

Renal Anjiomyolipoma ve Tuberosklerozun Eşlik Ettiği Pulmoner Lenfanjiioleiomyomatozis Olgusu

A Case Report of Pulmonary Lymphangiioleiomyomatosis with Renal Angiomyolipoma and Tuberosclerosis

Ahmet Selim Yurdakul, Şenay Demirtaş, Can Öztürk

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Lenfanjiioleiomyomatozis (LAM), sıklıkla kadınlarda görülen düz kas hücre proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu olgu sunumunda, renal anjiomyolipoma ve tuberoskleroz tablolarının eşlik ettiği öksürük şikayetiyle başvuran 27 yaşında kadın hasta sunulmuştur. Solunum fonksiyon testi normal olan hastanın toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral multipl kistler ve her iki böbrekte multipl anjiomyolipoma ait lezyonlar mevcuttu. Beyin magnetik rezonans görüntülemesinde tuberosklezoza ait lezyonlar saptandı. Renal anjiomyolipoma ve tuberoskleroz ile birliktelik gösteren nadir bir hastalık olan pulmoner LAM'ı literatür bilgisi ışığında sunmayı amaçladık. (*Gazi Med J 2011; 22: 52-5*)

Anahtar Sözcükler: Lenfanjiioleiomyomatozis, tuberoskleroz, anjiomyolipoma

Geliş Tarihi: 15.12.2010

Kabul Tarihi: 26.03.2011

ABSTRACT

Lymphangiioleiomyomatosis (LAM) is a disease occurring mainly in women and is characterised by smooth muscle cell proliferation. In this case report, a 27 year old woman with a complaint of cough and diagnosed with pulmonary LAM, renal angiomyolipoma, tuberosclerosis was presented. Thorax computed tomography of the patient, who had normal pulmonary function test, revealed bilateral multiple cysts and bilateral multiple renal angiomyolipomas. Lesions characterised with tuberosclerosis were detected in the cranium magnetic resonance. We aimed to present pulmonary LAM, which is an uncommon disease associated with renal angiomyolipoma and tuberosclerosis, with a review of the literature. (*Gazi Med J 2011; 22: 52-5*)

Key Words: Lymphangiioleiomyomatosis, tuberosclerosis, angiomyolipoma

Received: 15.12.2010

Accepted: 26.03.2011

GİRİŞ

Lenfanjiioleiomyomatozis (LAM) etyolojisi bilinmeyen sıklıkla üreme çağındaki kadınlarda görülen, akciğerin kistik destrüksiyonu ve düz kas hücre infiltrasyonu ile seyreden bir hastalıktır (1, 2). Patolojik bulgu olarak akciğer parankimi, toraks ve abdomende yer alan lenfatiklerde düz kas hücre (LAM hücresi) proliferasyonu ile karakterizedir (3). Hava yollarının düz kas hücreleri tarafından kompresyonu havayolu obstruksiyonu, hava

hapsi, alveoler hasar ve kistik değişikliklere yol açabilir (3). LAM akciğer tutulumu dışında böbrek, retroperitoneal lenf nodları, karaciğer, uterus ve pankreası da tutabilen multisistemik bir hastalıktır (3). LAM tanısı alan hastalarda renal anjiomyolipoma prevalansı %15-57 iken, LAM ve anjiomyolipoma, otozomal dominant geçiş gösteren tuberoskleroz kompleksinin bir parçasını da oluşturabilmektedir (3, 4). Semptomlar başladıktan sonra 10 yıl içinde mortalite oranı %10-20 olarak saptanmıştır (2). Tuberoskleroz (TSC), birden fazla organ-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ahmet Selim Yurdakul, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Beşevler 06500 Ankara, Türkiye Tel: +90 312 202 61 35 E-posta: ayurdakul@gazi.edu.tr

©Telif Hakkı 2011 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine www.gazimedicaljournal.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2011 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at www.gazimedicaljournal.org

doi:10.5152/gmj.2011.11

da hamartomatöz lezyonların oluşumuyla seyreden otozomal dominant geçişli genetik bir hastalıktır (5). TSC ile LAM %30 oranında birlikte görülür. TSC-LAM ve sporadik LAM (S-LAM) oluşumunda, hücrenin besin kaynakları ile enerji kontrol yollarını düzenleyen ve tümör baskılayıcı olarak çalışan tuberokleroz genlerinde (TSC1-TSC2) mutasyonların rol oynadığı saptanmıştır (2). Bu olgu sunumunda, öksürük şikayetiyle başvuran renal anjiomyolipom öyküsü olan 27 yaşında hasta sunulmuştur.

OLGU

Yirmi yedi yaşında kadın hasta merkezimize altı aydır olan kuru öksürük ve zaman zaman ortaya çıkan batıcı tarzda göğüs ağrısı ile başvurdu. Sigara kullanma öyküsü olmayan hastanın kronik duodenit, tiroid hiperplazisi ve 2 yıl öncesinde iki kez geçirilmiş parsiyel nefrektomi öyküsü mevcuttu. Soy geçmişinde özellik yoktu.

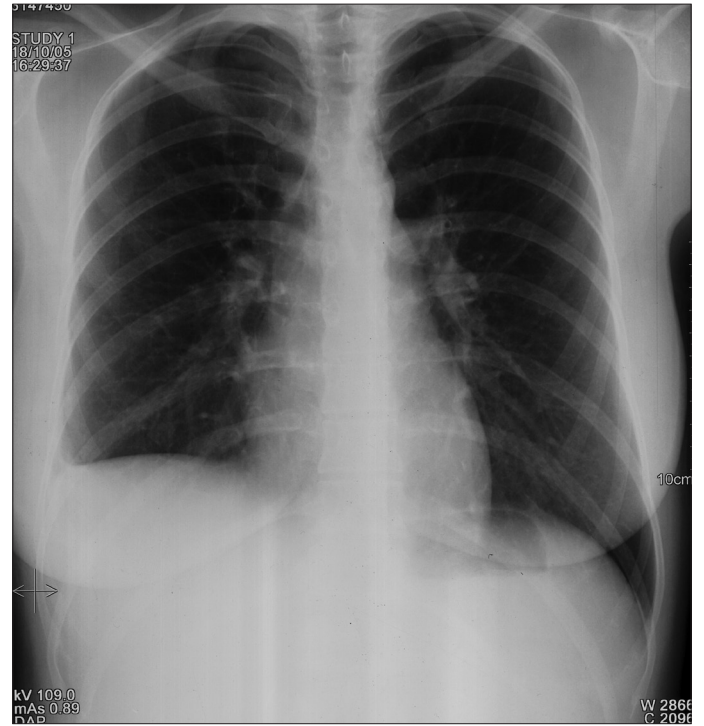
Fizik muayenesinde vücut ısısı 36.8°C, solunum sayısı 18/dakika, kan basıncı 120/80 mmHg, nabız 78/dakika olarak ölçüldü. Solunum sistemi ve diğer sistem muayeneleri doğaldı. Biyokimyasal ve hemogram testleri normaldi.

Solunum fonksiyon testinde zorlu vital kapasite (FVC): %80 (3080 ml), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁): %80 (2480 ml), FEV₁/FVC: %81, difüzyon kapasitesi (DLCO): %85 olarak ölçüldü. Akciğer grafisinde bilateral havalanma artışı mevcuttu ve sağ kostafrenik sinüs künttü (Resim 1). Bilgisayarlı toraks tomografisinde her iki akciğerde dağınık yerleşimli çok sayıda ince duvarlı kistler izlendi (Resim 2). Hastanın radyolojik bulgularıyla beraber özgeçmişide dikkate alınarak tekrar sorgulandığında üç yıl önce benzer şikayetleri olması üzerine çekilen bilgisayarlı toraks ve üst abdomen tomografisinde her iki akciğer parankiminde dağınık yerleşimli, iyi sınırlı, uniform ince duvar yapısına sahip multipl kistik alanlar ve her iki böbrekte anjiomyolipoma ait lezyonlar olduğu tespit edildi (Resim 3).

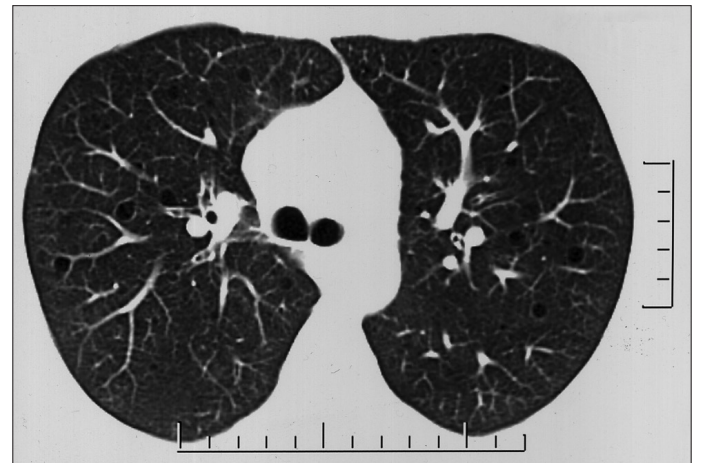
Hastanın dosya verileri incelendiğinde iki yıl önce, abdomen ultrasonografi ve tomografide her iki böbrekte tanımlanan lezyonların anjiomyolipom ile uyumlu olduğu belirtilmiş, renal arter doppler ultrason ile yapılan incelemesinde böbrekte tanımlanan kitle basilarına bağlı olarak renal arterde lokal stenoz saptanması nedeniyle sağ parsiyel nefrektomi operasyonu yapılmış ve hastanın patolojik olarak anjiomyolipom tanısının doğrulanmış olduğu tespit edildi. Çekilen kranial manyetik rezonansda her iki serebral hemisferde tuberokleroz ile uyumlu lezyonlar tespit edildi. Hastaya klinik ve radyolojik bulgularla beraber tuberokleroz ve renal anjiomyolipomanın da eşlik ettiği LAM tanısı konularak takibe alındı.

TARTIŞMA

Lenfanjiyoleiomyomatozis sıklıkla üreme çağındaki kadınlarda görülen lenfatik ve kan damarlarında anormal düz kas hücre proliferasyonu ve akciğerlerin kistik destrüksiyonu ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır (2, 6). LAM sporadik olarak görülebilmekle birlikte tuberokleroz kompleksi içinde de yer alır (2). En sık ortaya çıkan klinik tablo egzersiz dispnesi, tekrarlayan pnömotoraks, abdominal ve torasik lenfadenopatiler ve tümörler (anjiomyolipom ve lenfanjiomyom tipinde) şeklindedir (1, 2). Yapılan çalışmalarda %53-61 oranında öksürük görülürken hemoptizi, göğüs ağrısı, şilöz plevral efüzyon tabloya eşlik edebilmektedir (1). Olgumuzda öksürük ve göğüs ağrısı mevcuttu. 20-69 yaş arası kadınlarda görülme prevalansı 1.8/1 milyon iken hastalığın ortalama başlangıç yaşı 35 olarak tespit edil-



Resim 1. Akciğer grafisinde bilateral havalanma artışı ve sağ kostafrenik sinüsün künt olduğu izlenmektedir



Resim 2. Bilgisayarlı toraks tomografisinde her iki akciğerde dağınık yerleşimli çok sayıda ince duvarlı kistler izlenmektedir

miştir (2, 6-10). Ülkemizde de yayımlanmış vaka bildirimleri olmuştur. Postmenopozal kadında uterin leiomyomla birlikte görülen pulmoner LAM olgusu bu hastalığa dikkat çekmektedir (11). Olgumuz 27 yaşında bir kadın hastaydı.

LAM tanısı alan hastalar sıklıkla dispne ve hava yolu obstrüksiyonu bulgularıyla başvurdukları için tanı geç konulabilmektedir ve serilerde semptomların başlangıcı ile tanı arasında geçen süre ortalama 4 yıldır (4). Özellikle hastalığın başlangıcında nefes darlığı semptomu astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi hastalıklara bağlanmakta ve inhaler bronkodilatör ve steroid tedavileri uygulanmaktadır. Hastamızda öksürük ve göğüs ağrısı semptomlarının olması ve iki kez parsiyel nefrektomi operasyonunda anjiomyolipom tanısı konulması ön tanı olarak LAM düşünmemize neden olmuştur. Ayırıcı tanıda astım, KOAH, idiyopatik pulmoner fibrozis, sarkoidoz,



Resim 3. Bilgisayarlı üst abdomen tomografisinde her iki böbrekte anjiyomyolipoma ait lezyonlar izlenmektedir

histiositözis X, ekstremsk alerjik alveolit ve tuberküloz düşünülmelidir (1, 4). Öncelikli olarak amfizem ve Langerhans hücreli histiositöz (LHH) ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Sigara içme öyküsünün olmaması ve amfizem kistlerinin belirgin duvarlarının olmaması ile amfizemden ayrılabilir. LHH, akciğerlerin orta ve üst zon tutulumu, kist duvarlarının daha ince olması ve daha düzensiz dağılımı ile LAM'dan farklılık gösterir. Daha az sıklıkla görülen Sjögren sendromu, foliküler bronşiolit, lenfositik interstisyel pnömoni, hipersensitivite pnömonisi, amiloidozis, hafif zincir depo hastalığı, bronkopulmoner displazi, metastatik endometrial stromal sarkom, düşük grade leiomyosarkom, Birt-Hogg-Dube sendromu ve Lenfanjiomatozis ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır. Birt-Hogg-Dube sendromu, spontan pnömotoraks, deri lezyonları, pulmoner kistler, renal hücreli kanser, spontan pnömotoraks'ın birlikte olabildiği TSC-LAM gibi nadir görülen bir tümör baskılayıcı sendromdur. Lenfanjiomatozis ise abdominal ve torakal lenfatiklerin düz kas infiltrasyonu, lenfadenopatiler, lenfanjiomalar, şilöz sıvı oluşumu ve kemik tutulumu (Gorham sendromu) ile seyreden bir hastalıktır (2).

LAM tanısı tipik olarak egzersiz dispnesi, tekrarlayan pnömotoraksı olan hastalarda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi (YRBT) ile konulur ya da daha az olarak lenfoma yada abdominal bir tümörden şüphelenilerek yapılan biyopsi veya operasyonlardan sonra konulur. Radyolojik olarak düz grafide hastalığın şiddetiyle korele olarak normal bulgulardan bilateral retikülonodüler infiltrasyonlara kadar farklı görünümde olabilir. YRBT'de çapı 2-20 mm olabilen ince duvarlı kistler, nodüller, bal peteği manzarası görülebilmektedir (1, 4). LAM için radyolojik incelemelerin karakteristik olmadığı durumlarda ise kesin tanı için akciğer biyopsisi yapılmalıdır (1, 2). LAM tanısı için altın standart akciğer veya tutulan lenfatiklerden yapılan doku biyopsisinde LAM hücreleri adı verilen anormal düz kas hücreleri tarafından oluşturulan nodüler infiltrasyonların gösterilmesidir. İmmunohistokimyasal boyama düz kas belirteci aktin ve melanoma ilişkili antijen HMB45 açısından pozitifdir (12). Olgumuzda iki yıl önce parsiyel nefrektomi operasyonu ile anjiomyolipom tanısı olmasına rağmen solunum sistemi semptomları olmadığı için LAM düşünülmemişti. Ancak anjiomyolipom ya da tüberoskleroz kompleks bulunan hastalarda rutin taramaların yapılması sıklıkla erken ve asemptomatik LAM'ı olan hastaların ortaya çıkmasına neden olur (2).

Olgumuza bu açıdan bakıldığında; toraks tomografisinde akciğerde multipl kistlerle beraber renal anjiomyolipomanın eşlik etmesi, kranial MR'da tüberoskleroz ile uyumlu bulguların saptanması kadın bir hastada LAM, renal anjiomyolipoma ve tüberoskleroz birlikteliğini ve ayrıntılı öykü almanın önemini vurgulamaktadır.

LAM'da solunum fonksiyon testleri normal olabilirken obstrüktif, restriktif ve mikst patern de görülebilir. Bu farklılık hastalığın patolojik evresiyle ilişkilidir. Başlangıçta bronşların çevresindeki düz kas hücre proliferasyonu hava yolu obstrüksiyonuna yol açarak astımı taklit edebilir. Hastalık ilerledikçe kistik ve büllöz formasyonlar oluşarak hava hapsi ve rezidüel volümde artışa neden olur. Hastalığın geç döneminde ise difüzyon kapasitesinde azalma, kor pulmonale ve solunum yetmezliği ortaya çıkabilmektedir (13). Olgumuzun yapılan solunum fonksiyon testleri normal olarak değerlendirildi ve takibe alındı. Yapılan çalışmalarda LAM'lı hastaların yıllık FEV₁ düşüşleri ortalama 75±9 ml ile 118±142 ml arasında bulunmuştur (14-16).

LAM akciğer tutulumu dışında böbrek, retroperitoneal lenf nodları, karaciğer, uterus ve pankreası da tutabilen multisistemik bir hastalıktır (3). LAM'ın ekstrapulmoner olarak en önemli birliktelik gösterdiği patoloji renal anjiomyolipomadır. Tüberoskleroz kompleks ve LAM birlikteliği olan olgularda %93, sporadik LAM'ı olan olgularda ise %30-50 arasında renal anjiomyolipoma görülebilmektedir ve abdomen ultrasonografi veya tomografi ve biyopsi ile tanıya gidilebilmektedir (3, 17-19). LAM ve renal anjiomyolipom arasındaki ortak patogenetik faktör olarak her iki hastalıkta da düz kas hücrelerinde HMB45 antikorlarıyla immünreaksiyon olduğu ileri sürülmüştür (3). Olgumuzda da tüberoskleroz kompleks ve LAM birlikteliği ile renal anjiomyolipoma tespit edilmiştir.

Tüberoskleroz otozomal dominant geçiş gösteren farklı organlarda hamartomlarla seyreden, epilepsi, öğrenme güçlüğü, davranışsal problemler, renal ve dermatolojik tutulumla karakterize bir hastalıktır (20). LAM ve renal anjiomyolipoma da tüberoskleroz kompleksinin bir parçasını oluşturabildiği için tanı alan hastalar tüberoskleroz açısından ayrıntılı incelenmelidir.

Pnömotoraks, LAM'lı hastaların yaklaşık %60-70'inde görülmekte ve rekürrens oranları %70'dir (2). Pnömotoraks görülme sıklığı kistlerin büyüklüğü ile ilişkili bulunmuştur. 0.5 cm'den büyük kistlerde daha sık pnömotoraks geliştiği tespit edilmiştir (21). Ancak olgumuzda yaklaşık kist boyutları farklılık göstermekle birlikte 14 mm boyutlarına ulaşmakta idi ve pnömotoraks görülmemiştir. Pnömotoraksın tekrarlama oranları aspirasyon ve göğüs tüpü gibi konservatif yöntemlerden sonra %66, kimyasal yada cerrahi plöredesis tedavilerini takiben %27-32 oranında görülmektedir (22).

Günümüzde LAM hastalığının tedavisi esas olarak östrojen antagonizmasına dayanmaktadır ve en yaygın kullanılan tedavi ise intramüsküler progesteron uygulanmasıdır (2). Ancak retrospektif incelemelerde hormonal tedavilerin FEV₁ düşüşünü engellemediği görülmüştür (23). Ayrıca gonadotropin-releasing hormon agonistleri ve yapılan bilateral oofektomi tedavilerinin LAM'ın progresyonunu engellemediği görülmüştür (10, 24, 25). Özellikle reversibl havayolu obstrüksiyonu olan hastalarda bronkodilatör tedavi önerilmektedir (2). LAM hastalığında uygulanan bu tedavilerin etkili olmaması üzerine selektif östrojen antagonistleri (fispemiphe), mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus), metalloproteinaz ve anjiogenez inhibitörleri (doksisisiklin, bevacizumab) ve lenfanjiogenez inhibitörleri (anti-VEGF-D antikorları) üzerinde çalışmalar devam etmektedir (2). Belirgin şikayeti olmayan hastamız takibe alındı.

Belirgin nefes darlığı, hipoksi, DLCO'da belirgin azalma yada FEV₁'de beklenen değer %30'un altında olan ağır LAM hastalarında

akciğer transplantasyonu önerilmektedir (2). Ancak transplante edilen organda hastalığın tekrarladığı saptanmıştır. LAM hücrelerinin benign karakterli olmasına rağmen metastaza benzer düz kas infiltrasyonları göstermesi tümör araştırmacılarının dikkatini çekmiş ve altta yatan metastaz mekanizmaları tartışılır hale gelmiştir (26).

Özellikle açıklanamayan tekrarlayan pnömotoraks olan, tüberosklerozu olan, sigara içimi olmayan amfizem ya da primer spontan pnömotoraks teşhisi konulan hastalarda YRBT yapılması önerilmektedir (27, 28). Hastaların takibi için her 6-12 ayda bir solunum fonksiyon testleri, her 1-3 yılda bir ise YRBT çekilmesi önerilmektedir (2).

Sonuç olarak; LAM, renal anjiomyolipoma veya tüberoskleroz tanısı alan kadın hastalarda bu üç klinik tablonun ayrı ayrı olabileceği gibi birlikte olabileceği de akılda tutulmalı ve hastalar gerek klinik gerekse radyolojik ve laboratuvar olarak ayrıntılı araştırılmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Sullivan EJ. Lymphangioleiomyomatosis: a review. *Chest* 1998; 114: 1689-703. [\[CrossRef\]](#)
2. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis. A clinical update. *Chest* 2008; 133: 507-16. [\[CrossRef\]](#)
3. Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1999; 115: 1041-52. [\[CrossRef\]](#)
4. Johnson S. Rare diseases. 1. Lymphangioleiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax* 1999; 54: 254-64. [\[CrossRef\]](#)
5. Vianna FG, Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Sarcinelli-Luz B, Carvalho JF, et al. Tuberous sclerosis with pulmonary lymphangioleiomyomatosis and renal angiomyolipomas. Computed tomographic findings: a case report *Case J* 2009; 2: 9238.
6. NHLBI Workshop. NHLBI Workshop Summary. Report of workshop on lymphangioleiomyomatosis. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 679-83.
7. 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. [\[CrossRef\]](#)
8. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527-33.
9. Oh YM, Mo EK, Jang SH, Yoo CG, Kim YW, Seo JW, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in Korea. *Thorax* 1999; 54: 618-21. [\[CrossRef\]](#)
10. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254-60. [\[CrossRef\]](#)
11. Kokturk N, Demirtas S, Bakir H, Turktas H, Akyurek N, Yorgancılar CD, et al. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis in combination with uterine leiomyoma in a postmenopausal woman. *South Med J* 2006; 99: 1312-3. [\[CrossRef\]](#)
12. Tanaka H, Imada A, Morikawa T, Shibusa T, Satoh M, Sekine K, et al. Diagnosis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by HMB45 in surgically treated spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 1995; 8: 1879-82. [\[CrossRef\]](#)
13. Hancock E, Osborne J. Lymphangioleiomyomatosis: a review of the literature. *Respiratory Med* 2002; 96: 1-6. [\[CrossRef\]](#)
14. Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Cancer Control* 2006; 13: 276-85.
15. 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.
16. Lazor R, Valeyre D, Lacroque J, Wallaert B, Urban T, Cordier JF, et al. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2004; 98: 536-41. [\[CrossRef\]](#)
17. Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: Abdominopelvic CT and US findings. *Radiology* 2000; 216: 147-53.
18. Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss J. Sporadic lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioleiomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology* 2007; 242: 277-85. [\[CrossRef\]](#)
19. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int* 2004; 66: 924-34. [\[CrossRef\]](#)
20. Badawi RA, Geddes DM. Exertional haemoptysis: LAM and TSC. *Thorax* 2003; 58: 460. [\[CrossRef\]](#)
21. Steagall WK, Glasgow CG, Hathaway OM, Avila NA, Taveira-Dasilva AM, Rabel A, et al. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L800-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, Huggins JT, Young LR, Sullivan EJ, et al. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 2006; 129: 1274-81. [\[CrossRef\]](#)
23. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004; 126: 1867-74. [\[CrossRef\]](#)
24. de la Fuente J, Páramo C, Román F, Pérez R, Masa C, de Letona JM. Lymphangioleiomyomatosis: unsuccessful treatment with luteinizing-hormone-releasing hormone analogues. *Eur J Med* 1993; 2: 377-8.
25. Rossi GA, Balbi B, Oddera S, Lantero S, Ravazzoni C. Response to treatment with an analog of the luteinizing-hormone-releasing hormone in a patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 174-6.
26. Yu J, Henske EP. mTOR activation, lymphangiogenesis, and estrogen-mediated cell survival: the "perfect storm" of pro-metastatic factors in LAM pathogenesis. *Lymphat Res Biol* 2010; 8: 43-9. [\[CrossRef\]](#)
27. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13: 624-8. [\[CrossRef\]](#)
28. Young LR, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 199-200. [\[CrossRef\]](#)