

La linfangioleiomiomatosis pulmonar: Dos caras de una compleja enfermedad

MACARENA LAGOS C.¹, FELIPE REYES C.^{2,3}, DANIEL RAMOS S.^{2,4}

Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis: two sides of a complex disease

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare systemic disease associated with interstitial lung involvement. It is considered a neoplastic disease characterized by abnormal proliferation of smooth muscle cells in the lung, forming cysts and causing severe respiratory disorders. Its diagnosis is based on specific computed tomography findings and high serum levels of vascular endothelial growth factor type D (VEGF-D). Sirolimus, an mTOR inhibitor, is the first-line therapy and has been shown to stabilize lung function and reduce symptoms. We present two cases of young women with LAM who differ in the severity of their clinical presentation. The first case presents a patient with a complicated clinical course with multiple relapses and the need for sirolimus therapy. The second case presents a patient with a less aggressive form, without the need for treatment with an mTOR inhibitor.

Keywords: Lung Diseases, Interstitial; Lymphangioleiomyomatosis; Pulmonary Cysts; Sirolimus; vascular endothelial growth factor D.

Resumen

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad sistémica poco frecuente que se asocia a compromiso pulmonar intersticial. Se considera una enfermedad neoplásica caracterizada por una proliferación anormal de células musculares lisas en el pulmón, formando quistes y provocando alteraciones respiratorias graves. Su diagnóstico se basa en los hallazgos tomográficos específicos y los niveles plasmáticos elevados del factor de crecimiento endotelial vascular tipo D (VEFG-D). El Sirolimus, un inhibidor del mTOR, es la terapia de primera línea y ha demostrado estabilizar la función pulmonar y reducir síntomas. Presentamos dos casos de mujeres jóvenes con LAM que difieren en la gravedad de su presentación clínica. En el primer caso, una paciente que muestra una evolución clínica complicada con múltiples recaídas y con la necesidad de terapia con Sirolimus. En el segundo caso, una paciente que cursa con una forma menos agresiva, sin necesidad de tratamiento con inhibidor del mTOR.

Palabras clave: Enfermedades pulmonares intersticiales; Linfangioleiomiomatosis; Quistes pulmonares; Sirolimus; Factor de crecimiento endotelial vascular.

Introducción

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad sistémica poco frecuente que se asocia a compromiso pulmonar intersticial, clasificada dentro de las enfermedades huérfanas. Su característica principal es su comportamiento pseu-

doneoplásico, ya que presenta una proliferación anormal e invasiva de células que afecta tanto al tejido pulmonar como a otros órganos¹. En el pulmón, la LAM se caracteriza por la invasión de estructuras por células LAM, de aspecto similar al músculo liso, que generan quistes pulmonares y tienen el potencial de diseminarse a distancia.

¹ Residente de Enfermedades Respiratorias del Adulto, Instituto Nacional del Tórax/Universidad de Chile.

² Unidad de Patología Pulmonar Intersticial, Instituto Nacional del Tórax, Chile.

³ Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

⁴ Clínica Santa María, Santiago, Chile.

Esta diseminación puede manifestarse en forma de angiomiolipomas renales, linfadenopatías y linfangioleiomiomas abdominales, entre otras localizaciones extrapulmonares^{2,3}. Debido a la naturaleza de sus lesiones quísticas pulmonares, la mayoría de los casos suelen debutar con neumotórax⁴. Afecta principalmente a mujeres en edad fértil, con escasos reportes de casos en hombres y mujeres postmenopáusicas. Su presentación puede ser esporádica (S-LAM) o secundaria al complejo esclerosis tuberosa (TSC-LAM)⁵. La patogénesis no está del todo clara. Se han identificado mutaciones genéticas que conducirían a una proliferación celular y alteración en la migración y sobreexpresión de los factores de crecimiento endotelial vascular linfangiogénicos C y D⁶. Por otra parte, se ha propuesto que los estrógenos tendrían algún rol en el inicio y progresión de la enfermedad, facilitando la metástasis y promoviendo la traducción de proteínas desreguladas⁷.

Las imágenes quísticas pulmonares características, asociado a esclerosis tuberosa, angiomiolipoma renal, linfangioleiomiomas quístico, o derrames pleurales o abdominales quilosos, y el uso de biomarcadores como el factor de crecimiento endotelial vascular tipo D (VEGF-D) son los pilares fundamentales para el diagnóstico^{8,9}. La biopsia no siempre es necesaria.

No existe un tratamiento curativo, pero se dispone de terapias estabilizadoras. El Sirolimus ha demostrado estabilizar la patología y de esta forma evitar y/o retrasar la necesidad de trasplante pulmonar¹⁰.

Este artículo presenta dos casos de LAM, poniendo de manifiesto en cada uno de ellos la variabilidad y severidad de presentación de esta enfermedad. Se resaltan además las claves clínicas para su sospecha diagnóstica, con el fin de realizar una detección temprana e iniciar las medidas terapéuticas disponibles.

Caso clínico 1

Mujer de 26 años, fumadora, sin otros antecedentes, consultó por disnea progresiva asociada a dolor pleurítico y tos seca. La tomografía de alta resolución (TCAR) de tórax evidenció hidroneumotórax a derecha, concordante con quilotórax, y enfermedad quística pulmonar bilateral difusa, asociado a adenopatías mediastínicas y retroperitoneales. Se manejó quirúrgicamente y se realizó biopsia pulmonar que informó: presencia de células LAM (Figura 1).

Cursó con quilotórax persistente por lo que se decidió ligadura de conducto torácico y pleurodesis bilateral con talco.

En las pruebas de función pulmonar (PFP), la espirometría demostró un patrón restrictivo moderado y una difusión de monóxido de carbono (DLCO) moderadamente disminuida (43%). En la Tomografía Computarizada de Alta Resolución (TCAR) de tórax de control se evidenciaron múltiples imágenes quísticas pequeñas de predominio superior, asociado a bulas marginales superiores. (Figura 2 A).

Se inició terapia con Sirolimus que luego de 2 meses, discontinuó por su costo. Acudió a control 8 meses luego de la suspensión del tratamiento, definiéndose en comité multidisciplinario su reinicio, sin embargo, luego de 5 meses sin lograr reinicio de terapia, acudió a control con progresión de disnea y edema severo en extremidad inferior derecha por lo que se hospitalizó. Se descartó trombosis venosa profunda de extremidades inferiores. Presentó deterioro de PFP, y en control imagenológico se pesquió lesiones masiformes retroperitoneales con compresión de vasos ilíacos derechos (Figura 2B). Se inició Sirolimus. Luego de 3 meses de terapia presenta mejoría clínica significativa, sin disnea y con regresión del edema de la extremidad inferior derecha.

Caso clínico 2

Mujer de 41 años, sin antecedentes mórbidos, múltipara de 2. Consultó inicialmente por síntomas respiratorios inespecíficos después de un cuadro catarral. Su ginecólogo solicitó una TCAR de tórax, que evidenció múltiples lesiones quísticas pulmonares bilaterales difusas de paredes finas, sin alteraciones patológicas en el parénquima circundante (Figura 2. C y D). Sin hallazgos patológicos en imágenes de abdomen.

Se solicitó medición de VEGF-D sérico, que alcanzó un valor de 650 pg/mL. En las PFP, la espirometría mostró resultados con valores dentro de límites normales, mientras que la DLCO presentó una leve disminución (70%). Se realizó un test de provocación bronquial con metacolina, que evidenció hiperreactividad bronquial leve.

Se indicó terapia broncodilatadora de rescate y se programaron controles seriados de función pulmonar. Actualmente, la paciente no ha presentado progresión de la enfermedad por lo que se ha mantenido sin terapia específica.

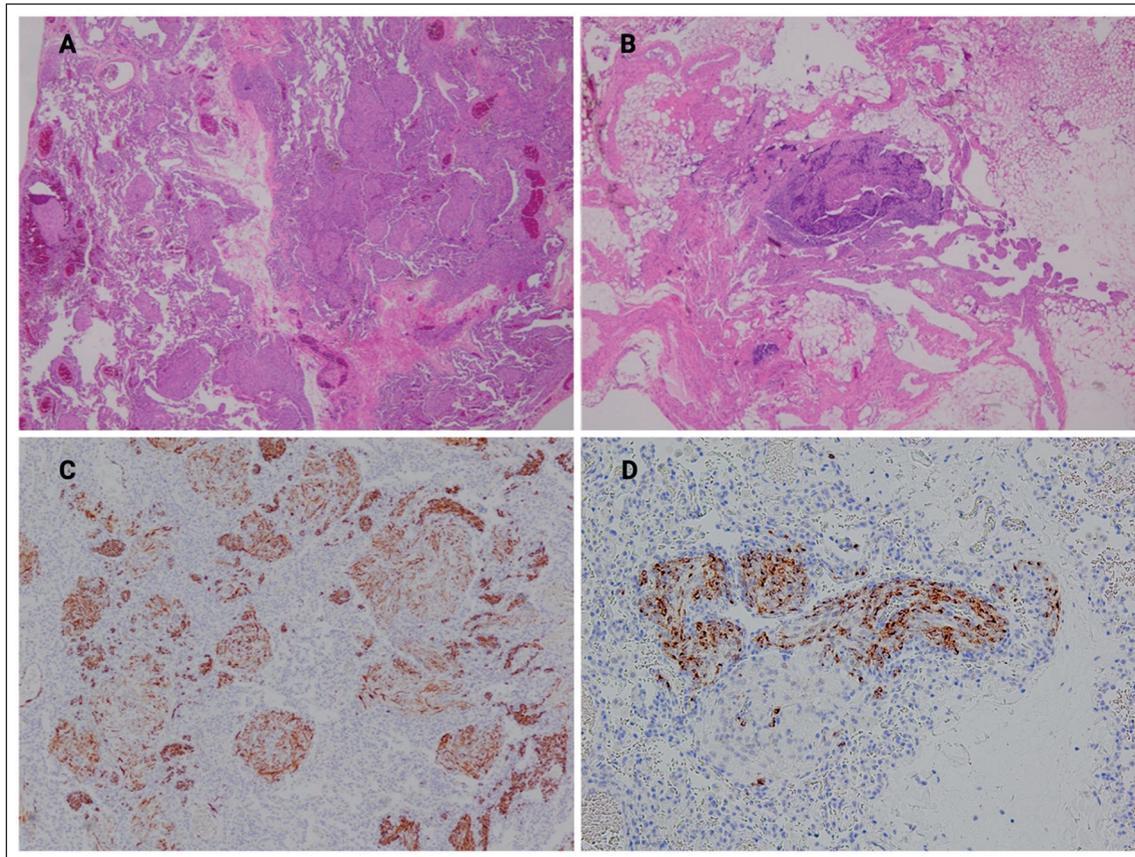


Figura 1. Biopsia pulmonar y mediastínica. **A.** Biopsia pulmonar: Muestra con pérdida de la arquitectura pulmonar normal, con espacios alveolares dilatados, microquísticos. Las paredes de los quistes están comprometidas por una proliferación multinodular de células estromales de aspecto mioide. **B.** Biopsia de tejido mediastínico: Se observa tejido mediastínico con células fusiformes dispuestas en una estructura nodular, con características de células musculares lisas (células de LAM). **C.** Inmunotinción de desmina: Las células musculares lisas se tiñen de color marrón, lo que confirma la presencia de células de naturaleza muscular. **D.** Inmunotinción de HMB45: La tinción específica de HMB45 resalta las células LAM, que presentan una tinción positiva característica.

Discusión

La LAM es una enfermedad quística rara de presentación predominantemente femenina, que se manifiesta en dos variantes: asociada al complejo de esclerosis tuberosa (TSC-LAM) o en forma esporádica (S-LAM)¹¹. El TSC es un trastorno genético multisistémico caracterizado por el desarrollo de hamartomas en múltiples órganos, manifestaciones neurológicas (tubérculos corticales, astrocitomas subependimarios), cutáneas (angiofibromas, máculas hipopigmentadas) y renales (angiomiolipomas). Aproximadamente el 40% de las mujeres con TSC desarrollarán LAM como manifestación pulmonar de la enfermedad². Por otro lado, en la S-LAM el compromiso es predominantemente pulmonar y, aunque las pacientes no presentan las manifestaciones sistémicas características del TSC, entre el 30-40% pueden

desarrollar angiomiolipomas renales como única manifestación extrapulmonar^{1,12}.

En ambas variantes el mecanismo patogénico involucra mutaciones inactivantes de TSC1 o TSC2, actuando como genes supresores tumorales. En TSC-LAM, las mutaciones son germinales y se heredan de forma autosómica dominante, mientras que en S-LAM las mutaciones son somáticas y afectan predominantemente a TSC2¹. La pérdida de función del complejo TSC1-TSC2 resulta en la activación constitutiva de mTOR. Esta activación descontrolada conduce a una reprogramación metabólica que favorece la glicólisis aeróbica, aumenta la síntesis de proteínas y lípidos, y promueve la proliferación celular descontrolada. Las células LAM exhiben características de células musculares lisas anormales con expresión de receptores hormonales, lo que explica su predominio en mujeres en edad fértil¹³.

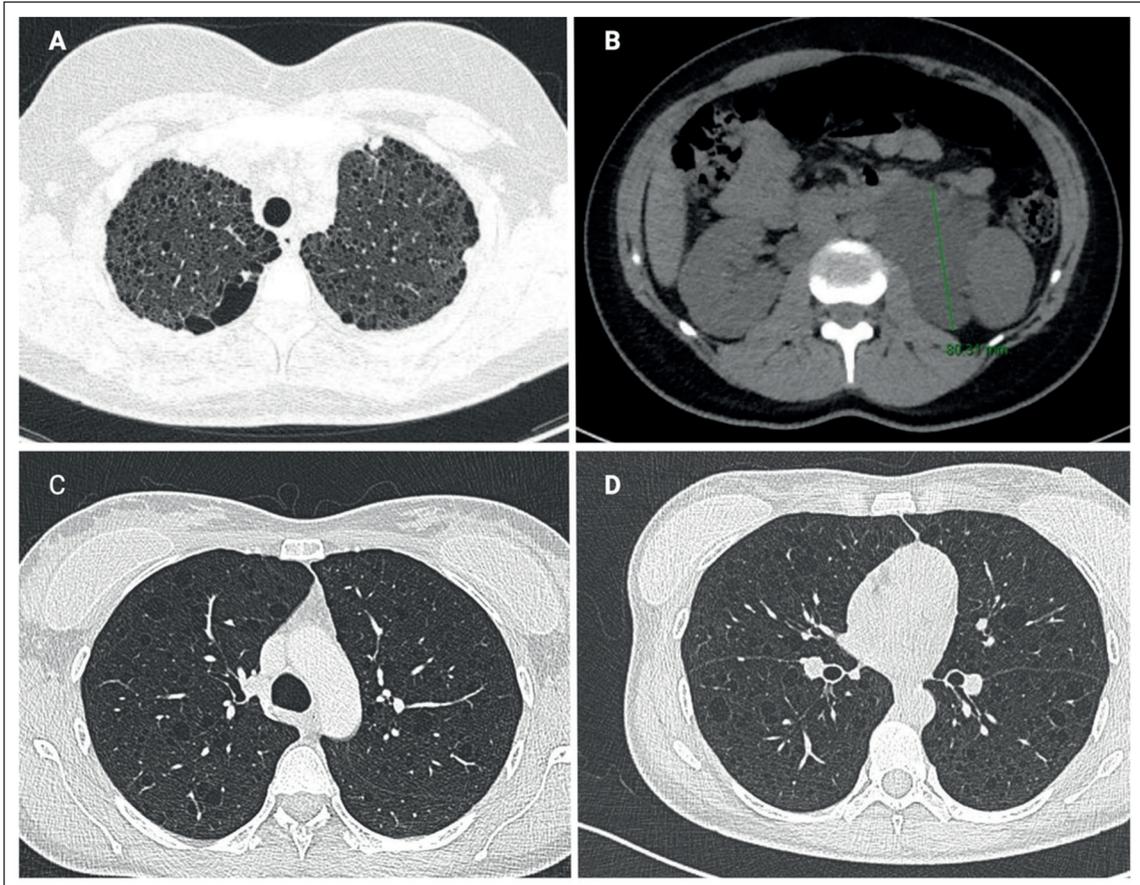


Figura 2. A y B. Tomografía Computarizada de Alta Resolución (TCAR) de tórax, abdomen y pelvis del caso 1. En la imagen A la TCAR muestra múltiples quistes pulmonares bilaterales distribuidos de manera difusa. En la imagen B la TCAR de abdomen y pelvis evidencia una extensa lesión masiforme en la región retroperitoneal (linfangioma retroperitoneal y pélvico) con desplazamiento de estructuras. C y D TCAR de tórax del caso 2: Ambas imágenes muestran quistes pulmonares de paredes delgadas, distribuidos de forma difusa y bilateral, con parénquima pulmonar de aspecto conservado entre los quistes.

El diagnóstico de la LAM se basa en una combinación de hallazgos clínicos, radiológicos y, en algunos casos, histopatológicos.

1. Historia y características clínicas

LAM afecta predominantemente a mujeres jóvenes de mediana edad y se presenta con disnea progresiva, neumotórax recurrente y/o quilotórax¹⁴.

2. Tomografía computarizada de alta resolución

Es fundamental para el diagnóstico. Las características típicas incluyen la presencia de múltiples quistes pulmonares bilaterales, uniformes, redondos y de paredes delgadas distribuidos de manera difusa, con parénquima pulmonar normal entre los quistes^{14,15}

3. Criterios diagnósticos adicionales

El diagnóstico definitivo de LAM requiere la presencia de cambios quísticos característicos en la TCAR de tórax asociado a uno o más de los siguientes hallazgos: diagnóstico confirmado de complejo de esclerosis tuberosa (TSC)¹⁶, angiomiolipomas renales, niveles séricos elevados de VEGF-D (≥ 800 pg/mL tiene una especificidad del 100% y sensibilidad de 60-70%; valores entre 600-800 pg/mL son altamente sugestivos con especificidad del 98% y sensibilidad del 84%, mientras que valores < 600 pg/mL son inespecíficos)⁹, presencia de quilotórax o ascitis quillosa, linfangioleiomiomas, o confirmación histológica mediante biopsia que demuestre células LAM o agregados de células LAM con inmunohistoquímica positiva para HMB-45^{17,18}.

La LAM extrapulmonar de afectación retro-

peritoneal es poco frecuente y puede presentar características clínicas que van desde casos asintomáticos hasta manifestaciones como distensión abdominal, edema y compresión de estructuras linfovascuales como lo reportado en este caso clínico³. Un reciente reporte de caso en China, documenta a una paciente embarazada con 13 semanas de gestación que desarrolló una gran masa retroperitoneal con rápida progresión de tamaño, que comprometía estructuras vasculares, linfáticas y ambos uréteres. En ese caso, dada la severidad del compromiso, se decidió cirugía de resección, con biopsia compatible con LAM^{19,20}.

Pronóstico, Complicaciones y Tratamiento de la linfangioleiomiomatosis

El pronóstico en LAM depende de diversos factores, entre los que destacan las mutaciones en los genes *TSC1* y *TSC2*, los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular-D y la influencia de los estrógenos. Las mutaciones en *TSC2* se asocian con un curso más agresivo de la enfermedad en comparación con las mutaciones en *TSC1*, resultando en una disminución de la capacidad funcional, evaluada por la distancia en el test de caminata de seis minutos, y niveles más elevados de VEGF-D²¹. Niveles séricos de VEGF-D elevados (≥ 800 pg/mL) están relacionados con una progresión más rápida de la enfermedad y una menor supervivencia a ocho años, ya que se correlacionan con una mayor pérdida de la función pulmonar medida por la reducción del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁)²². Además, la expresión elevada de VEGF-D y MMP-9 en el tejido pulmonar se asocia con una mayor densidad de quistes y nódulos, lo que se correlaciona con un deterioro de la función pulmonar y un peor pronóstico²³. Estas características histológicas e inmunohistoquímicas subrayan la importancia de VEGF-D no solo como biomarcador diagnóstico, sino también como indicador de la severidad de la enfermedad.

La influencia hormonal, especialmente la de los estrógenos, es un factor que promueve la proliferación de las células LAM. El estradiol contribuye a la progresión de la enfermedad a través de la biosíntesis de prostaglandinas y la activación de la vía mTORC2, lo que aumenta la proliferación celular, diseminación e invasión a los tejidos²⁴.

El neumotórax es una complicación común, con una incidencia significativamente elevada en comparación con otras patologías pulmonares crónicas. Sin embargo, la relación entre la apari-

ción de neumotórax y un pronóstico más desfavorable en LAM no es clara. Aunque algunos estudios han sugerido que el neumotórax podría estar asociado a un curso clínico más complejo, no se ha demostrado que esta complicación agrave la progresión de la enfermedad o acelere el declive funcional^{25,26}. Un estudio que utilizó *Machine Learning* como predictor de evolución, identificó que los pacientes con neumotórax o disnea recurrente tienden a agruparse en un clúster de peor pronóstico en comparación con otros subgrupos, lo que sugiere que estos síntomas podrían indicar una evolución clínica más compleja, aunque no necesariamente peor²⁷. El neumotórax en LAM tiene alta tasa de recurrencia (73%). La recurrencia puede ser ipsilateral (71%) o contralateral (74%), con un tiempo promedio de aparición de 21,7 y 30 meses respectivamente tras el primer episodio. Dada esta alta tasa de recurrencia y la morbilidad asociada (promedio de un mes de hospitalización por episodio), se recomienda la pleurodesis temprana después del primer episodio. Las tasas de fracaso de las intervenciones varían según el procedimiento: pleurodesis química (27%), cirugía (32%) y manejo conservador (66%). A pesar que la pleurodesis previa puede complicar un futuro trasplante pulmonar, los estudios demuestran que aunque aumenta el riesgo de sangrado perioperatorio (93% en pacientes con pleurodesis previa versus 7% en pacientes sin pleurodesis), no contraindica el trasplante y la supervivencia postrasplante es comparable a la de otras enfermedades pulmonares²⁶.

El quilotórax, se presenta en aproximadamente el 10% de los pacientes con LAM. Este derrame puede ser unilateral o bilateral y genera síntomas como disnea y malestar torácico. A diferencia del neumotórax, el quilotórax requiere un manejo más complejo y un enfoque terapéutico individualizado, que puede ir desde toracocentesis repetida hasta pleurodesis o ligadura del conducto torácico en casos refractarios²⁸. Si bien puede ser un indicador de necesidad de terapia, no es por sí mismo un marcador de mal pronóstico²⁹.

La presencia de linfangioleiomiomas abdominales y adenopatías mediastínicas son hallazgos relevantes en LAM, aunque su impacto pronóstico específico no está bien definido. Los linfangiomas, o linfangioleiomiomas, son masas benignas que pueden causar obstrucción linfática y contribuir al desarrollo de quilotórax, lo que representa una complicación adicional en el manejo clínico³⁰. Las adenopatías mediastínicas también son comunes en LAM y, aunque no se ha demostrado una correlación directa con un peor pronóstico, su presencia puede indicar una mayor extensión

de la enfermedad linfática³. Tanto los linfangioleiomomas abdominales como las adenopatías mediastínicas pueden reflejar una enfermedad avanzada y, por lo tanto, requieren un enfoque de tratamiento integral y multidisciplinario³¹.

Tratamiento

El tratamiento actual de la LAM se centra en la terapia con inhibidores de mTOR y el manejo de las complicaciones. Sirolimus, un inhibidor de mTOR, es el tratamiento estándar. El estudio MILES, un ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 89 pacientes con LAM y deterioro moderado de la función pulmonar ($VEF_1 < 70\%$ predicho) demostró que el Sirolimus estabiliza la función pulmonar; el VEF_1 disminuyó a una tasa de -12 ± 2 mL por mes en el grupo placebo versus estabilización de $+1 \pm 2$ mL por mes en el grupo de tratamiento ($p < 0,001$) durante el año de tratamiento. El beneficio se perdió al suspender el fármaco. Además, mejoró la calidad de vida, el rendimiento funcional y los niveles séricos de VEGF-D³². Este fármaco actúa inhibiendo la vía mTORC1, la cual está constitutivamente activada en células LAM debido a mutaciones en TSC1 y TSC2³³.

Basado en estos resultados, las guías actuales recomiendan Sirolimus como tratamiento de primera línea para pacientes con LAM que presenten: $VEF_1 < 70\%$ del predicho, complicaciones quílicas o enfermedad rápidamente progresiva. La dosis inicial recomendada es 1 mg/día, ajustando hasta 2 mg para mantener niveles séricos de Sirolimus entre 5 y 15 ng/ml^{18,32-34}. Los efectos secundarios más comunes incluyen mucositis, diarrea, náuseas, hipercolesterolemia, erupción acneiforme y edema en extremidades inferiores.

Además de Sirolimus, existen estudios evaluando otros inhibidores de mTOR y terapias dirigidas a VEGF-D. Los moduladores hormonales no son recomendados actualmente como tratamiento estándar debido a resultados inconsistentes¹⁸. Sin embargo, algunas investigaciones sugieren que antagonistas de receptores de estrógenos podrían beneficiar casos específicos con exacerbaciones relacionadas con niveles elevados de estrógeno³⁵.

Conclusión

La linfangioleiomatosis (LAM) es una enfermedad pulmonar rara y compleja que afecta casi exclusivamente a mujeres, caracterizada por la proliferación anómala de células musculares lisas en los pulmones y otros órganos. Esta pa-

tología presenta una notable variabilidad clínica que va desde formas asintomáticas hasta complicaciones graves como neumotórax y quilotórax, lo que implica la necesidad de un diagnóstico temprano y manejo multidisciplinario.

En esta revisión se exponen dos casos clínicos de mujeres jóvenes con S-LAM que presentan cursos clínicos distintos. En el primer caso, la paciente mostró una evolución clínica complicada con múltiples recaídas y la necesidad de terapia con Sirolimus.

En el segundo caso, la paciente cursó con una forma menos agresiva de la enfermedad, sin necesidad de tratamiento con un inhibidor de mTOR hasta el momento. Esta evolución benigna podría estar asociada a factores hormonales menos activos y niveles de VEGF-D más bajos.

Referencias bibliográficas

1. KRYMSKAYA VP, MCCORMACK FX. Lymphangioleiomyomatosis: A Monogenic Model of Malignancy. *Annu Rev Med*. 2017 Jan 14;68:69-83.
2. CUDZILO CJ, SZCZESNIAK RD, BRODY AS, RATTAN MS, KRUEGER DA, BISSLER JJ, et al. Lymphangioleiomyomatosis Screening in Women With Tuberous Sclerosis. *Chest*. 2013 Aug;144(2):578-85.
3. 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. p. 206-14.
4. FRANCIS MCCORMACK, NISHANT GUPTA, YOSHIKAZU INOUE. Linfangioleiomatosis. In: Broaddus Courtney, Joel Ernst, editors. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 1343-62.
5. CUDZILO CJ, SZCZESNIAK RD, BRODY AS, RATTAN MS, KRUEGER DA, BISSLER JJ, et al. Lymphangioleiomyomatosis Screening in Women With Tuberous Sclerosis. *Chest*. 2013 Aug;144(2):578-85.
6. MCCARTHY C, GUPTA N, JOHNSON SR, YU JJ, MCCORMACK FX. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med*. 2021 Nov;9(11):1313-27.
7. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1625-33.
8. 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 Nov 15;196(10):1337-48.
9. 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. *Am J Pathol.* 2009;175(4):1410-20.
 10. MCCORMACK FX, INOUE Y, MOSS J, SINGER LG, STRANGE C, NAKATA K, et al. Efficacy and Safety of Sunitinib in Lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2011 Apr 28;364(17):1595-606.
 11. FRANCIS MCCORMACK, NISHANT GUPTA, YOSHIKAZU INOUE. Lymphangioleiomyomatosis. In: Broaddus Courtney, Joel Ernst, editors. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 1343-62.
 12. GUO M, YU JJ, PERL AK, WIKENHEISER-BROKAMP KA, RICCETTI M, ZHANG EY, et al. Single-cell transcriptomic analysis identifies a unique pulmonary lymphangioleiomyomatosis cell. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Nov 15;202(10):1373-87.
 13. NISHINO K, YOSHIMATSU Y, MURAMATSU T, SEKIMOTO Y, MITANI K, KOBAYASHI E, et al. Isolation and characterisation of lymphatic endothelial cells from lung tissues affected by lymphangioleiomyomatosis. *Sci Rep.* 2021 Dec 1;11(1).
 14. 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 Nov 15;196(10):1337-48.
 15. CRIVELLI P, LEDDA RE, TERRANEO S, CONTI M, IMERI G, LESMA E, et al. Role of thoracic imaging in the management of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med.* 2019 Oct;157:14-20.
 16. CUDZILO CJ, SZCZESNIAK RD, BRODY AS, RATTAN MS, KRUEGER DA, BISSLER JJ, et al. Lymphangioleiomyomatosis Screening in Women With Tuberous Sclerosis. *Chest.* 2013 Aug;144(2):578-85.
 17. OKAMOTO S, SUZUKI K, HAYASHI T, MURAKI K, NAGAOKA T, NISHINO K, et al. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis: The severity of cystic lung destruction assessed by the modified Goddard scoring system as a predictor for establishing the diagnosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 May 26;15(1).
 18. 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 Jul 1;14(7):1073-5.
 19. COHEN MM, FREYER AM, JOHNSON SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med.* 2009 May;103(5):766-72.
 20. 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 Dec 22;10.
 21. HUANG J, XU W, LIU P, LIU Y, SHEN C, LIU S, et al. Gene mutations in sporadic lymphangioleiomyomatosis and genotype-phenotype correlation analysis. *BMC Pulm Med.* 2022 Sep 18;22(1):354.
 22. XU W, YANG C, CHENG C, WANG Y, HU D, HUANG J, et al. Determinants of Progression and Mortality in Lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2023 Jul 1;164(1):137-48.
 23. NASCIMENTO ECTD, BALDI BG, MARIANI AW, ANNONI R, KAIRALLA RA, PIMENTA SP, et al. Immunohistological features related to functional impairment in lymphangioleiomyomatosis. *Respir Res.* 2018 Dec 8;19(1):83.
 24. LI C, LEE PS, SUN Y, GU X, ZHANG E, GUO Y, et al. Estradiol and mTORC2 cooperate to enhance prostaglandin biosynthesis and tumorigenesis in TSC2-deficient LAM cells. *J Exp Med.* 2014 Jan 13;211(1):15-28.
 25. MCCARTHY C, GUPTA N, JOHNSON SR, YU JJ, MCCORMACK FX. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med.* 2021 Nov;9(11):1313-27.
 26. ALMOOSA KF, MCCORMACK FX, SAHN SA. Pleural Disease in Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med.* 2006 Jun;27(2):355-68.
 27. CHERNBUMROONG S, JOHNSON J, GUPTA N, MILLER S, MCCORMACK FX, GARIBALDI JM, et al. Machine learning can predict disease manifestations and outcomes in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2021 Jun;57(6):2003036.
 28. RYU JH, DOERR CH, FISHER SD, OLSON EJ, SAHN SA. Chylothorax in Lymphangioleiomyomatosis*. *Chest.* 2003 Feb;123(2):623-7.
 29. LIU M, WU B, CUI Y, CHANG D, ZHANG S, GONG M. Surgical treatment of chylothorax caused by lymphangioleiomyomatosis. *J Thorac Dis.* 2014;6(2).
 30. ZHANG C, CHEN X, WEN T, ZHANG Q, HUO M, DONG J, et al. Computed tomography lymphangiography findings in 27 cases of lymphangioleiomyomatosis. *Acta radiol.* 2017 Nov 29;58(11):1342-8.
 31. 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. *Eur Respir J.* 2015 Oct;46(4):1196-9.
 32. MCCORMACK FX, INOUE Y, MOSS J, SINGER LG, STRANGE C, NAKATA K, et al. Efficacy and

- Safety of Sirolimus in Lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2011 Apr 28;364(17):1595–606.
33. FREITAS CSG, BALDI BG, ARAÚJO MS, HEIDEN GI, KAIRALLA RA, CARVALHO CRR. Use of sirolimus in the treatment of lymphangiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations. *J Bras Pneumol.* 2015 May-Jun;41(3):275-80.
 34. 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: Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Sep 15;194(6):748–61.
 35. 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 lymphangiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2024 Jun 14;19(1):236.

Correspondencia a:
 Dr. Daniel Ramos Soto
 Instituto Nacional del Tórax
 Avda. José M. Infante 717,
 Providencia. Santiago, Chile.
 Email: diramoss@gmail.com