roentgenol*. 2003;181:284-5.
 101. Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. Lymphangiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology*. 2000;216:147-53.
 102. Avila NA, Bechtel J, Dwyer AJ, Ferrans VJ, Moss J. Lymphangiomyomatosis: CT of diurnal variation of lymphangiomyomas. *Radiology*. 2001;221:415-21.
 103. Bernstein SM, Newell Jr JD, Adamczyk D, Mortenson RL, King Jr TE, Lynch DA. How common are renal angiomyolipomas in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:2138-43.
 104. Maziak DE, Kesten S, Rappaport DC, Maurer J. Extrathoracic angiomyolipomas in lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J*. 1996;9:402-5.
 105. Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss J. Sporadic lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangiomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology*. 2007;242:277-85.
 106. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: Relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology*. 2002;225:78-82.
 107. Moss J, DeCastro R, Patronas NJ, Taveira-DaSilva A. Meningiomas in lymphangiomyomatosis. *JAMA*. 2001;286:1879-81.
 108. Mascarenhas R, McLaughlin P. Haemorrhage from angiomyolipoma of kidney during pregnancy - A diagnostic dilemma. *Irish Med J*. 2001;94:84-5.
 109. Berger JL. X-ray of the month. Pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Tenn Med Assoc*. 1980;73:657-8.
 110. Rappaport DC, Weisbrod GL, Herman SJ, Chamberlain DW. Pulmonary lymphangiomyomatosis: high-resolution CT findings in four cases. *Am J Roentgenol*. 1989;152:961-4.
 111. Templeton PA, McCloud TC, Muller NL, Shepard JA, Moore EH. Pulmonary lymphangiomyomatosis: CT and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr*. 1989;13:54-7.
 112. Steagall WK, Glasgow CG, Hathaway OM, Avila NA, Taveira-DaSilva AM, Rabel A, et al. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangiomyomatosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;293:L800-8.

113. Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, Matsui K, Ferrans VJ, et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1072–6.
114. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Kristof AS, Avila NA, Rabel A, et al. Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1427–31.
115. Crausman RS, Jennings CA, Mortenson RL, Ackerson LM, Irvin CG, King Jr TE. Lymphangioleiomyomatosis: the pathophysiology of diminished exercise capacity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1368–76.
116. Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, Shizukuda Y, Birdsall CW, Moss J. Pulmonary artery pressure in lymphangioleiomyomatosis: an echocardiographic study. *Chest.* 2007;132:1573–8.
117. Koyama M, Johkoh T, Honda O, Tsubamoto M, Kozuka T, Tomiyama N, et al. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. *Am J Roentgenol.* 2003;180:827–35.
118. Jeong YJ, Lee KS, Chung MP, Han J, Chung MJ, Kim KI, et al. Amyloidosis and Lymphoproliferative disease in Sjögren syndrome: Thin-section computed tomography findings and histopathologic comparisons. *J Com Assist Tomog.* 2004;28:776–81.
119. Johkoh T, Müller NL, Pickford HA, Hartman TE, Ichikado K, Akira M, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: Thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology.* 1999;212:567–72.
120. Silva CI, Chung A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: Spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *Am J Roentgenol.* 2007;188:334–44.
121. Colombat M, Stern M, Groussard O, Droz D, Brauner M, Valeyre D, et al. Pulmonary cystic disorder related to light chain deposition disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:777–80.
122. Aubry MC, Myers JL, Colby TV, Leslie KO, Tazelaar HD. Endometrial stromal sarcoma metastatic to the lung: a detailed analysis of 16 patients. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:440–9.
123. Ayo DS, Aughenbaugh GL, Yi ES, Hand JL, Ryu JH. Cystic lung disease in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Chest.* 2007;132:679–84.
124. Faul JL, Berry GJ, Colby TV, Ruoss SJ, Walter MB, Rosen GD, et al. Thoracic lymphangiomas, lymphangiectasis, lymphangiomatosis, and lymphatic dysplasia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1037–46.
125. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax.* 2004;59:800–3.
126. Ho TB, Hull JH, Hughes NC. An 86-year-old female with lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2006;28:1065.
127. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:628–33.
128. Lazor R, Lauque D, Deleval P, Lacroque J, Urban T, Cordier JF. Predictors of rapid decline of FEV1 in 50 cases of pulmonary lymphangioleiomyomatosis followed for >1 year. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:A15.
129. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology.* 2007;12:523–30.
130. Crausman RS, Lynch DA, Mortenson RL, King Jr TE, Irvin CG, Hale VA, et al. Quantitative CT predicts the severity of physiologic dysfunction in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 1996;109:131–7.
131. De la Fuente J, Paramo C, Roman F, Perez R, Masa C, de Letona JM. Lymphangioleiomyomatosis: unsuccessful treatment with luteinizing-hormone-releasing hormone analogues. *Eur J Med.* 1993;2:377–8.
132. Eliasson AH, Phillips YY, Tenholder MF. Treatment of lymphangioleiomyomatosis. A meta-analysis. *Chest.* 1989;96:1352–5.
133. Klein M, Krieger O, Ruckser R, Rosen A, Waldner R, Preis P, et al. Treatment of lymphangioleiomyomatosis by ovariectomy, interferon alpha 2b and tamoxifen—a case report. *Arch Gynecol Obstet.* 1992;252:99–102.
134. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008;358:140–51.
135. Paul E, Thiele E. Efficacy of sirolimus in treating tuberous sclerosis and lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008;358:190–2.
136. Egan JJ, Remund KF, Corris P, Sirolimus for lymphangioleiomyomatosis lesions. *N Engl J Med.* 2008;358:1963–4.
137. Sampson JR. Therapeutic targeting of mTOR in tuberous sclerosis. *Biochem Soc Trans.* 2009;37:259–64.
138. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:745–55.
139. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:1031–49.
140. Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, Keenan R, Griffith BP. Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1994;13:714–9.
141. Bittmann I, Rolf B, Amann G, Lohrs U. Recurrence of lymphangioleiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum Pathol.* 2003;34:95–8.
142. Pechet TT, Meyers BF, Guthrie TJ, Battafarano RJ, Trulock EP, Cooper JD, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:301–8.
143. Reynaud-Gaubert M, Mornex JF, Mal H, Treilhard M, Dromer C, Quetant S, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the French experience. *Transplantation.* 2008;86:515–20.
144. Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, Caines A, Evans A, Snow NJ, et al. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1247–53.
145. Benden C, Rea F, Behr J, Corris PA, Reynaud-Gaubert M, Stern M, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:1–7.
146. Maurer 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;26:1209–93.